

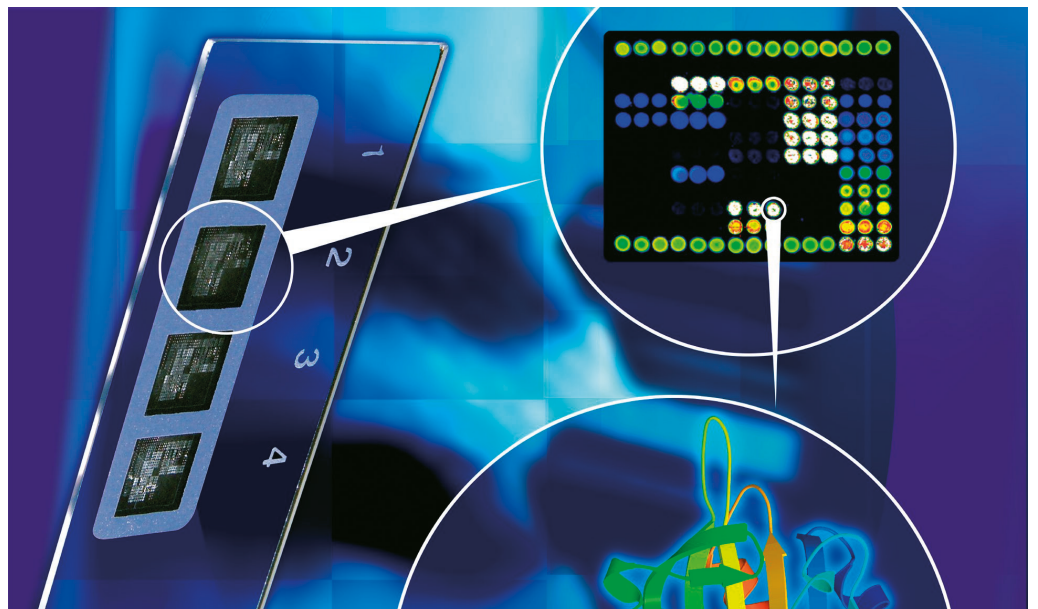
Scientific news,  
opinions and reports

# Journal

## *ImmunoDiagnostics*

### Vorteile eines umfassenden Sensibilisierungsprofils

In diesem Journal bieten wir einen Überblick über die zahlreichen klinischen Anwendungen des ImmunoCAP ISAC. Das detaillierte Sensibilisierungsprofil des Allergenchips unterstützt Ärzte darin, die Diagnose und Risikoeinschätzung bei allergischen Patienten zu verbessern, sowie bei der Indikationsstellung einer Immuntherapie.



**Klinischer Nutzen des ImmunoCAP® ISAC**

**thermo**scientific

## Multiplexverfahren in der molekularen Allergologie



In den vergangenen Jahren ist der Einsatz der molekularen Allergiediagnostik in der klinischen Praxis signifikant angestiegen und wird schon in naher Zukunft zur Standarddiagnostik des Allergologen gehören. Zu diesem Schluss kommen die Autoren des

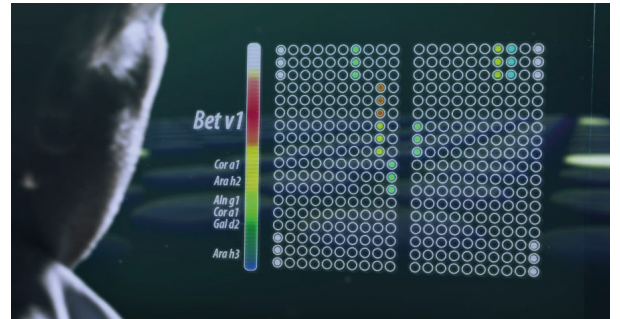
Konsensdokuments zur molekularen Allergiediagnostik von WAO-ARIA-GAL<sup>2</sup>EN.<sup>2</sup>

Allergen-Mikroarrays zur simultanen Bestimmung von mehreren Allergenen haben sich über die Jahre stetig weiterentwickelt. Während mit den ersten Prototypen rund 50 Allergenkomponenten untersucht werden konnten, sind es heute 112 rekombinante oder natürlich gereinigte Allergene. Seit der Verfügbarkeit von Allergenchips nutzt eine zunehmende Zahl allergologisch tätiger Ärzte die breitgefächerten und detaillierten Sensibilisierungsprofile, die aus nur 30 µl Blutserum gewonnen werden.

Der Allergenchip ImmunoCAP ISAC liefert klinisch relevante Ergebnisse, die eine präzise Diagnose erleichtern und das Patientenmanagement optimieren. Insbesondere Patienten mit Polysensibilisierung und unklarer klinischer Vorgeschichte profitieren vom Allergenchip.

ImmunoCAP ISAC wurde in zahlreichen Studien eingesetzt. Dabei wurden Erkenntnisse über die geografische Diversität von Sensibilisierungen und ihren Zusammenhang mit unterschiedlichen Allergenexpositionen gewonnen. Aber auch die sukzessive molekulare Ausbreitung der Sensibilisierungen im Verlauf der Kindheit konnte mit dem Microarray untersucht werden.

Lernen Sie die klinische Anwendung von ImmunoCAP ISAC in der Forschung als auch in der Routine anhand ausgewählter publizierter Daten kennen!



## Inhalt

### Klinischer Nutzen des ImmunoCAP ISAC

- 3 ImmunoCAP ISAC
- 3 Umfassende Sensibilisierungsprofile
- 5 Untersuchung klinischer Phänotypen
- 6 Unerwartete Sensibilisierungen erkennen
- 7 Indikation für eine spezifische Immuntherapie
- 7 Allergische Erkrankungen besser verstehen
- 8 Fazit
- 9 Literatur

Das ImmunoDiagnostics Journal ist ein Broschüre von  
**Thermo Fisher Scientific**

Die Ausgabe wird publiziert von Thermo Fisher Scientific  
Phadia AB, P.O. 6460, SE-75137 Uppsala, Sweden

#### Herausgeberin

Malin Berthold

#### Mitwirkende

Ron Hogg, Anita Kober

# Klinischer Nutzen von ImmunoCAP ISAC

Die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper (sIgE) gegen Allergenkomponenten liefert wertvolle Informationen zur klinischen Bedeutung von Sensibilisierungen, die aus Allergenextrakten nicht gewonnen werden können. Diese Ergebnisse erleichtern die Diagnostik allergischer Erkrankungen und unterstützen die Risikoeinschätzung in der klinischen Praxis. Die Informationen können dem Arzt auch bei der Verordnung einer spezifischen Immuntherapie (SIT) für Patienten mit komplexen Symptomen und Sensibilisierungsmustern helfen.<sup>1, 2</sup>

“ Am besten eignet sich die ISAC Testung für polysensibilisierte Kinder und Erwachsene mit Verdacht auf eine Sensibilisierung gegen kreuzreaktive Allergene, insbesondere wenn Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene eine Rolle spielen können.”

