


ThermoFisher
SCIENTIFIC

**Molekulare
Allergiediagnostik bei
Allergie auf Hühnerei,
Kuhmilch und Weizen**

PD Dr. med. Johannes Huss-Marp
Thermo Fisher Scientific

 The world leader in serving science

Hühnerei-Allergie



ThermoFisher
SCIENTIFIC

2

Gliederung

- 1 Grundlagen der Molekularen Allergiediagnostik
- 2 Fallbeispiele zur klinischen Relevanz
- 3 Umsetzung in der allergologischen Routine
- 4 Zusammenfassung

3

ThermoFisher
SCIENTIFIC

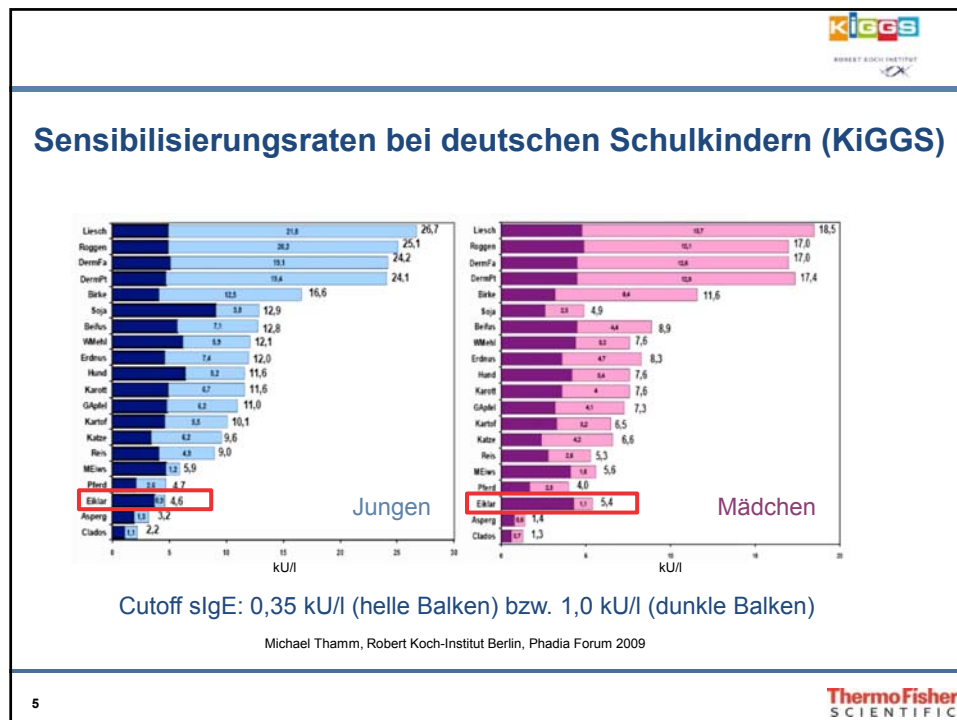
Allergie auf Hühnerei

- Wichtige Nahrungsmittelallergie bei Kindern
- Beginnt im frühen Lebensalter
- Häufig Eintritt einer Toleranzentwicklung
- Verträglichkeit von erhitztem / gekochtem Ei möglich
- Klinisches Bild: Neurodermitis, Urtikaria, Asthma, Anaphylaxie
- Sensibilisierung auf Hühnerei ist Prädiktor für weitere atopische Erkrankungen
- Prävalenz: 1 – 2 %



4

ThermoFisher
SCIENTIFIC



5


Herausforderungen bei der Versorgung

- Besteht ein Risiko für schwere systemische Reaktionen?
- Besteht eine Verträglichkeit von gekochtem Ei?
- Ist eine Toleranzentwicklung zu erwarten?
- Welche Empfehlungen sind angebracht?
Wer muss Ei strikt meiden?
Wer benötigt ein Notfallset?



