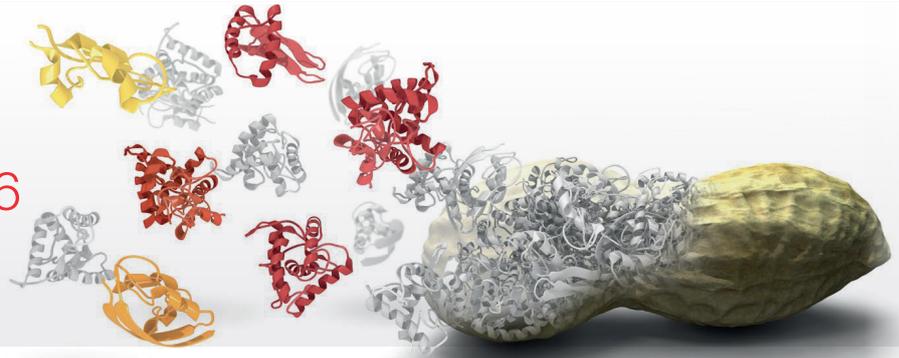


Erdnuss-Allergie: Diagnostik mit Ara h 6



Einführung

Die Allergiediagnostik bei Patienten mit einer Erdnuss-Allergie kann durch den Einsatz von Allergenkomponenten deutlich verbessert werden.¹ Durch die Betrachtung der IgE-Sensibilisierungen gegen die einzelnen allergenen Erdnuss-Proteine ist es möglich, ein besseres Verständnis für die Ursachen der Symptome eines Patienten zu entwickeln. Eine Erdnuss-Sensibilisierung kann durch Primärsensibilisierungen gegen die Speicherproteine oder durch Kreuzreaktionen gegen Ara h 8 (PR-10 Protein) und Ara h 9 (nsLTP) hervorgerufen werden. Mit diesen Erkenntnissen ist es möglich, den Einfluss anderer Sensibilisierungen zu beurteilen, das Risiko für schwere Reaktionen einzuschätzen und eine optimale Patientenbehandlung sicherzustellen.

Die drei Speicherproteine Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 3 sowie die beiden kreuzreaktiven Proteine Ara h 8 und Ara h 9 der Erdnuss sind in der diagnostischen Abklärung bereits weit verbreitet. Das Speicherprotein Ara h 2 scheint das relevanteste Allergen zu sein, sowohl was die Häufigkeit der Sensibilisierung, als auch das Auslösen von klinischen Symptomen bei Erdnuss-Allergikern betrifft.² Wir bieten nun die Möglichkeit, ein viertes Speicherprotein zu testen: Ara h 6. Damit wird eine noch präzisere Diagnostik der Erdnuss-Allergie ermöglicht.

Proteineigenschaften des Ara h 6

Bei Ara h 6 handelt es sich um ein weiteres Majorallergen der Erdnuss, das Ara h 2 in vielen Aspekten ähnelt. Beide sind 2S Albumin Speicherproteine. Diese zeichnen sich durch ihre Hitze- und Verdauungsresistenz aus, weswegen sie potenzielle Auslöser für systemische Reaktionen sind.^{3,4} Sie zeigen 58 % Homologie auf Aminosäuren-Ebene. Die IgE-Bindungsstellen (Epitope) von Ara h 2 und Ara h 6 überschneiden sich zu einem großen Teil, aber auch spezifische Epitope, die nur in Ara h 6 vorkommen, konnten nachgewiesen werden.^{3,5}

Beide Proteine sind hochgradig immunogen⁶ und zeigen sich besonders wirkungsvoll in Funktionstests, wie der Histamin-Freisetzung oder dem Basophilen-Aktivierungstest.^{7,8}

Ara h 6 – ein Erdnuss-Majorallergen für Kinder und Erwachsene

Erdnuss-Allergiker entwickeln häufig und sehr früh eine Sensibilisierung gegen Ara h 6. Mehr als zwei Drittel (65 – 98 %) aller Kinder mit einer diagnostizierten Erdnuss-Allergie weisen spezifisches IgE gegen Ara h 6 auf, wie verschiedene Studien aus Frankreich, Österreich, Spanien, Finnland und den Niederlanden zeigten.^{9–14}

In einer europaweiten Studie mit Kindern und Erwachsenen hatten 85 % der untersuchten Personen mit einer früh manifestierten Erdnuss-Allergie (vor dem 14. Lebensjahr) einen erhöhten spezifischen IgE-Wert gegen die Speicherproteine der Erdnuss. 93 % bzw. 87 % dieser Studienteilnehmer wiesen positive IgE-Werte gegenüber Ara h 2 bzw. Ara h 6 auf (berechnet aus Ballmer-Weber et al. 2015). Studien mit ausschließlich erwachsenen Erdnuss-Allergikern zeigten eine Ara h 6-Sensibilisierung bei 50 – 80 % der Testpersonen.^{9,16,17}