Konsensdokument über molekulare Allergiediagnostik<sup>2</sup>  
Canonica et al., WAO-ARIA-GA<sup>2</sup>LEN

## ImmunoCAP ISAC

ImmunoCAP ISAC (Immuno Solid-Phase Allergen Chip) kombiniert die Biochip-Technologie mit der molekularen Allergologie in einem miniaturisierten Immunoassay.<sup>3–5</sup> Die Testergebnisse liefern eine Momentaufnahme des Sensibilisierungsstatus des Patienten und zeigen sowohl spezifische als auch kreuzreaktive Sensibilisierungen. Die aktuelle ISAC Allergenchip-Generation umfasst 112 spezifische und kreuzreaktive Allergenkomponenten aus 51 Allergenquellen, die neben Risikomarkern für Nahrungsmittel-Allergien auch spezifische Marker für Pollen, Milben, Tiere, Schimmelpilze, Schalentiere und Insektengifte umfassen, sowie Marker für Sensibilisierungen gegen kreuzreaktive Kohlenhydrat-Determinanten, CCD (Abb. 1). Neben dem regulären ISAC Allergenchip wurden für Studien auch Mikroarrays mit zusätzlichen Komponenten für besondere Anforderungen gefertigt, wie der MeDALL-Biochip.<sup>8–10</sup>

Die technische und klinische Leistungsfähigkeit von ISAC wurde in zahlreichen Studien validiert.<sup>2, 6–8, 11–15</sup> Der Allergenchip liefert das Sensibilisierungsprofil des Patienten kosteneffizient durch die simultane Testung eines breitgefächerten Allergenpanels und bietet damit wesentliche Vorteile gegenüber dem herkömmlichen Singleplex-Test. Mithilfe der Xplain-Software wird dem Arzt die Analyse der umfangreichen Daten erleichtert.

Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die klinischen Anwendungen von ISAC in der Diagnostik sowie den Nutzen in der Forschung.

## Umfassende Sensibilisierungsprofile

Das umfassende IgE-Antikörperprofil, das mit ISAC erstellt werden kann, ist besonders für die Untersuchung allergenspezifischer IgE-Antworten bei polysensibilisierten Patienten geeignet.

Mit ISAC durchgeführte Studien an Patienten mit Inhalations-Allergien zeigten geografische Unterschiede bei den Sensibilisierungsmustern und halfen so, kreuzreaktive Sensibilisierungen zu erkennen.<sup>16–19</sup> Bei polysensibilisierten Zentraleuropäern wurden häufig unerwartete Sensibilisierungen gegen Zypresse, Olive und Platane (Cup a 1, Cry j 1, Ole e 1, Pla a 1 und Pla a 2) gefunden, aber eine nur geringe Häufung von Sensibilisierungen gegen Panallergene.<sup>19</sup> Ein Teil dieser Ergebnisse erklärt sich durch kreuzreaktive CCDs auf diesen natürlich gereinigten Allergenen. In solchen Fällen kann die Xplain-Software helfen, die mögliche Auswirkung von CCD-Antikörpern zu interpretieren. Im Gegensatz zu diesen Daten zeigten Rhinitis- und Asthmapatienten aus Nordwestitalien häufig eine Co-Sensibilisierung gegen Panallergene, zumeist Profilin und PR-10 Proteine.<sup>17</sup>

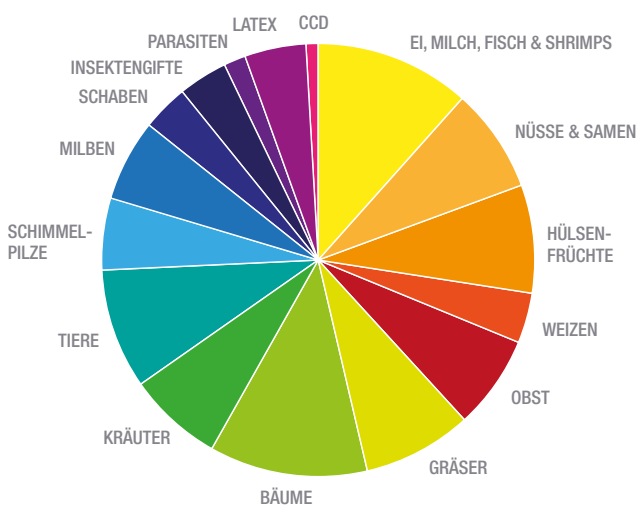


Abb. 1: Anteil der Allergenkomponenten im ImmunoCAP ISAC, aufgeteilt nach Allergenquellen. Der Allergenchip enthält eine Auswahl spezies-spezifischer wie auch der wichtigsten kreuzreaktiven Allergene, welche Informationen zu Hunderten von Allergenquellen liefern können.

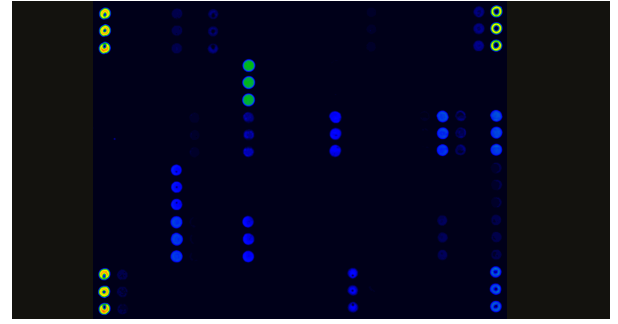


Abb. 2: ISAC eignet sich gut, um Sensibilisierungen auszuschließen wie auch zur Abklärung polysensibilisierter Patienten. Links: Der Biochip eines nicht-sensibilisierten Patienten. Rechts: Der Biochip eines polysensibilisierten Patienten.