6

ThermoFisher
SCIENTIFIC



KLINISCHER FALL

Elin, 5 Jahre

Anamnese:
... mit 7 Monaten: Ekzem
... mit 2 Jahren: Urtikaria, Asthma

Prick-Test auf Ei: +5

Diagnose: Ei-Allergie
Empfehlung: Karenz

... mit 5 Jahren
slgE f1 Hühnereiweiß: 25 kU_A/l

Nour, 5 Jahre

Anamnese:
... mit 7 Monaten: Ekzem
... mit 2 Jahren: Urtikaria, Asthma


Prick-Test auf Ei: +4

Diagnose: Ei-Allergie
Empfehlung: Karenz

... mit 5 Jahren
slgE f1 Hühnereiweiß: 20 kU_A/l

7

ThermoFisher
SCIENTIFIC



KLINISCHER FALL

Elin, 5 Jahre

Anamnese:
... mit 7 Monaten: Ekzem
... mit 2 Jahren: Urtikaria, Asthma

Prick-Test auf Ei: +5

Diagnose: Ei-Allergie
Empfehlung: Karenz

... mit 5 Jahren
slgE f1 Hühnereiweiß: 25 kU_A/l

Nour, 5 Jahre

Anamnese:
... mit 7 Monaten: Ekzem
... mit 2 Jahren: Urtikaria, Asthma

Prick-Test auf Ei: +4

Diagnose: Ei-Allergie
Empfehlung: Karenz

... mit 5 Jahren
slgE f1 Hühnereiweiß: 20 kU_A/l

Provokationstest Ei: Keine Symptome	Provokationstest Ei: Urtikaria, Husten, Rhinitis
--------------------------------------------	---------------------------------------------------------

8

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Allergenkomponenten im Ei



9

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Allergenkomponenten im Ei

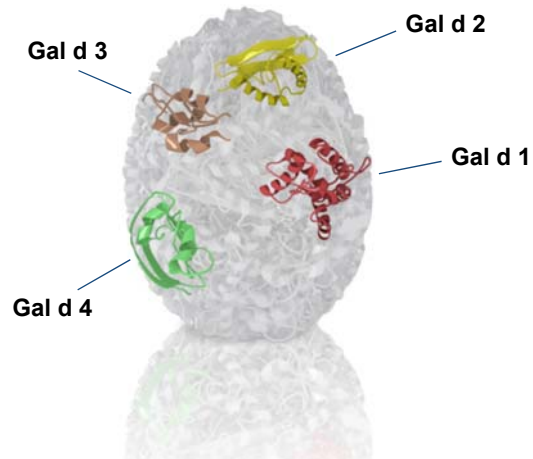


10

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Allergenkomponenten im Ei

- Ovomucoïd – Gal d 1
- Ovalbumin – Gal d 2
- Ovotransferrin – Gal d 3
- Lysozyme – Gal d 4
- Livetin – Gal d 5



11

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Ovomucoid – Gal d 1

- Die dominante Allergenkomponente des Eiweiß
- 11 % des Eiweiß
- Hohes allergenes Potential
- Hitzeresistent und verdauungsstabil



12

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Ovomucoid und Toleranzentwicklung

- Niedrige IgE-Spiegel für Ovomuroid sind ein Hinweis für eine Verträglichkeit von gekochtem Ei
- Eine ausbleibende Toleranzentwicklung gegenüber Ei ist häufig mit erhöhtem Ovomuroid-IgE assoziiert

13

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Ovalbumin – Gal d 2

- Mit 54 % mengenmäßig häufigstes Protein des Eiweiß
- Hitzelabil
- Influenz- & Gelbfieber-Impfstoffe werden in Hühnerembryonen produziert und enthalten geringe Mengen an Eiproteinen (Gal d 2)



14

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Conalbumin – Gal d 3

- 12 % des Eiweiß
- Hitzelabil
- Viele Eiallergiker sind gegen Gal d 3 sensibilisiert
- Geringe klinische Relevanz

Gal d 3



15

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Lysozyme – Gal d 4

- Minorallergen
- Anteil von 3,5 % vom Eiweiß
- Wird als Konservierungsstoff (E1105) in Lebensmitteln und Pharmazeutika verwendet (z. B. Käse, Wein, Kontaktlinsenflüssigkeit etc.)