Unterschiede der Ara h 6- und Ara h 2-Sensibilisierung

Eine Sensibilisierung gegen Ara h 6 ohne begleitende Ara h 2-Sensibilisierung zeigten bis zu 4 % der untersuchten Personen.^{11,13,16} Obwohl sich Ara h 6- und Ara h 2-Sensibilisierungen oft überschneiden, kann also auch eine alleinige Ara h 6-Sensibilisierung auftreten. Tatsächlich konnte bei fünf niederländischen Kindern eine reine Ara h 6-Sensibilisierung, ohne Vorkommen von Ara h 2-spezifischem IgE, nachgewiesen werden. Drei dieser Kinder reagierten positiv im Provokationstest.¹⁸ Außerdem konnte bei einem schwedischen Jungen eine spezifische Ara h 6-Sensibilisierung nachgewiesen werden, bei dem trotz negativen IgE-Tests (< 0,35 kU_A/l) gegen Ara h 1–3 ein oraler Provokationstest zu einer anaphylaktischen Reaktion führte.¹⁹

Obwohl sich Ara h 2 und Ara h 6 ähnlich sind und viele Erdnuss-Allergiker gegen beide Proteine sensibilisiert sind, tritt eine ausschließliche Sensibilisierung gegen Ara h 6 bei manchen der Patienten auf.

Präzisere Diagnostik mit Ara h 2 und Ara h 6

Eine Vergleichbarkeit der Studien zu Ara h 6 wird durch die verschiedenartigen Protein-Präparationen und unterschiedlichen Untersuchungsmethoden erschwert. Dennoch zeigen die gesammelten Daten die Bedeutung von Ara h 6 als wichtigen Marker einer Erdnuss-Allergie mit einer diagnostischen Genauigkeit, die mit der von Ara h 2 vergleichbar ist. Untersuchungen zufolge reicht die Sensitivität von Ara h 6 von ungefähr 60–90 %. Die Spezifität variiert weniger und liegt in der Regel über 95 %.^{9-11,14} Mehrere Studien zeigten, dass mit der gleichzeitigen Testung von Ara h 2 und Ara h 6 die beste diagnostische Genauigkeit erreicht wird.^{8,11,13,14}

Die Bedeutung mehrerer Speicherprotein-Sensibilisierungen

Mehrfache Sensibilisierungen gegen die Erdnuss-Speicherproteine werden nicht nur mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für klinische Symptome assoziiert, sondern stehen auch im Zusammenhang mit der Schwere der Symptome.

Ogleich Ara h 2 als das relevanteste Allergen der Erdnuss angesehen wird, besitzen viele Erdnuss-Allergiker zusätzlich spezifisches IgE gegen Ara h 1 und Ara h 3.^{2,20,21} In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Schweregrad der Symptome sowohl bei einer Nahrungsmittelprovokation als auch beim Erdnussverzehr in Zusammenhang mit der Anzahl der Sensibilisierungen gegen die verschiedenen Speicherproteine steht^{22–24}, Ara h 6 eingeschlossen.^{13,17} Die Studien wurden mit unterschiedlichen diagnostischen Methoden (Skin-Prick-Test, Immunoblot, In-vitro-IgE-Test) durchgeführt.

Demnach lässt eine Polysensibilisierung gegen die Erdnuss-Speicherproteine auf schwerere Reaktionen schließen. Mehrfache Sensibilisierungen gegen die stabilen Proteine könnten sich bei sensibilisierten Kindern für eine Vorhersage späterer Symptome eignen. In Langzeitstudien mit schwedischen Kindern zeigte sich, dass die Anzahl der Sensibilisierungen gegen die Speicherproteine Ara h 1, 2, 3 und 6 und/oder Ara h 9 (nsLTP) im Alter von vier Jahren in direktem Zusammenhang mit den allergischen Reaktionen nach Verzehr von Erdnuss der gleichen Testpersonen mit 16 Jahren steht.²⁵ So ist es denkbar, dass durch das Testen von allen Erdnusskomponenten Erkenntnisse über die mögliche Entwicklung der Allergie eines Patienten gewonnen werden können.