Mithilfe von ISAC konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Atemwegsallergien häufig Nahrungsmittelsensibilisierungen auftreten und umgekehrt. Bei polysensibilisierten italienischen Patienten mit Atemwegssymptomen wies die Mehrheit (58 %) sIgE gegen nahrungsmittelspezifische Allergene auf. Über die Hälfte war gegen nicht-spezifische Lipid-Transfer-Proteine (nsLTP) sensibilisiert, 8 % gegen Speicherproteine aus Samen.<sup>15</sup> Außerdem lieferte ISAC wichtige Daten über IgE-vermittelte Kreuzreaktionen bei rund 70 % der polysensibilisierten Patienten mit Atemwegssymptomen, sodass eine zuverlässigere Diagnose und Therapieentscheidung getroffen werden konnte.<sup>20</sup> In über 90 % dieser Fälle wurden folgende Informationen als klinisch besonders wichtig bewertet: sIgE gegen Komponenten, die möglicherweise mit Nahrungsmittel-Allergien assoziiert sind, unerwartete Sensibilisierungen gegen Profilin oder nsLTP sowie potenzielle Auslöser des oralen Allergiesyndroms (OAS). Diese konnten die Patientenbehandlung verbessern.<sup>20</sup>

In anderen Studien wurde Profilin als Risiko-Nahrungsmittelallergen bei allergischen Patienten während starker Gräserpollenexposition identifiziert.<sup>21</sup>

Eine belgische Studie konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den PR-10-Sensibilisierungsprofilen von Birkenpollenallergikern mit und ohne OAS-Symptomatik nachweisen. Hingegen zeigte das Sensibilisierungsprofil bei Patienten ohne OAS-Symptome breiter gestreute Sensibilisierungen gegen unterschiedliche Allergene, darunter ganzjährige Allergene wie Milben-, Katzen-, Hunde- und Schimmelpollenallergene und ebenso eine häufigere Sensibilisierung gegen Profilin.<sup>23</sup>

### Polysensibilisierung und Asthmarisiko

Der Zusammenhang zwischen multipler IgE-Sensibilisierung und Asthma wurde mit ISAC untersucht. Die Prävalenz von Asthma, die FeNO-Werte und bronchiale Reaktivität stiegen mit der Anzahl der Sensibilisierungen gegen perenniale, Pollen- und Nahrungsmittelallergene, wobei eine Co-Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene auf ein erhöhtes Risiko für Asthma und Atemwegsentzündungen bei Pollenallergikern hindeutete.<sup>24</sup> Die Allergenchipdaten ermöglichten eine verbesserte Risikoeinschätzung bei schwedischen Kindern mit Allergien gegen Felltiere. Bei Schulkindern mit schwerem Asthma war

eine Polysensibilisierung gegen Lipocaline (Mus m 1, Equ c 1, Fel d 4, Can f 1 und 2), Argininesterase (Can f 5) und Uteroglobulin (Fel d 1) aus Felltieren mit stärkerer Entzündung der Bronchien assoziiert. Dies lässt vermuten, dass eine Sensibilisierung gegen mehrere Lipocaline aus Katze, Pferd und Maus Asthmasymptome verschlimmern könnte, wobei eine höhere Zahl sensibilisierender Lipocaline die Wahrscheinlichkeit für schweres Asthma erhöhen würde.<sup>25</sup>

Kinder mit schwerem Asthma waren gegen drei oder mehr Lipocaline polysensibilisiert und hatten höhere sIgE-Spiegel gegen Katze, Hund und Pferd sowie ein komplexeres IgE-Antikörperprofil, was auf eine molekulare Ausbreitung der Komponentensensibilisierung (molecular spreading) hinweist.<sup>26</sup>

In einer epidemiologischen Studie war Asthma bei Schulkindern, insbesondere bei Kindern mit Katzen- und Hundesensibilisierung, stark mit einer Co-Sensibilisierung gegen die Katzenkomponenten Fel d 1/Fel d 4 und die Hundekomponenten Can f 1/Can f 2/Can f 5 assoziiert.<sup>27</sup>

### Atopische Dermatitis

Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) sind besonders anfällig für Nahrungsmittel-Allergien und zeigen oft hohe Gesamt-IgE-Spiegel (tIgE), sodass es schwierig sein kann, zwischen spezifischen und unspezifischen Sensibilisierungen zu differenzieren.<sup>28</sup> ISAC wurde bereits bei Studien mit AD-Patienten eingesetzt und kann den Nachweis von sIgE-Antikörpern verbessern, da hohe tIgE-Spiegel die Messungen nicht beeinflussen.<sup>12</sup>

Die durch ISAC identifizierten sIgE-Antikörper gegen Milch- und Eikomponenten sowie Speicherproteine aus Erdnuss (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6) korrelierten sehr gut mit den Patientenberichten über Nahrungsmittelreaktionen. Die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen AD stieg signifikant mit der Zahl der nachweisbaren Komponenten gegen ein bestimmtes Nahrungsmittel.<sup>29</sup> Die Zahl der sIgE-Sensibilisierungen verlief in Korrelation zur Höhe der tIgE-Spiegel. Dies kann darauf hindeuten, dass allergenspezifische Sensibilisierungen bei atopischen Patienten mit hohem tIgE-Titer möglicherweise unentdeckt bleiben, wenn nicht ein breites Spektrum an Allergenkomponenten getestet wird.<sup>30</sup>

Die Bedeutung einer umfassenden Testung wurde durch die Allergenchipdaten unterstrichen. Diese zeigten, dass AD-Patienten häufig gegen Allergene sensibilisiert sind, die nicht routinemäßig in den aktuellen AD-Screening-Empfehlungen enthalten sind, zum Beispiel *Staphylococcus aureus*-Exotoxine, *Alternaria alternata* sowie Haselnussallergene.<sup>30</sup>

Sensibilisierungen gegen Profilin, Tropomyosine und PR-10 Proteine lassen unter Umständen bei Kindern auf schwerere Erkrankungen schließen.<sup>30</sup> Bei Erwachsenen hingegen weist sIgE gegen Kuhmilchallergenkomponenten auf eine schwere AD hin, aber sIgE gegen PR-10 Proteine nicht.<sup>31</sup>

Angesichts der großen Zahl möglicher Auslöser oder Verstärkungsfaktoren der AD sind negative Ergebnisse gegen das gesamte Allergenspektrum auf ISAC eine gute Indikation zum Ausschluss einer atopischen Beteiligung an der Erkrankung. Eine im Umfang vergleichbare Testung können Haut-Prick- oder Singleplex-IgE-Tests nicht ohne Weiteres leisten.<sup>32</sup>

## Eosinophile Ösophagitis

Obwohl Kinder mit eosinophiler Ösophagitis (EO) sehr häufig gegen mehrere Aero- und Nahrungsmittelallergene sensibilisiert sind, ist der Zusammenhang zwischen Symptomatik und Sensibilisierung nicht klar.<sup>33, 34</sup> Die Bedeutung des Pollen-Nahrungsmittel-Allergiesyndroms bei EO wurde mit ISAC untersucht.<sup>35</sup> Während Kinder häufiger gegen Nahrungsmittelallergene sensibilisiert waren, zeigten Erwachsene häufiger Sensibilisierungen gegen Aeroallergene, insbesondere Profilin.<sup>36,37</sup> Bei Erwachsenen wurden Nahrungsmittelsensibilisierungen oftmals durch PR-10-Kreuzreaktivität als Folge einer Primärsensibilisierung auf Birkenpollen ausgelöst.<sup>38</sup>

## Untersuchung klinischer Phänotypen

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ISAC Ergebnisse mit Einzeltestungen vergleichbar sind.<sup>39–43</sup> ISAC kann mit der konventionellen IgE-Bestimmung kombiniert werden und aufgrund des erweiterten Sensibilisierungsprofils beim Patienten eine Risikoabschätzung ermöglichen. Damit kann die Notwendigkeit von Provokationstests verringert werden.