Gal d 4



16

ThermoFisher
SCIENTIFIC

α -Livetin – Gal d 5

- Findet sich im Eigelb
- Kreuzreaktiv mit Serumalbumin
- Sensibilisierung auf Gal d 5 ist Grundlage des "Vogel-Ei-Syndroms", (= Asthmatische Beschwerden nach Vogelkontakt + NM-Allergie auf Ei und Geflügel)



17


ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Charakteristika

Eiweiß-Proteine	Hitzestabilität	Allergene Potenz	Gehalt im Eiweiß
Ovomucoid – Gal d 1	Stabil	+++	11 %
Ovalbumin – Gal d 2	Labil	++	54 %
Conalbumin – Gal d 3	Labil	+	12 %
Lysozym – Gal d 4	Labil	++	3,5 %

18

ThermoFisher
 SCIENTIFIC



KLINISCHER FALL

Elin, 5 Jahre

Anamnese:
 ... mit 7 Monaten: Ekzem
 ... mit 2 Jahren: Urtikaria, Asthma

Prick-Test auf Ei: +5
Diagnose: Eiallergie
Empfehlung: Karenz

... mit 5 Jahren
 sIgE f1 Hühnereiweiß: 25 kU_A/l
 f233 Ovomuroid: 0,4 kU_A/l

Diagnose: Toleranz auf Ei
 wahrscheinlich

Empfehlung: Abklärung durch
 Provokationstest

Nour, 5 Jahre


Anamnese:
 ... mit 7 Monaten: Ekzem
 ... mit 2 Jahren: Urtikaria, Asthma

Prick-Test auf Ei: +4
Diagnose: Eiallergie
Empfehlung: Karenz


... mit 5 Jahren
 sIgE f1 Hühnereiweiß: 20 kU_A/l
 f233 Ovomuroid: 12 kU_A/l