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

Thermo Fisher Diagnostics GmbH, Münzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 805 0, 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
Thermo Fisher Diagnostics AG, Sennweidstr. 46, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 40 50, Fax +41 43 343 40 51

84210239 11/2017

ImmunoCAP Erdnuss-Allergenkomponenten

Spezifische Marker:	Kreuzreaktive Marker:
Ara h 1 (f422)	Ara h 8 (f352; PR-10 Protein)
Ara h 2 (f423)	Ara h 9 (f427; nsLTP)
Ara h 3 (f424)	
Ara h 6 (f447)	

Referenzen

1. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *EAACI Molecular Allergy User's Guide*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27 Suppl 23:1-250. 2. Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. *Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review*. *Clin Exp Allergy*. 2015 ;45(4):720-30 3. Lehmann K, Schweimer K, Reese G, Randow S, Suhr M, Becker WM, et al. *Structure and stability of 2S albumin type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions*. *Biochem J*. 2006;395:463-72. 4. Suhr M, Wicklein D, Lepp U, Becker WM. *Isolation and characterization of natural Ara h 6: evidence for a further peanut allergen with putative clinical relevance based on resistance to pepsin digestion and heat*. *Mol Nutr Food Res*. 2004;48(5):390-9. 5. Koid AE, Chapman MD, Hamilton RG, Van Ree R, Versteeg SA, Dreskin SC, et al. *Ara h 6 Complements Ara h 2 as an Important Marker for IgE Reactivity to Peanut*. *J Agric Food Chem*. 2014;62(1):206-13 6. Bernard H, Mondoulet L, Drumare MF, Paty E, Scheinmann P, Thai R, et al. *Identification of a new natural Ara h 6 isoform and of its proteolytic product as major allergens in peanut*. *J Agric Food Chem*. 2007;55(23):9663-9. 7. Blanc F, Adel-Patient K, Drumare MF, Paty E, Wal JM, Bernard H. *Capacity of purified peanut allergens to induce degranulation in a functional in vitro assay: Ara h 2 and Ara h 6 are the most efficient elicitors*. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1277-85. 8. van Erp FC, Knol EF, Pontoppidan B, Meijer Y, van der Ent CK, Knulst AC. *The IgE and basophil responses to Ara h 2 and Ara h 6 are good predictors of peanut allergy in children*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):358-60 e8. 9. Ackerbauer D, Bublin 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;166(1):13-24. 10. Agabriel C, Ghazouani O, Birnbaum J, Liabeuf V, Porri F, Gouitaa M, et al. *Ara h 2 and Ara h 6 sensitization predicts peanut allergy in Mediterranean pediatric patients*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;25(7):662-7. 11. Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain AC, et al. *A Novel Immunoassay Using Recombinant Allergens Simplifies Peanut Allergy Diagnosis*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(3):216-26. 12. Flinterman AE, van Hoffen E, den Hartog Jager CF, Koppelman S, Pasmans SG, Hoekstra MO, et al. *Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h 2 and Ara h 6, which remains stable over time*. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(8):1221-8. 13. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Makela MJ. *Ara h 2 and Ara h 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study*. *Allergy*. 2015;70(10):1239-45. 14. Pedrosa M, Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Caballero T, Quirce S. *Utility of specific IgE to Ara h 6 in peanut allergy diagnosis*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(2):108-12. 15. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernandez-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann KM, Vogel L, et al. *IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study*. *Allergy*. 2015;70(4):391-407. 16. Klemans RJ, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. *The diagnostic accuracy of specific IgE to Ara h 6 in adults is as good as Ara h 2*. *Allergy*. 2014; 69(8):1112-4 17. Peeters KA, Koppelman SJ, van Hoffen E, van der Tas CW, den Hartog Jager CF, Penninks AH, et al. *Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy?* *Clin Exp Allergy*. 2007;37(1):108-15. 18. van der Valk JP, Schreurs MW, El Bouch R, Arends NJ, de Jong NW. *Monosensitisation to peanut component Ara h 6: a case series of five children and literature review*. *Eur J Pediatr*. 2016;175(9):1227-34. 19. Asarnej A, Glaumann S, Elfstrom L, Lilja G, Lidholm J, Nilsson C, et al. *Anaphylaxis to Peanut in a Patient Predominantly Sensitized to Ara h 6*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(2):209-12. 20. Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. *Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy*. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):684-5. 21. Valcour A, Jones JE, Lidholm J, Borres MP, Hamilton RG. *Sensitization profiles to peanut allergens across the United States*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(3):262-6 e1. 22. Asarnej A, Moverare R, Ostblom E, Poorafshar M, Lilja G, Hedlin G, et al. *IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds*. *Allergy*. 2010;65(9):1189-95. 23. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. *Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy*. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):250-6. 24. Lewis SA, Grimshaw KE, Warner JO, Hourihane JO. *The promiscuity of immunoglobulin E binding to peanut allergens, as determined by Western blotting, correlates with the severity of clinical symptoms*. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(6):767-73. 25. Asarnej A, Hamsten C, Lupinek C, Melen E, Andersson N, Anto JM, et al. *Prediction of peanut allergy in adolescence by early childhood storage protein-specific IgE signatures: The BAMSE population-based birth cohort*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):587-90 e7.



Thermo Fisher
SCIENTIFIC