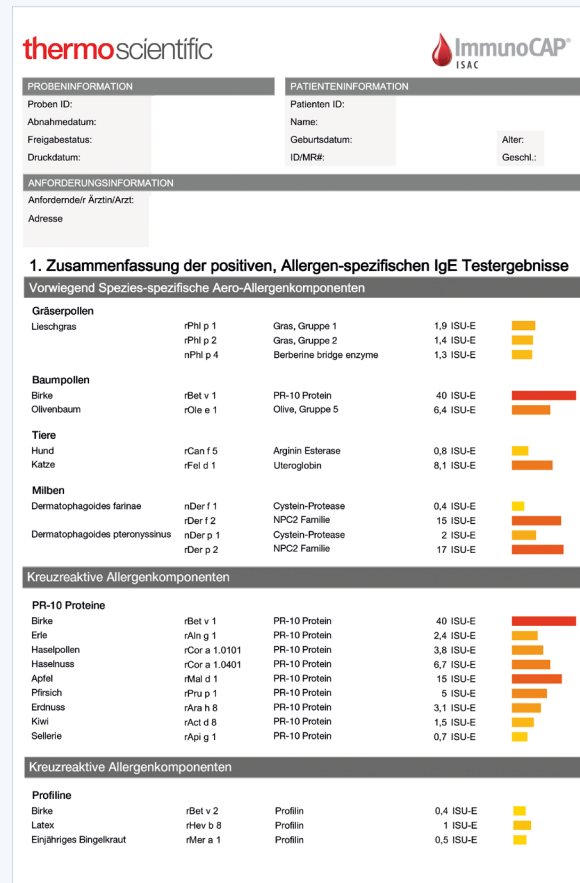
## Fallbeispiel

**Robert (35) aus Großbritannien leidet an schwerem Heuschnupfen während des Frühlings und Frühsommers, hat aber kein Asthma. Nach dem Verzehr von Äpfeln, Pfirsichen, Pflaumen und Kirschen schwellen Lippen und Rachenraum an.**

Seit vielen Jahren reagiert er auf Katzenkontakt und in feuchten Innenräumen mit Niesen und Schnupfen. In letzter Zeit niest er auch während des Winters zu Hause. Bisher wurden die Beschwerden mit Antihistaminika behandelt. Robert konsultiert nun einen Allergologen, der nach Erhebung der Krankengeschichte einen ImmunoCAP ISAC Test durchführt. Die Ergebnisse zeigen Primärsensibilisierungen gegen Milben-, Katzen- und Hundeallergene, sowie gegen Birken- und Gräserpollen.

Die Sensibilisierungen gegen PR-10 Proteine erklären die pollenassoziierte Nahrungsmittelsymptomatik. Jedoch ist er weder gegen Speicherproteine der Nüsse oder Samen noch gegen nsLTP sensibilisiert, sodass nur ein sehr geringes Risiko für schwere Reaktionen besteht.

Überraschend zeigen die Daten sIgE gegen Ole e 1, ein spezifisches Allergen aus Olivenpollen, was für die britischen Inseln eher untypisch ist. Vermutlich handelt es sich um eine Kreuzreaktion aufgrund einer primären Eschenpollensensibilisierung. Dies erklärt auch, warum er zu Hause allergisch reagiert – seine Frau hat mehrere kleine Olivenbäume im Wintergarten.



## Erdnuss-Allergie

Mit den sechs Erdnusskomponenten auf dem Allergenchip ISAC (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 8 und Ara h 9) konnte die Mehrheit der Erdnussallergiker von nicht-atopischen Kontrollen unterschieden werden.<sup>39</sup> Die meisten Patienten mit klinischen Reaktionen waren gegen Ara h 2 und Ara h 6 sensibilisiert.<sup>39, 40, 44, 45</sup> Ein Sensibilisierungsprofil mit sIgE gegen Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 und Ara h 6, besonders aber Ara h 2<sup>44, 45</sup> und Ara h 3<sup>45</sup>, deutete auf eine hohe Wahrscheinlichkeit schwerer allergischer Reaktionen hin. Ara h 2 und Ara h 3 sind auch vorwiegend bei Patienten mit anaphylaktischer Vorgeschichte zu finden.<sup>39</sup> Mit dem Allergenchip konnte gezeigt werden, dass einige Patienten, die gegen den Gesamtextrakt von Erdnuss sensibilisiert waren, keine IgE-Reaktivität gegen die spezifischen Erdnusskomponenten zeigten, jedoch Sensibilisierungen gegen Ara h 8, Profilin oder CCD.<sup>39</sup>

## Latex-Allergie

Spezifische IgE-Antikörper gegen die Latexkomponenten Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5 und Hev b 6.02 weisen auf eine symptomatische Latex-Allergie hin. Die Sensibilisierung gegen jede einzelne dieser Komponenten indiziert eine Latex-Allergie und geht meist mit einer klinisch relevanten Latex-Allergie einher. Die ausschließliche Sensibilisierung gegen Latex-Profilin (Hev b 8) und/oder MUXF3 (CCD) ermöglichte die Unterscheidung zwischen bloßer Sensibilisierung und genuiner Allergie.<sup>42, 46</sup> Die meisten gegen Hev b 8 monosensibilisierten Patienten bildeten keine klinischen Symptome gegen Latex aus.<sup>46</sup>

## Unerwartete Sensibilisierungen erkennen

ISAC ist ein nützliches Hilfsmittel, um unbekannte Auslöser allergischer Symptome zu identifizieren. Ein interessantes Beispiel dafür ist die retrospektive Anwendung von ISAC, um