Diagnose: Ei-Allergie

Empfehlung: Karenz



19 **ThermoFisher**
SCIENTIFIC




KLINISCHER FALL

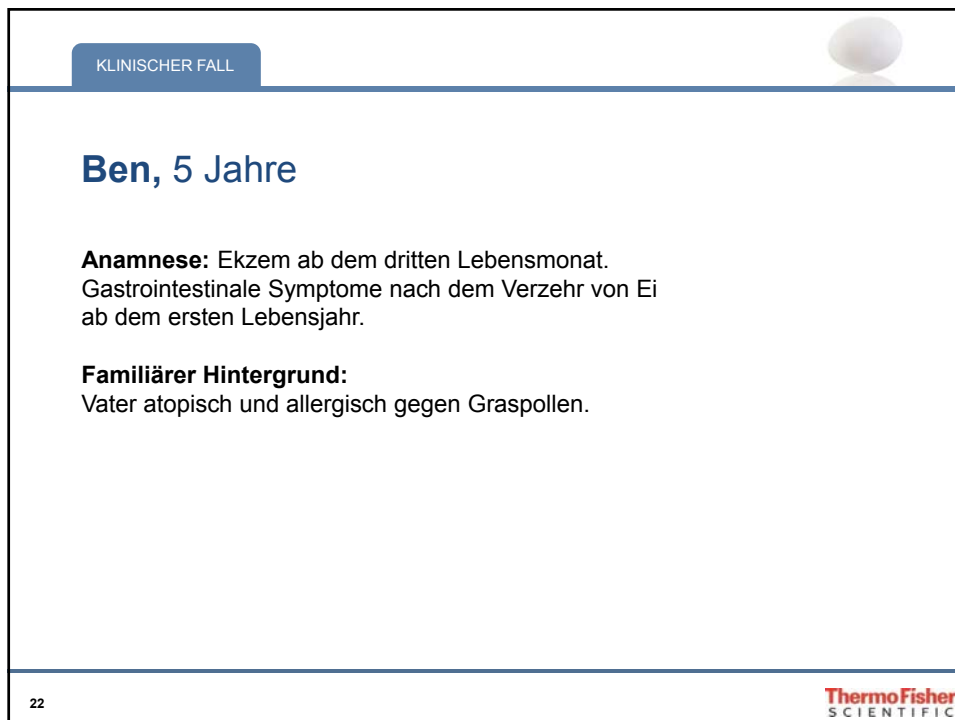
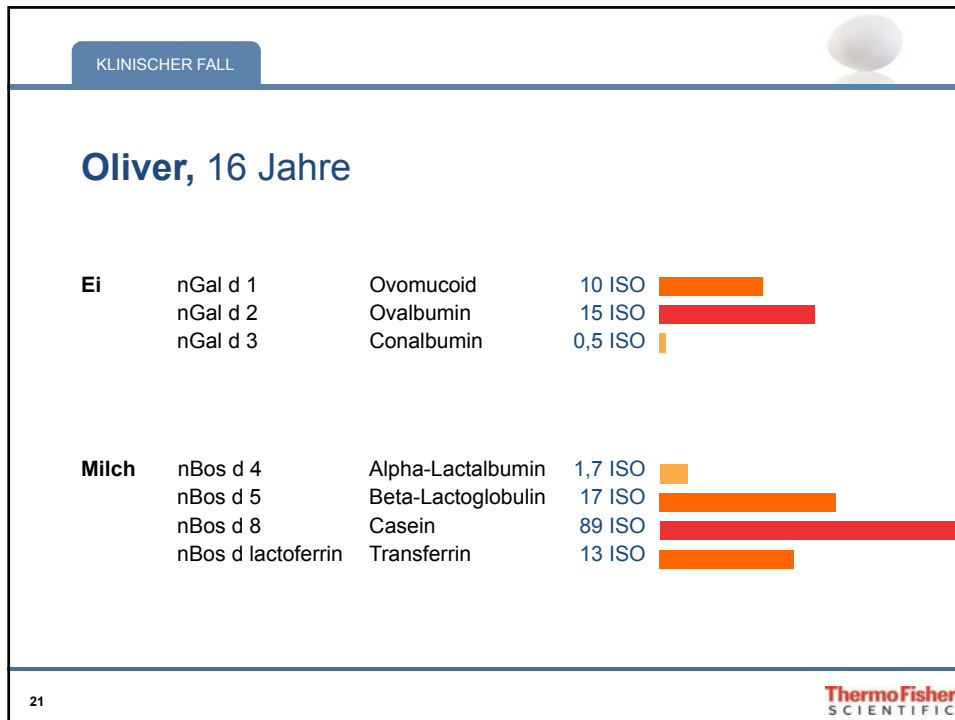
Oliver, 16 Jahre


Anamnese: Asthma bronchiale nach Exposition gegenüber
 Gras- und Birkenpollen.
 Anaphylaktische Reaktionen auf Verzehr von Milch und Ei.

Orale Provokation: Anaphylaxie bei 100ml Milch p.o.
 Bisher keine Provokation mit Hühnerei



20 **ThermoFisher**
SCIENTIFIC







KLINISCHER FALL

Ben, 5 Jahre

	... mit 1 Jahr	... mit 3 Jahren
Konventionelle Diagnostik		
Skin-Prick-Testergebnisse:		
Hühnerei f1	+4	+3
ImmunoCap® sIgE-Testergebnisse:		
Hühnerei	18 kU _A /l	13 kU _A /l
Gal d 1 (Ovomucoid)	12 kU _A /l	8,2 kU _A /l
Gal d 2 (Ovalbumin)	4,1 kU _A /l	3,9 kU _A /l
Gal d 3 (Conalbumin)	2,4 kU _A /l	2,2 kU _A /l
Gal d 4 (Lysozym)	12 kU _A /l	8,2 kU _A /l
Diagnose:	Ei-Allergie	Ei-Allergie
Behandlung:	Verzicht auf Ei	Weiterhin Verzicht auf Ei

23





KLINISCHER FALL


Ben, 5 Jahre

Aktuelle Anamnese:
Kein Ekzem und keine gastrointestinale Symptome mehr.
Keine Symptome nach versehentlichem Verzehr von Ei in Form von Sorbet.

Erweiterte Diagnostik mit ImmunoCap® Allergenkomponenten:

Hühnerei f1	6,3 kU _A /l
Gal d 1 (Ovomucoid)	1,1 kU _A /l
Gal d 2 (Ovalbumin)	2,1 kU _A /l
Gal d 3 (Conalbumin)	1,5 kU _A /l
Gal d 4 (Lysozym)	<0,1 kU _A /l

24



Ovomucoid – Klinischer Mehrwert

“ Die Quantifizierung von IgE-Antikörpern auf Ovomuroid kann dem Arzt bei der Indikationsstellung einer Provokationstestung auf Ei helfen.

REVIEW ARTICLE

State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy

A. H. Berthamou¹, J.-C. Caubet², P. A. Eigenmann³, A. Nowak-Węgrzyn⁴, C. P. Marcos⁵, M. Rocha⁶ & A. Litvin⁷

¹Children's Hospital, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; ²Paediatric Mount Sinai School of Medicine, Division of Allergy and Immunology, New York City, NY, USA; ³Hospital Infanta Sofia, Servicio de Alergia, SSaIc los Reyes Mariti, Madrid, Spain; ⁴Department of Pediatrics, The Silesian Teaching Hospital, Fujita Health University, Nagoya, Japan

To cite this article: Berthamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Rocha M, Litvin A. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2012; 65: 203-209.

Keywords: allergens, food allergy, in vitro tests.

Abstract: Egg allergy is one of the most frequent food allergies in children below the age of

”

25

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Ovomucoid – Klinischer Mehrwert

“ Der prädiktive Wert von Ovomuroid für klinische Reaktionen gegen erhitztes Eiweiß war überlegen gegenüber dem Test auf Eiweiß f1.

Original articles

Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy

Hisashi Ando, MD, PhD,¹ Robert Mowbray, PhD,^{2,3} Yasuyo Kondo, MD, PhD,⁴ Banya Tsujigi, MD, PhD,⁴ Akira Tanaka, MSc,⁵ Magnus P. Berne, MD, PhD,⁶ and Akasa Uehara, MD, PhD⁷ ¹Yokohama City University, Yokohama, Japan; ²Department of Pediatrics, Göteborg University, Göteborg, Sweden

Background: Children with allergy to raw egg white might tolerate low amounts of heated egg. Ovomuroid-specific IgE antibodies have been suggested to be predictors of whether children could tolerate heat-treated eggs.

Objective: This study was to evaluate the clinical usefulness and added diagnostic value of measurements of IgE antibodies to egg white, ovalbumin, and ovomucoid in children with egg allergy.

Methods: One hundred eight patients (median age, 34.2 months) with suspected egg allergy underwent double-blind, placebo-

Abbreviations and
 OPV: Positive predictive value
 ROC: Receiver operating characteristic
 SPV: Specificity

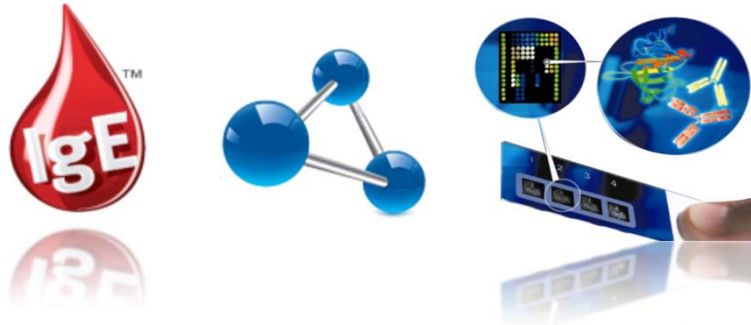
Allergic reactions to food are frequently seen in infants and

”

26

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Umsetzung in der allergologischen Routine



27

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Umsetzung in der allergologischen Routine