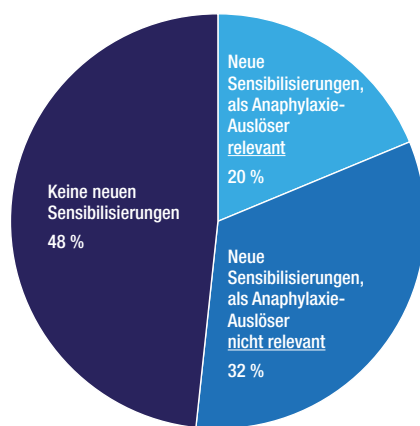


Abb. 3a: Heaps et al. zeigten, dass ISAC Resultate bei 22 von 110 Patienten die Identifizierung von Anaphylaxie-Auslösern verbessern konnten. Bei 32 % der Fälle wurden neue Sensibilisierungen entdeckt, die aber vermutlich nicht an den Anaphylaxien beteiligt waren.<sup>52</sup>

die Ursache einer Rhinokonjunktivitis bei einer Gruppe schweizerischer Kinder zu erkennen. In dieser Gruppe entwickelten sich Mitte der letzten Dekade auffällig viele Sensibilisierungen gegen Aln g 1, dem Hauptallergen aus der Erle. Der Grund für dieses unübliche Sensibilisierungsmuster war, dass eine winterfeste Hybrid-Erlenspezies als Alleebaum im betroffenen Ort gepflanzt wurde. Diese Erlenspezies blüht bereits zu Weihnachten. Ohne ISAC wäre es schwierig gewesen, den Zusammenhang zwischen Exposition und Symptomatik zu erkennen.<sup>47</sup>

## Kofaktor-abhängige Nahrungsmittel-Allergie (CDFA)

In vielen Fällen von CDFA ist es eine Herausforderung, die zugrundeliegende Sensibilisierung anhand der klinischen Vorgeschichte zu erkennen. Cardona und Kollegen nutzten den Allergenchip, um retrospektiv 74 CDFA-Fälle in Nordspanien zu untersuchen und fanden heraus, dass 92 % der Patienten gegen nsLTP (Pru p 3) sensibilisiert waren.<sup>48</sup>

Die Bedeutung der nsLTP und Abwesenheit von pflanzlichen Panallergenen bei CDFA konnte ebenfalls mittels ISAC an Patienten aus derselben Region gezeigt werden. Diese hatten eine komplexe klinische Vorgeschichte und multiple Sensibilisierungen gegen pflanzliche Nahrungsmittel und Pollen.<sup>49</sup> Auch bei einer italienischen Studienpopulation mit nahrungsmittel-abhängiger, anstrengungsinduzierter Anaphylaxie zeigten die Allergenchipdaten, dass nahezu 80 % gegen Pru p 3 sensibilisiert waren.<sup>50</sup> Da aber auch andere Allergenkomponenten neben den nsLTPs für CDFA-Symptome verantwortlich sein können, ist ein vollständiges Screening besonders wichtig, um unterschiedliche Sensibilisierungen präzise bewerten und anaphylaktische Episoden vermeiden zu können.

## Idiopathische Anaphylaxie

Allergenmeidung ist keine Option bei idiopathischer Anaphylaxie (IA), da das auslösende Allergen unbekannt ist. Das

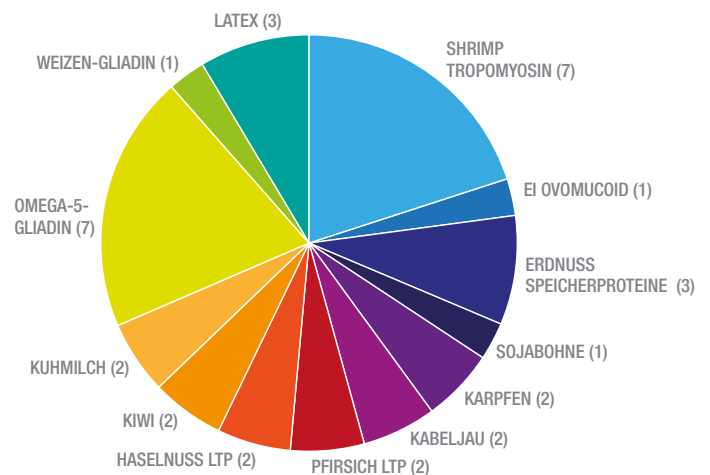


Abb. 3b: Verteilung neuer spezifischer Sensibilisierungen, die im Verdacht stehen, an anaphylaktischen Episoden von 22 Patienten beteiligt zu sein. Anzahl positiver Patienten jeweils in Klammer.<sup>52</sup>



umfassende Screening mit ISAC kann unvorhergesehene Sensibilisierungen identifizieren, welche ein Risiko für schwere Reaktionen darstellen. In einer britischen Studie konnten mit ISAC bislang unbekannte Sensibilisierungen identifiziert werden, die bei bis zu 30 % der IA-Patienten sehr wahrscheinlich Anaphylaxien auslösten.<sup>51, 52</sup> Vor allem Omega-5-Gliadin aus Weizen und Shrimpsallergene spielten eine wichtige Rolle (Abb. 3). Selbst vollständig negative ISAC Tests ermöglichten, eine IgE-vermittelte Ätiologie bei Patienten mit IA auszuschließen (persönliche Mitteilung Prof. Moneret-Vautrin).

## Indikation für eine spezifische Immuntherapie (SIT)

Viele Pollenallergiker sind polysensibilisiert. Mit dem breiten Spektrum an spezifischen und kreuzreaktiven Komponenten im Allergenchip ISAC können echte Co- oder Multisensibilisierungen identifiziert und die Spezifität der SIT-Verschreibung verbessert werden.<sup>2</sup> In einer Region in Spanien mit überlappenden Pollenflugzeiten wurden anhand von Biochipdaten Sensibilisierungen gegen kreuzreagierende Wiesenlieschgras- und Olivenkomponenten identifiziert, die klinisch irrelevante positive Haut-Prick-Testresultate verursacht hatten. Die komponentenbasierten Daten veränderten die pricktestbasierte SIT-Verschreibung in über der Hälfte der Studienpopulation.<sup>53</sup> In einer anderen Region in Spanien mit komplexer Pollenexposition verbesserten ISAC Testungen die SIT-Verschreibungen bei 54 % der Studienpopulation, da falsch negative Resultate aus Extrakttests, v.a. gegen Platane (40 %) und Gräserextrakt (16 %), aufgezeigt und als Positivität gegen Pla a 1 und/oder Pla a 2 bzw. Phl p 1 und/oder Phl p 5 identifiziert werden konnten.<sup>54</sup>

Mit nur acht Allergenkomponenten (Art v 1, Amb a 1, Par j 2, Bet v 1, Ole e 1, Cup a 1, Phl p 1 und Phl p 5), die alle auf dem Allergenchip aufgebracht sind, können Primärsensibilisierungen gegen die wichtigsten Pollenspezies nachgewiesen werden. Durch den Einsatz von ISAC wird dem Arzt ermöglicht, zusammen mit der Anamnese, SIT-Verschreibungen selbst bei hochkomplexen Multisensibilisierungen zielgerichtet auszuwählen.<sup>55</sup>