**ImmunoCAP®
Gesamtextrakt**

Hühnereiweiß (f1)

Hühnereigelb (f75)

**ImmunoCAP®
Allergen-
komponenten**
Gal d 1 + Gal d 2 + Gal d 3 + Gal d 4
 (f233) (f232) (f323) (k208)

 Weitere empfohlene Tests:
 Hühnerfleisch f83 (Verdacht
 auf Vogel-Ei-Syndrom)

Gal d 1, Ovomucoïd

- Hitzestabil und hochallergen
- Risiko für Reaktionen gegen Hühnerei in allen Zubereitungsformen
- Hohe IgE-Konzentration weist auf persistierende Hühnerei-Allergie hin

Gal d 2, Ovalbumin

- Labil gegen Hitze
- Hauptallergen in Hühnereiweiß
- Risiko für klinische Reaktionen auf rohes oder nur schwach erhitztes Ei und bestimmte Impfstoffe

Gal d 3, Conalbumin (Ovotransferrin)

- Labil gegen Hitze
- Hauptallergen in Hühnerei
- Risiko für klinische Reaktionen auf rohes oder nur schwach erhitztes Ei

Gal d 4, Lysozym

- Risiko für klinische Reaktionen auf rohes oder nur schwach erhitztes Ei
- Lysozyme werden häufig als Zusatzstoffe in pharmazeutischen Produkten & Nahrungsmitteln eingesetzt

28

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

slgE gegen Gal 1 ...

... ist mit klinischen Reaktionen assoziiert

Eiweiß positiv & Gal d 1 negativ

Risiko für klinische Reaktionen
auf rohes und nur leicht erhitztes Ei

Eiweiß positiv & Gal d 1 positiv

Hohes Risiko für klinische Reaktionen
auf alle Zubereitungsformen von Ei

Geringe Wahrscheinlichkeit > Hohe Wahrscheinlichkeit



29

ThermoFisher
SCIENTIFIC

slgE gegen Gal 1 ...

... ist ein Indikator für eine persistierende Ei-Allergie

Eiweiß positiv & und hoher Gal d 1-Wert

Eiweiß positiv & Gal d 1 negativ

Geringe Wahrscheinlichkeit einer Persistenz > Hohe Wahrscheinlichkeit einer Persistenz



Regelmäßige Testung des Gal d 1-spezifischen IgE-Wertes
über längere Zeit kann eine Toleranzentwicklung aufzeigen.

30

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Zusammenfassung

Molekulare Allergiediagnostik bei Allergie auf Hühnerei

- **IgE gegen Ovomuroid ist Risikofaktor für Reaktionen** gegen Ei in allen Zubereitungsformen (roh/erhitzt).
- Hohe IgE-Spiegel gegen Ovomuroid weisen auf eine **ausbleibende Toleranzentwicklung** gegen Ei hin.
- Weitere Ei-Komponenten können bei speziellen Fragestellungen **hilfreich** sein:
 - Impfungen (Gal d 1, Gal d 2)
 - Konservierungsstoff E1105 (Gal d 4)
 - Vogel-Ei-Syndrom (Gal d 5)
- Informationen ergänzen herkömmliche Diagnostik und erlauben zusammen mit Anamnese und ggf. Provokationstests

➔ **eine bessere Patientenversorgung**

31

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Kuhmilch-Allergie



32

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Kuhmilch-Allergie

- Die Prävalenz von Kuhmilch-Allergie bei Kleinkindern beträgt ca. 2 %.
- Die meisten Milch-Allergiker sind gegen mehrere Milchkomponenten sensibilisiert.
- Milcheiweiß besteht zu 80 % aus Kasein und 20 % Molkeeiweiß.
- Bos d 8 (Kasein) ist ein Hauptallergen der Milch und hitzestabil.
- Molkeeiweiß enthält die Proteine β -Lactoglobulin, α -Lactalbumin, Serumalbumin und Transferrin.
- Molkeeiweiße sind meist hitzelabil und löst daher nach dem Erhitzen keine allergischen Symptome mehr aus

33

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Allergenkomponenten der Kuhmilch

Bos d 4	α -Lactalbumin
Bos d 5	β -Lactoglobulin
Bos d 6	Serumalbumin
Bos d Lactoferrin	Transferrin

Hitzelabile Proteine

Bos d 8	Kasein
---------	--------

> Risikomarker!



34

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Therapeutische Implikationen

- Sensibilisierungen auf Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6 und Bos d Lactoferrin deuten auf Verträglichkeit erhitzter Milchprodukte.
- Bos d 8 kann auch nach Erhitzen Symptome auslösen
- Bei Kindern mit Milchallergie wird häufig Toleranzentwicklung beobachtet.
- Sinkendes IgE gegen Bos d 8 ist Hinweis auf Toleranzentwicklung - Verlaufskontrollen sind daher wichtig.
- Bos d 6 (Serumalbumin) ist ein Hauptallergen in Rindfleisch.

35

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

Empfohlenes Testprofil

**ImmunoCAP®
Gesamtextrakt**

Milchweiß (f2)

**ImmunoCAP®
Allergen-
komponenten**
Bos d 4
(f76)

Bos d 5
(f77)

Bos d 6
(e204)

Bos d 8
(f78)

Bos d Lactoferrin
(f334)

**Bos d 4,
α-Lactalbumin**

- Risiko für Reaktionen auf frische Kuhmilch
- Sinkendes IgE bei einsetzender Toleranz
- Hitzelabiles Protein

**Bos d 5,
β-Lactoglobulin**

- Risiko für Reaktionen auf frische Kuhmilch
- Sinkendes IgE bei einsetzender Toleranz
- Hitzelabiles Protein

**Bos d 6,
Serumalbumin**

- Risiko für Reaktionen auf frische Kuhmilch
- Hauptallergen in Rindfleisch
- Hitzelabiles Protein

**Bos d 8,
Kasein**

- Risiko für Reaktionen auf Kuhmilch in allen Zubereitungsformen
- Hohes IgE weist auf eine persistierende Kuhmilch-Allergie hin
- Sinkendes IgE bei einsetzender Toleranz
- Hitzestabil

**Bos d
Lactoferrin,
Transferrin**

- Risiko für Reaktionen auf frische Kuhmilch
- Hitzelabiles Protein

36

ThermoFisher
 SCIENTIFIC



KLINISCHER FALL

Antonio und Isabel

Anamnese:


- Ekzem ab dem 3. Lebensmonat
- Gastrointestinale Symptome nach Milchgenuss ab 8. Lebensmonat

Konventionelle Diagnostik (6 Monate)

	Antonio	Isabel
Skin-Prick-Testergebnisse:		
Milch	+4	+5
Eiweiß	negativ	negativ
ImmunoCap® sIgE-Testergebnisse:		
Milcheiweiß (f2)	18 kU _A /l	25 kU _A /l
Diagnose:	Kuhmilch-Allergie	Kuhmilch-Allergie
Behandlung:	<ul style="list-style-type: none"> • Verzicht auf Kuhmilch & Kuhmilchprodukte in der Beikost • Einführung hypoallergenen Babynahrung 	

37

ThermoFisher
SCIENTIFIC



KLINISCHER FALL

Antonio und Isabel


mit 18 Monaten

Erweiterte Diagnostik

ImmunoCap® Allergenkomponenten	Antonio	Isabel
Milcheiweiß (f2)	10,2 kU _A /l	20,6 kU _A /l
Bos d 4 (α-Lactalbumin, f76)	3,8 kU _A /l	2,2 kU _A /l
Bos d 5 (β-Lactoglobulin, f77)	0,7 kU _A /l	1,0 kU _A /l
Bos d 6 (Serumalbumin, e204)	3,6 kU _A /l	0,3 kU _A /l
Bos d 8 (Kasein, f78)	1,4 kU _A /l	21,5 kU _A /l
Bos d Lactoferrin (Transferrin, f334)	0,4 kU _A /l	<0,1 kU _A /l

38

ThermoFisher
SCIENTIFIC



KLINISCHER FALL

Antonio

Beurteilung:

- Der geringe IgE-Wert gegen Bos d 8 deutet auf eine Toleranz gegen erhitzte Milch.