Veränderungen der sIgE-Spiegel gegen spezifische Allergenkomponenten können als Ersatzmarker für die klinische Wirksamkeit der SIT eingesetzt werden. Der auffällige Rückgang von sIgE gegen Bet v 1 konnte mit einer Blockierung der IgE-Bindung durch die sIgG-Antikörper gegen Bet v 1, die während der Therapie induziert wurden, erklärt werden. Der Rückgang der sIgE-Anbindung im ISAC deutete auf eine klinische Verbesserung hin und unterstützte das Monitoring der Entwicklung von allergenspezifischen IgG-Antworten auf spezifische und kreuzreaktive Allergene während der SIT.<sup>56</sup>

## Allergische Erkrankungen besser verstehen

Der Allergenchip ISAC ermöglicht mit der großen Vielfalt an Allergenen das zeitliche Auftreten allergischer Sensibilisierungen zu erforschen und so die Entwicklung der symptomatischen Allergie zu verstehen. Bei den meisten Allergien ereignet sich die erste Sensibilisierung bereits während der Kindheit. Die für ISAC benötigte nicht invasive Kapillarblutentnahme ist gerade für jüngere Kinder gut geeignet, bei denen nicht immer eine Vielzahl an Haut- und Bluttests durchgeführt werden kann.

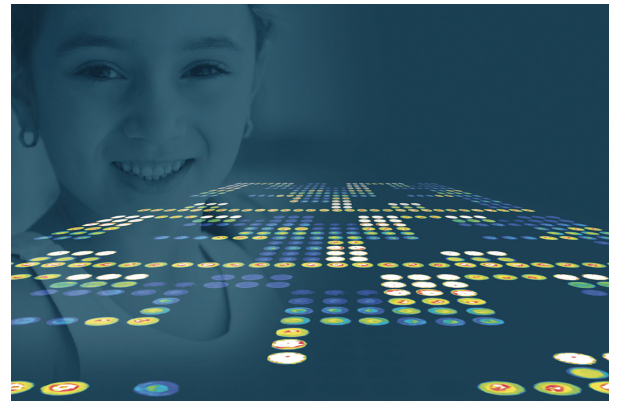
### Untersuchung des allergischen Marsches und Risikoeinschätzung für symptomatische Allergien

sIgE-Tests zu einem vorklinischen Zeitpunkt können den Beginn einer saisonalen allergischen Rhinitis (AR) prognostizieren. Daten aus der schwedischen BAMSE-Kohorte zeigten, dass durch eine IgE-Reaktivität gegen PR-10 Proteine im Alter von vier und acht Jahren das Vorhandensein und die Schwere einer allergischen Rhinitis (AR) gegen Birkenpollen mit 16 Jahren prognostiziert werden kann.

Hohes sIgE gegen Bet v 1 bzw. Sensibilisierungen gegen viele PR-10 Proteine im Alter von vier Jahren waren mit erhöhtem Auftreten und Persistenz von AR bis zum 16. Lebensjahr assoziiert.<sup>9</sup> Eine Sensibilisierung gegen Gräser-Komponenten mit drei Jahren prognostizierte den Beginn einer saisonalen AR mit zwölf Jahren.<sup>57</sup>

“ Eine der größten Vorteile der molekularen Allergiediagnostik ist die Möglichkeit, zwischen einer Primärsensibilisierung und einer Sensibilisierung aufgrund von Kreuzreaktivität zu unterscheiden. Diese Information zeigt allergologisch tätigen Ärzten, ob eine einzige, einige nah verwandte oder aber gar mehrere sehr verschiedene Allergenquellen beachtet werden müssen.”

Konsensdokument über molekulare Allergiediagnostik<sup>2</sup>  
Canonica et al., WAO-ARIA-GA<sup>2</sup>LEN



Prospektive Studien mit ISAC haben die Ausbreitung der IgE-Sensibilisierung auf weitere Komponenten derselben Allergenquelle während der Kindheit gezeigt.<sup>8, 58</sup> Eine IgE-Antwort gegen Gräserpollen ging den allergischen Symptomen um mehrere Jahre voraus. Das IgE-Repertoire begann sich von einzelnen spezifischen Allergenkomponenten auf viele auszuweiten.<sup>57</sup> Die Chipdaten zeigten, dass die Reihenfolge der Sensibilisierung gegen Gräserpollen-Komponenten bei Kindern typischerweise mit einer Monosensibilisierung gegen Phl p 1 beginnt, sich auf Phl p 4 und Phl p 5, dann auf Phl p 2, Phl p 6 und Phl p 11 und schließlich auf Phl p 12 und Phl p 7 ausweitet.<sup>57</sup>

Die Auswertung von Chipdaten aus der „Manchester Asthma and Allergy Study“ zeigte IgE-Profile, welche unterschiedliche allergische Erkrankungen prognostizieren konnten.<sup>59</sup> Drei Hauptgruppen konnten anhand des IgE gegen Allergenkomponenten definiert werden: Kinder, die gegen pflanzliche Allergene sensibilisiert waren, hatten das zwölffache Risiko eine Pollen-Allergie auszubilden, aber ohne Asthma oder Giemen. Die, die vorwiegend gegen Hausstaubmilbenkomponenten sensibilisiert waren, hatten ein dreifach erhöhtes Asthmarisiko und waren doppelt so häufig gefährdet, eine Pollen-Allergie zu entwickeln. Positivität gegen Allergenkomponenten aus einem breiten Spektrum an Proteinfamilien war am stärksten mit Asthma assoziiert.<sup>60</sup>

Ein retrospektiver Vergleich der sIgE-Profile mit der Krankengeschichte, Hauttest-Ergebnissen und den diagnostizierten Krankheiten von der Kindheit an bis ins Erwachsenenalter zeigte, dass sIgE gegen Erdnuss-, Soja-, Fisch-, Nuss-, Weizen- und Milbenkomponenten schon vor der Manifestation klinischer Reaktionen nachgewiesen werden konnte und dass die Erhöhung von tIgE bei nahezu allen evaluierten Kindern mit molekularer Ausbreitung assoziiert war.<sup>58</sup> Dies demonstriert den Nutzen einer frühen und umfassenden Profiltestung.

Melioli berichtet, dass die Summe an sIgE der Komponenten auf dem Biochip weitgehend dem IgE-Spiegel der entsprechenden Allergenextrakte und dem Gesamt-IgE entspricht, wobei die Entwicklung der Sensibilisierungen die klinischen Merkmale des allergischen Marsches meist widerspiegeln. Milch und Ei gehörten zu den häufigsten Sensibilisierungen in früher Kindheit. Sensibilisierungen gegen pflanzliche Allergene traten später und sIgE gegen kreuzreagierende Allergene erst nach dem sechsten Lebensjahr auf.<sup>61</sup>

## Fazit

Der Nutzen von ISAC konnte bei einem breiten Spektrum allergischer Erkrankungen demonstriert werden. Diese Methode ermöglicht Ärzten einen detaillierten Einblick in das Sensibilisierungsprofil des Patienten und liefert Informationen über spezifische und kreuzreaktive Sensibilisierungen, die die Diagnose, die Risikoeinschätzung und die Therapieempfehlung erleichtern.