Weiteres Vorgehen:

- Milch-Provokationstest, um die Verträglichkeit erhitzter Milch zu prüfen.


Isabel

- Kuhmilch-Allergie

• Kein Provokationstest indiziert
Weiterhin Verzicht auf Milch in allen Zubereitungsformen.




Antonio kann ab dem Alter von zwei Jahren bei negativer Provokation erhitzte Milch zu sich nehmen, während Isabel weiterhin auf Milch verzichten muss.


39



sIgE gegen Bos d 8 ...

... ist ein Marker für klinische Reaktionen gegen Milch

Milch positiv & Bos d 8 negativ	Risiko für klinische Reaktionen auf frische Milchprodukte weist auf Toleranz gegen erhitzte Milch hin
Milch positiv & Bos d 8 positiv	Hohes Risiko für klinische Reaktionen auf Milch in allen Zubereitungsformen

Geringe Wahrscheinlichkeit einer Reaktion > Hohe Wahrscheinlichkeit einer Reaktion 



40


Weizen-Allergie



41

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Weizenkomponenten

Wasserlösliche Proteine:

Albumine, Globuline

Wasserunlösliche Proteine:

= Gluten, unterteilt in:

Gliadin – alpha, beta, gamma, omega










Glutenine – hochmolekular, niedermolekular



42

ThermoFisher
SCIENTIFIC


KLINISCHER FALL

43


ThermoFisher
SCIENTIFIC


KLINISCHER FALL



Anaphylaxie nach ...

- körperlicher Anstrengung
- in Kombination mit vorhergehender Nahrungsaufnahme von **Weizenprodukten**





= **Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis (WDEIA)**

44

ThermoFisher
SCIENTIFIC

ANAPHYLAXIE!

ThermoFisher
SCIENTIFIC

45

KLINISCHER FALL

Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis (WDEIA)

Omega-5-Gliadin

ThermoFisher
SCIENTIFIC

46

Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis

Weizen

Wasserlösliche Proteine:
Albumine, Globuline

Wasserunlösliche Proteine:
Gluten



Gliadin – alpha, beta, gamma, omega

Glutenine – hochmolekular, niedermolekular

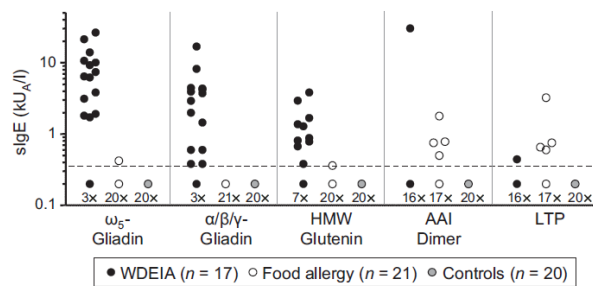
→ **Spezifisches IgE ImmunoCAP Omega-5-Gliadin bei cut-off Wert 0,89 kU/l: Sensitivität 78%, Spezifität 96% für WDEIA**

47

Matsuo H et al. Allergy 2008;63:233-36

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Weizen



**Tri a 19 Omega-5-Gliadin „updated“ Gliadin
Tri a 14 (Weizen-LTP)**

Hofmann SC et al. Allergy 2012; 67: 1457– 60

48

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Zusammenfassung

Molekulare Allergiediagnostik bei Allergie auf Milch und Weizen

1. Molekulare Allergiediagnostik =
Verfeinerte Diagnostik auf Allergenebene
2. **Liefert Informationen** zu Sensibilisierungsprofilen,
Risikoabschätzung & Kreuzreaktivitäten
3. **Bessere Entscheidungsgrundlage** für Provokationstestung,
Karencempfehlung & optimale Therapie

→ **Bessere Patientenversorgung**

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**