Das breite Allergenspektrum auf dem Allergenchip kann unerwartete Sensibilisierungen gegen Allergene aufdecken, die nicht Bestandteil der Routinediagnostik sind, aber Symptome verursachen oder mit einem Risiko für schwere Reaktionen assoziiert sind.

Molekulare Daten können im Vergleich zu extraktbasierten Resultaten die Indikationsstellung und Auswahl der SIT eindeutig verbessern. ISAC hat auch wertvolle Erkenntnisse zum allergischen Marsch und der Entwicklung des IgE-Repertoires im vorklinischen Stadium allergischer Erkrankungen geliefert. Da für den ISAC nur 30 µl Serum benötigt werden, ist er besonders für kleine Kinder geeignet.

ISAC liefert klinisch relevante Testergebnisse, die eine präzise Diagnosestellung erleichtern und das Patientenmanagement optimieren, besonders wenn der Patient eine unklare klinische Vorgeschichte hat, polysensibilisiert ist oder unbefriedigend auf eine SIT anspricht.



# Literatur

1. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Gronlund H. **The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT).** *Clin Exp Allergy.* 1999 Jul;29(7):896-904.
2. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. **A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics.** *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
3. Hiller R, Laffer S, Harwanegg C, Huber M, Schmidt WM, Twardosz A, et al. **Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment.** *FASEB J.* 2002 Mar;16(3):414-6.
4. Harwanegg C, Hiller R. **Protein microarrays for the diagnosis of allergic diseases: state-of-the-art and future development.** *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(12):1321-6.
5. Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Montoro J, et al. **Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique.** *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 1:19-24.
6. Cabrera-Freitag P, Goikoetxea MJ, Gamboa PM, Martinez-Aranguren R, Beorlegui C, Fernandez J, et al. **A study of the variability of the in vitro component-based microarray ISAC CDR 103 technique.** *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):414-5.
7. Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. **A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP 250 with the ImmunoCAP ISAC.** *Clin Chem Lab Med.* 2011 Feb;49(2):277-80.
8. Lupinek C, Wollmann E, Baar A, Banerjee S, Breiteneder H, Broecker BM, et al. **Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: the MeDALL allergen-chip.** *Methods.* 2014 Mar 1;66(1):106-19.
9. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, Andersson N, Pahr S, Baar A, et al. **Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence.** *J Allergy Clin Immunol.* 2015 May;135(5):1199-206 e1-11.
10. Skrinko I, Lupinek C, Valenta R, Hovland V, Pahr S, Baar A, et al. **The use of the MeDALL-chip to assess IgE sensitization: a new diagnostic tool for allergic disease?** *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 May;26(3):239-46.
11. Martinez-Aranguren R, Lizaso MT, Goikoetxea MJ, Garcia BE, Cabrera-Freitag P, Trellez O, et al. **Is the determination of specific IgE against components using ISAC 112 a reproducible technique?** *PLoS One.* 2014;9(2):e88394.
12. Choi JS, Roh JY, Lee JR. **Clinical availability of component-resolved diagnosis using microarray technology in atopic dermatitis.** *Ann Dermatol.* 2014 Aug;26(4):437-46.
13. Lizaso MT, Garcia BE, Tabar AI, Lasa E, Echechipia S, Alvarez MJ, et al. **Comparison of conventional and component-resolved diagnostics by two different methods (Advia-Centaur/Microarray-ISAC) in pollen allergy.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 Jul;107(1):35-41.
14. Huss-Marp PDJ, Gutermuth J, Schäffner I, Darsow U, Pfab F, Brockow K, et al. **Comparison of molecular and extract-based allergy diagnostics with multiplex and singleplex analysis.** *Allergo Journal International.* 2015;24(2):46-53.
15. Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Mussap M, Passalacqua G, et al. **The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms.** *Clin Biochem.* 2011 Aug;44(12):1005-11.
16. Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Pomponi D, et al. **Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23,077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system.** *Clin Exp Allergy.* 2010 Jun;40(6):911-21.
17. Rossi RE, Melioli G, Monasterolo G, Harwanegg C, Rossi L, Canonica GW, et al. **Sensitization profiles in polysensitized patients from a restricted geographical area: further lessons from multiplexed component resolved diagnosis.** *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec;43(6):171-5.
18. Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, Clausen M, Dubakiene R, et al. **The prevalence and distribution of food sensitization in European adults.** *Allergy.* 2014 Mar;69(3):365-71.
19. Panzner P, Vachova M, Vitovcova P, Brodska P, Vlas T. **A comprehensive analysis of middle-European molecular sensitization profiles to pollen allergens.** *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164(1):74-82.
20. Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Senna G, et al. **The additional values of micro-array allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy.** *Allergy.* 2013 Aug;68(8):1029-33.
21. Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, Boissy P, Rivas B, Lazaro MJ, et al. **Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen.** *Allergy.* 2014 Dec;69(12):1610-6.

22. van Kampen V, Sander I, Quirce S, Bruning T, Merget R, Raulf M. **IgE Sensitization to Lupine in Bakers - Cross-Reactivity or Co-Sensitization to Wheat Flour?** *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(1):63-70.
23. Ebo DG, Bridts CH, Verweij MM, De Knop KJ, Hagedorens MM, De Clerck LS, et al. **Sensitization profiles in birch pollen-allergic patients with and without oral allergy syndrome to apple: lessons from multiplexed component-resolved allergy diagnosis.** *Clin Exp Allergy.* 2010 Feb;40(2):339-47.
24. Patelis A, Gunnbjornsdottir M, Malinovsky A, Matsson P, Onell A, Hogman M, et al. **Population-based study of multiplexed IgE sensitization in relation to asthma, exhaled nitric oxide, and bronchial responsiveness.** *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Aug;130(2):397-402 e2.
25. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I, Borres MP, Onell A, Hedlin G, et al. **IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma.** *Allergy.* 2012 May;67(5):661-9.
26. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, Borres MP, Gronlund H, Hedlin G. **Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics.** *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Mar;25(2):187-92.
27. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, Mattsson L, Borres MP, Ronmark E. **A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren.** *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Jun 9. DOI: 10.1111/pai.12422.
28. Gray CL, Levin ME, Zar HJ, Potter PC, Khumalo NP, Volkwyn L, et al. **Food allergy in South African children with atopic dermatitis.** *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Oct;25(6):572-9.
29. Fung I, Kim JS, Spergel JM. **Relating microarray component testing and reported food allergy and food-triggered atopic dermatitis: a real-world analysis.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Mar;110(3):173-7 e1.
30. Ott H, Weissmantel S, Kennes LN, Merk HF, Baron JM, Folster-Holst R. **Molecular microarray analysis reveals allergen- and exotoxin-specific IgE repertoires in children with atopic dermatitis.** *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Jan;28(1):100-7.
31. Rockmann H, van Geel MJ, Knulst AC, Huiskes J, Bruijn-zeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. **Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis.** *Clin Transl Allergy.* 2014;4(1):9.
32. Mari A, Scala E, Alessandri C. **The IgE-microarray testing in atopic dermatitis: a suitable modern tool for the immunological and clinical phenotyping of the disease.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Oct;11(5):438-44.
33. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, et al. **Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up.** *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Mar;119(3):731-8.
34. Plaza-Martin AM, Jimenez-Feijoo R, Andaluz C, Giner-Munoz MT, Martin-Mateos MA, Piquer-Gibert M, et al. **Polysensitization to aeroallergens and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric population.** *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007 Jan-Feb;35(1):35-7.
35. Armentia A, Martin S, Barrio J, Martin B, Garcia JC, Vega JM, et al. **Value of microarray allergen assay in the management of eosinophilic oesophagitis.** *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015 Jan-Feb;43(1):73-80.
36. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. **Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Jun;104(6):496-502.
37. Simon D, Straumann A, Dahinden C, Simon HU. **Frequent sensitization to *Candida albicans* and profilins in adult eosinophilic esophagitis.** *Allergy.* 2013 Jul;68(7):945-8.
38. van Rhijn BD, van Ree R, Versteeg SA, Vlieg-Boerstra BJ, Sprikkelman AB, Terreehorst I, et al. **Birch pollen sensitization with cross-reactivity to food allergens predominates in adults with eosinophilic esophagitis.** *Allergy.* 2013 Nov;68(11):1475-81.
39. Ackerbauer D, Bublun M, Radauer C, Varga EM, Hafner C, Ebner C, et al. **Component-Resolved IgE Profiles in Austrian Patients with a Convincing History of Peanut Allergy.** *Int Arch Allergy Immunol.* 2015 Feb 27;166(1):13-24.
40. Klemans RJ, Liu X, Knulst AC, Knol MJ, Gmelig-Meyling F, Borst E, et al. **IgE binding to peanut components by four different techniques: Ara h 2 is the most relevant in peanut allergic children and adults.** *Clin Exp Allergy.* 2013 Aug;43(8):967-74.
41. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, et al. **Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy.** *Clin Exp Allergy.* 2010 Oct;40(10):1561-70.
42. Ebo DG, Hagedorens MM, De Knop KJ, Verweij MM, Bridts CH, De Clerck LS, et al. **Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray.** *Clin Exp Allergy.* 2010 Feb;40(2):348-58.
43. Seyfarth F, Schliemann S, Wiegand C, Hipler UC, Elsner P. **Diagnostic value of the ISAC allergy chip in detecting latex sensitizations.** *Int Arch Occup Environ Health.* 2014 Oct;87(7):775-81.

44. Hong X, Caruso D, Kumar R, Liu R, Liu X, Wang G, et al. **IgE, but not IgG4, antibodies to Ara h 2 distinguish peanut allergy from asymptomatic peanut sensitization.** *Allergy*. 2012 Dec;67(12):1538-46.
45. Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi GA, Tosca MA. **Peanut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics.** *Allergy*. 2015 Jan;70(1):129-30.
46. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. **Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latexprofilin Hev b8 may act as confounder.** *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):11.
47. Gassner M, Gehrig R, Schmid-Grendelmeier P. **Hay Fever as a Christmas Gift.** *N Engl J Med*. 2013;368(4):393-4.
48. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. **Co-factor-enhanced food allergy.** *Allergy*. 2012 Oct;67(10):1316-8.
49. Pascal M, Munoz-Cano R, Reina Z, Palacin A, Vilella R, Picado C, et al. **Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens.** *Clin Exp Allergy*. 2012 Oct;42(10):1529-39.
50. Romano A, Scala E, Rumi G, Gaeta F, Caruso C, Alonzi C, et al. **Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis.** *Clin Exp Allergy*. 2012 Nov;42(11):1643-53.
51. Carter S, Heaps A, Boswijk K, Jolles S, Kaminski E. **Identification of clinically relevant allergens using the Phadia ISAC microarray in patients with idiopathic anaphylaxis.** *Clin Exp Allergy*. 2012;42(12):1829-30.
52. Heaps A, Carter S, Selwood C, Moody M, Unsworth J, Deacock S, et al. **The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis.** *Clin Exp Immunol*. 2014 Aug;177(2):483-90.
53. Letran A, Espinazo M, Moreno F. **Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy.** *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Oct;111(4):295-7.
54. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. **How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area.** *Allergy*. 2012 May;67(5):709-11.
55. Asero R. **Component-resolved diagnosis-assisted prescription of allergen-specific immunotherapy: a practical guide.** *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;44(5):183-7.
56. Wollmann E, Lupinek C, Kundi M, Selb R, Niederberger V, Valenta R. **Reduction in allergen-specific IgE binding as measured by microarray: A possible surrogate marker for effects of specific immunotherapy.** *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr 23. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.034.
57. Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, et al. **Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever.** *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;130(4):894-901 e5.
58. Onell A, Hjalte L, Borres MP. **Exploring the temporal development of childhood IgE profiles to allergen components.** *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):24.
59. Prosperi MC, Belgrave D, Buchan I, Simpson A, Custovic A. **Challenges in interpreting allergen microarrays in relation to clinical symptoms: a machine learning approach.** *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Feb;25(1):71-9.
60. Simpson A, Lazic N, Belgrave DC, Johnson P, Bishop C, Mills C, et al. **Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years.** *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr 30. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.027.
61. Melioli G, Marcomini L, Agazzi A, Bazurro G, Tosca M, Rossi GA, et al. **The IgE repertoire in children and adolescents resolved at component level: a cross-sectional study.** *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Aug;23(5):433-40.

[thermoscientific.com/phadia/de](http://thermoscientific.com/phadia/de)

© 2017 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Warenzeichen sind das Eigentum von Thermo Fisher Scientific und seiner Tochtergesellschaften, falls nicht anders angegeben. Rechtmäßiger Hersteller: Phadia AB, Uppsala, Schweden

**Phadia GmbH**, Munzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 8050, Fax +49 761 47 805 338

**Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH**, Dresdner Str. 89, A-1200 Wien, Tel. +43 1 270 20 20, Fax +43 1 270 20 20 20

**Phadia AG**, Sennweidstr. 46, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 40 50, Fax +41 43 343 40 51

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC