

Nahrungsmittelallergie infolge immunologischer Kreuzreaktivitäten mit Inhalationsallergenen

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

MARGITTA WORM¹, UTA JAPPE^{2,3}, JÖRG KLEINE-TEBBE⁴, CHRISTIANE SCHÄFER⁵, IMKE REESE⁶, JOACHIM SALOGA⁷, REGINA TREUDLER⁸, TORSTEN ZUBERBIER¹, ANJA WASSMANN⁹, THOMAS FUCHS¹⁰, SABINE DÖLLE¹, MARTIN RAITHEL¹¹, BARBARA BALLMER-WEBER¹², BODO NIGGEMANN¹³, THOMAS WERFEL¹⁴

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ²Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität Lübeck; ³Forschungsgruppe Klinische und Molekulare Allergologie, Forschungszentrum Borstel; ⁴Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin; ⁵Ernährungstherapie, Allergologische Schwerpunktpraxis, Hamburg; ⁶Ernährungsberatung und -therapie, Schwerpunkt Allergologie, München; ⁷Hautklinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; ⁸Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig; ⁹Dermatologisches Ambulatorium Hamburg-Alstertal; ¹⁰Hautklinik, Georg-August-Universität, Göttingen; ¹¹Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Pneumologie, Endokrinologie, Universitätsklinikum Erlangen; ¹²Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich; ¹³Klinik für Pädiatrie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ¹⁴Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen wird ein großer Teil Immunglobulin-E(IgE)-vermittelter Nahrungsmittelallergien durch kreuzreaktive allergene Strukturen ausgelöst. Die primäre Sensibilisierung ist vorrangig gegen Inhalationsallergene gerichtet (z. B. Bet v 1 als Hauptallergen der Birkenpollen). IgE kann über verschiedene kreuzreaktive Allergene aktiviert werden und zu unterschiedlichen klinischen Manifestationen führen. In der Regel treten lokale und milde, selten auch schwere systemische Reaktionen direkt nach Verzehr des Nahrungsmittels auf, welches das kreuzreaktive Allergen enthält (z. B. pflanzliche Nahrungsmittel mit Proteinanteil aus der Bet-v-1-Familie). In der klinischen Praxis können Sensibilisierungen gegen die primär verantwortlichen Inhalations- und/oder Nahrungsmittelallergene mit dem Pricktest und/oder der Bestimmung von spezifischem IgE in vitro erfasst werden. Die komponentenbasierte Diagnostik kann die klinische Diagnostik unterstützen. Für einzelne Allergene ermöglicht sie eine Risikoabschätzung für das Auftreten systemischer Reaktionen. Sensibilisierungen müssen insbesondere bei unklarer Ana-

mnese durch orale Provokationstests bestätigt werden. Auch neue, bisher unerkannte Allergene können Kreuzreaktionen hervorrufen.

Das therapeutische Potenzial der spezifischen Immuntherapie mit inhalativen Allergenen und deren Wirkung auf die pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie ist im klinischen Alltag variabel und letztlich nicht geklärt. Placebokontrollierte Studien sind zukünftig erforderlich. Insgesamt treten allergische Sensibilisierungen gegen Pollen- und kreuzreaktive Nahrungsmittelallergene in unseren Breiten sehr häufig auf. Ihre aktuelle Relevanz ist mit Hilfe der klinischen Angaben individuell zu ermitteln.

Zitierweise: Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Schäfer C, Reese I, Saloga J, Treudler R, Zuberbier T, Wassmann A, Fuchs T, Dölle S, Raitchel M, Ballmer-Weber B, Niggemann B, Werfel T. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens. *Allergo J Int* 2014; 23: 1–16
DOI 10.1007/s40629-014-0004-8

Entwicklungsstufe
S1

AWMF-Leitlinien-Register-Nummer
061/019

Fertigstellung
27. August 2013

Gültigkeit
bis 31. Oktober 2018

Überprüfung
30. Oktober 2016

ICD-10-Nummern
T78.1, T78.0, L27.2, T78.2

Englische Fassung
<http://link.springer.com/journal/40629>

Einleitung

Die vorliegende Leitlinie wurde, aufbauend auf der derzeit in der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) entwickelten Leitlinie „Food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens“, an der einzelne Autoren der hier vorliegenden Version beteiligt waren, erstellt und national adaptiert.

Nahrungsmittel als Auslöser allergischer Reaktionen haben in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen. Bis zu 60 % der Nahrungsmittelallergien bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sind mit einer Inhalationsallergie assoziiert. Bei den klassischen Nahrungsmittel- oder Typ-1-Allergien – hierzu gehören Nahrungsmittelallergene wie Milcheiweiß oder Hühnereiweiß – erfolgt die primäre Sensibilisierung wahrscheinlich über den Gastrointestinaltrakt. Bei pollenassozierten Nahrungsmittelallergien (Typ 2) erfolgt die primäre Sensibilisierung inhalativ. Die allergischen Reaktionen werden über die Kreuzreaktivität aufgrund der molekularen Verwandtschaft zwischen Aeroallergenen und Nahrungsmittelallergenen vermittelt (**Tabelle 1**).

Die Zunahme der Pollenallergien wird wahrscheinlich auch in den nächsten Jahren zu einer Zunahme der pollenassozierten Nahrungsmittelallergien führen [1, 2].

Kreuzreaktionen von Immunglobulin-E(IgE)-Antikörpern entstehen durch homologe Allergenstrukturen, die lineare oder konformative Epitope teilen. Solche Strukturen können in Proteinfamilien konserviert sein und ähnliche Funktionen haben [3, 4]. Während für einzelne Kreuzreaktivitäten das primäre sensibilisierende Allergen bekannt ist (zum Beispiel Bet-v-1-Homologe) gibt es andere, für die unklar ist, wie die Kreuzreaktivität entstanden ist (z. B. „thaumatin-like proteins“, thaumatinähnliche Proteine [TLP]).

Klassische Beispiele von Proteinfamilien, die allergene Epitope aufweisen, sind die Panallergenfamilien der „Pathogenesis-related-protein-family-10“(PR-10)-Proteine, Glukanasen und Tropomyosine [5]. Kreuzreaktionen gegenüber Kohlenhydratseitenketten von Glykoproteinen („cross-reactive carbohydrate determinants“, kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten [CCD]) in Pflanzen sind auch beschrieben. Jedoch ist spezifisches IgE (sIgE) gegenüber diesen Kohlenhydratseitenketten in der Regel klinisch nicht relevant. Solche Sensibilisierungen können über den Nachweis von sIgE gegenüber Meerrettichperoxidase, Bromelain oder MUXF3 – dem Kohlenhydrat-epitop des Bromelain ohne Peptidanteil – identifiziert werden [6].

Pollenassozierte Nahrungsmittelallergien sind meist komplex und können in der Regel nicht auf einzelne Sensibilisierungen mit spezifischen Aero-

allergenen zurückgeführt werden. Die meisten Patienten sind gegenüber Pollen und anderen inhalativen Allergenen sensibilisiert, sodass das mögliche Profil von Kreuzreaktivitäten sehr groß sein kann. Darüber hinaus können geografische Unterschiede und verschiedene Ernährungsgewohnheiten bedeutsam sein.

In der vorliegenden Leitlinie werden Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie im Schwerpunkt bezüglich pollenassoziierter Nahrungsmittelallergien dargestellt. Zwar können auch bei der primären Nahrungsmittelallergie Kreuzreaktionen auftreten (z. B. bei Haselnüssen, Erdnüssen und anderen Leguminosen, Kuhmilch und Ziegenmilch, Kabeljau und anderen Fischarten), diese werden jedoch in der vorliegenden Leitlinie nicht näher besprochen.

Symptome der Nahrungsmittelallergie durch Kreuzreaktionen

Die Symptome einer Nahrungsmittelallergie infolge einer Kreuzallergie treten generell wenige Minuten bis zu zwei Stunden nach Aufnahme des Nahrungsmittels auf und können verschiedene Organsysteme betreffen. Hierzu gehören die Mundschleimhaut, die Haut, der Gastrointestinaltrakt sowie der Respirations- und das kardiovaskuläre System.

Verwendete Abkürzungen

AD	Atopische Dermatitis
CCD	Cross-reactive carbohydrate determinants, kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
FEV1	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
LFS	Latex-Frucht-Syndrom
LTP	Lipidtransferprotein
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PR-10	Pathogenesis-related protein family 10
SCORAD	Scoring atopic dermatitis
sIgE	Spezifisches Immunglobulin E
SIT	Spezifische Immuntherapie
TLP	Thaumatin-like proteins, thaumatinähnliche Proteine (PR-5)
V. a.	Verdacht auf
VCin	Inspiratorische Vitalkapazität

Häufige und seltene Nahrungsmittelsensibilisierungen aufgrund von Kreuzreaktionen	
Inhalative Allergene	Nahrungsmittelallergene
Häufig	
Baumpollen	Apfel, Haselnuss, Karotte, Kartoffel, Kirsche, grüne Kiwi, Nektarine, Pfirsich, Aprikose, Pflaume, Sellerie, Soja, Feige
Weniger häufig	
Beifußpollen	Gewürze, Karotte, Mango, Sellerie, Sonnenblumenkerne
Naturlatex	Ananas, Avocado, Banane, Kartoffel, Kiwi, Tomate, Esskastanie, Pfirsich, Mango, Papaya, Acerola-Kirsche, Sellerie
Selten	
<i>Ficus benjamina</i> (Birkenfeige / Ficus-Frucht-Syndrom)	(getrocknete) Feige, Kiwi, Banane, Papaya [87, 116], Ananas und Avocado [88], möglicherweise auch Brotfrucht und Jackfrucht
Vogelfedern	Ei, Geflügel, Innereien
Hausstaubmilben	Schalen- und Weichtiere
Tierepithelien	Fleisch
Nicht bestätigt	
Ambrosiapollen (Ambrosia)	Melone, Zucchini, Gurke, Banane
Gras- und Getreidepollen*	Mehl, Kleie, Tomate, Leguminosen

*Unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Gräser- und Getreideallergien sind Kreuzreaktionen mit Nahrungsmitteln sehr selten.

Tabelle 1

Kontakturtikaria der Mundschleimhaut

Die Kontakturtikaria der Mundschleimhaut (früher häufig auch als orales Allergiesyndrom bezeichnet) ist die häufigste klinische Manifestation einer Nahrungsmittelallergie bei erwachsenen Patienten [7]. Die Symptome treten unmittelbar bei Kontakt zum allergenen Nahrungsmittel, seltener mit einer Latenz von bis zu zwei Stunden nach Aufnahme des Nahrungsmittels auf (Juckreiz der Lippen, der Zunge, des Gaumens, der Ohren und des Rachens). Die Symptome können mit Schleimhautschwellungen assoziiert sein. Bei einer Untergruppe von Patienten können auch Erytheme oder kurzfristig kleine Vesikel innerhalb der Mundschleimhaut (besonders Lippen) auftreten. In der Regel sistieren die Symptome nach einigen Minuten, jedoch können Patienten in der Folge auch systemische Reaktionen entwickeln. Die oropharyngealen Symptome können durch jedes Nahrungsmittel ausgelöst werden, jedoch treten sie besonders häufig bei pollenallergischen Patienten auf, wobei hier frische Früchte und Nüsse die häufigsten Auslöser darstellen [8–10].

Neben der Mundschleimhaut ist die Haut bei systemischen allergischen Reaktionen infolge einer Nahrungsmittelallergie am häufigsten betroffen [11, 12]. Die akute generalisierte Urtikaria wird hier besonders häufig beobachtet, Angioödeme sind weniger häufig. Ein weiteres Symptom an der Haut kann eine Flush-Symptomatik sein, die mit Juckreiz assoziiert sein kann. Bei einer Untergruppe von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) kann es im Rahmen einer Pollensensibilisie-

rung nach oraler Provokation mit den kreuzreaktiven Nahrungsmitteln zu einer vorübergehenden Ekzemverschlechterung kommen [13, 14].

Auch respiratorische, gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome können infolge einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie auftreten. Im Vergleich zu den lokalen und respiratorischen Symptomen sind gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome seltener und treten in der Regel nicht als alleinige Manifestation auf. Es finden sich zunehmend Beobachtungen über schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) im Rahmen pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien [15, 16, 17, 18, 19]. Warum es bei diesen Patienten neben lokalen Symptomen additiv zu systemischen Reaktionen kommt, ist nicht geklärt. Hier spielen wahrscheinlich die Menge des aufgenommenen Allergens, Einflüsse zeitgleich verzehrter Nahrungskomponenten (Matrixeffekte), aber auch der Sensibilisierungsgrad gegenüber den Primärallergenen und möglicherweise zusätzliche Faktoren (Augmentationsfaktoren) eine Rolle.

Die Kontakturtikaria der Mundschleimhaut (früher als orales Allergiesyndrom bezeichnet) ist das häufigste Symptom einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie. Auch respiratorische und schwere kardiovaskuläre Reaktionen (Anaphylaxie) können auftreten, sind aber selten.

Diagnostik der Nahrungsmittelallergie durch Kreuzreaktionen

Die Diagnose einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie beruht auf den klassischen Bausteinen der Allergiediagnostik:

- Anamnese,
- Nachweis oder Ausschluss einer Sensibilisierung (Haut- und/oder IgE-Test) und
- orale Provokationstestung [20].

Im Fall einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie ist es notwendig, das Sensibilisierungsprofil gegenüber inhalativen Allergenen zu bestimmen. Dazu dienen entweder Hauttests [21] und/oder die Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper. Ein Ernährungs- und Symptomprotokoll kann eine Hilfestellung sein. Das individualisierte diagnostische Vorgehen kann in Abhängigkeit von der Krankheitsgeschichte des Patienten insbesondere in Bezug auf die Symptome variieren. Mögliche klinische Konstellationen und das empfohlene diagnostische Vorgehen sind exemplarisch in **Tabelle 2** dargestellt.

Spezifische Aspekte der Hauttestung

Bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie infolge von Kreuzreaktionen sollte die Hauttestung (je nach Alter) mit inhalativen Allergenen und je nach Symptomatik und Alter des Patienten mit deren assoziierten Nahrungsmittelallergenen erfolgen. Nicht alle relevanten Nahrungsmittelallergenquellen liegen als zugelassene Allergenextrakte vor. Zudem sind kommerziell erhältliche Nahrungsmittelallergenextrakte meist nicht biologisch standardisiert

und bei unterrepräsentierten, instabilen Allergenen unzuverlässig. Sie werden aus natürlichen Quellen hergestellt und können je nach Extrakt unterschiedliche Resultate ergeben. Herstellungsbedingt sind nicht alle relevanten Allergenkomponenten in den zur Haut-Pricktestung zur Verfügung gestellten Testlösungen enthalten (z. B. Betv-1-Homologe). Bei den von Pflanzen abgeleiteten Nahrungsmittelallergenen besitzen kommerzielle Hauttestextrakte eine niedrige Sensitivität, die zu einer hohen Rate falsch-negativer Ergebnisse führt. Ursachen sind entweder das geringe Vorkommen der relevanten allergenen Komponenten in dem Nahrungsmittel und/oder die mangelnde Stabilität zahlreicher Allergene gegenüber endogenen enzymatischen Prozessen, wie sie in Nahrungsmittelallergenextrakten ablaufen können. Daher ist die Hauttestung mit nativen Nahrungsmitteln zu bevorzugen. Die nativen Nahrungsmittel können in verschiedener Form (roh oder erhitzt) getestet werden. Der Prick-zu-Prick-Test mit nativem Material von frischen Früchten und Gemüse hat eine höhere Sensitivität, resultiert jedoch in einer verminderten Vergleichbarkeit von Testergebnissen, da Unterschiede im allergenen Rohmaterial je nach Sorte, Reifungsgrad und Aufbewahrung auftreten können [22–25]. Testungen mit Rohmaterial sind aufgrund mangelnder Verfügbarkeit standardisierter Allergenextrakte oft die einzige diagnostische Möglichkeit.

Aspekte der Eignung von Nahrungsmitteln zur Nativtestung sind in der Leitlinie zur Hauttestung mit Nahrungsmittelallergenen genauer beschrieben [21].

Tabelle 2

Klinisches Vorgehen bei Nahrungsmittelallergie infolge von Kreuzreaktionen bei Inhalationsallergien

Klinik	Empfohlenes diagnostisches Vorgehen	Management
Klinisch relevante Allergie gegen Pollen und lokale Reaktionen nach Aufnahme des entsprechenden kreuzreaktiven Nahrungsmittels	Entsprechend der Anamnese Bestätigung der Sensibilisierung gegenüber Pollen im Haut-Pricktest oder spezifischem IgE im Serum	Empfehlung, das Nahrungsmittel nicht zu essen bzw. andere Zubereitungsvarianten zu wählen, sobald sich lokale Reaktionen zeigen; Aufklärung über mögliche beeinflussende Faktoren insbesondere in der Pollenzeit
Klinisch relevante Allergie gegen Inhalationsallergene und systemische allergische Reaktion nach Aufnahme des entsprechenden kreuzreaktiven Nahrungsmittels*	Entsprechend der Anamnese Bestätigung der Sensibilisierung gegenüber Pollen und Nahrungsmittel durch Haut-Prick-Test und/oder In-vitro-IgE-Testung	Empfehlung, das Nahrungsmittel nicht zu essen; Aufklärung über mögliche beeinflussende Faktoren insbesondere in der Pollenzeit
Unklare Symptomatik auf inhalative Allergene und eine systemische allergische Reaktion nach Aufnahme eines kreuzreaktiven Nahrungsmittels*	Entsprechend der Anamnese unter Einbeziehung des Ernährungs- und Symptomprotokolls Durchführung von Haut-Prick-Test und/oder In-vitro-IgE-Testung mit inhalativen Allergenen und Nahrungsmitteln, gefolgt von oraler Provokationstestung unter klinischer Beobachtung	Empfehlung, das Nahrungsmittel nicht zu essen, wenn eine positive Provokationsreaktion vorlag; Aufklärung über mögliche beeinflussende Faktoren insbesondere in der Pollenzeit

*z. B. Birke – Karotte, Beifuß – Sellerie; Hausstaubmilben – Shrimps, Latex – Banane

Tabelle 3

Verfügbare Allergene für die komponentenbasierte Diagnostik bei Kreuzallergien

Nahrungsmittel	Allergene	Proteinfamilie	Symptome	Verfügbare Allergene für komponentenbasierte Diagnostik
Pfirsich	Pru p 1	Bet v 1-Homolog	oral	Pru p 1 ^{a,b} , Bet v 1 ^{a,b,c,d,e}
	Pru p 4	Profilin	üblicherweise oral	Pru p 4 ^{a,b} , Bet v 2 ^{a,b,c,d,e}
	Pru p 3	Lipidtransferprotein	oral und/oder systemisch	Pru p 3 ^{a,b,c}
Melone	Cuc m 1	Cucumisin	oral und/oder systemisch	N/A
	Cuc m 2	Profilin	oral	Bet v 2 ^{a,b,c,d,e}
	Cuc m 3	PR-1	oral und/oder systemisch	nicht verfügbar
Erdnuss	Ara h 1	Cupin-Superfamilie: Vicilin	systemisch	Ara h 1 ^{a,b}
	Ara h 2	Prolamin: 2S Albumin	systemisch	Ara h 2 ^{a,b,d}
	Ara h 3	Cupin-Superfamilie: Legumin	systemisch	Ara h 3 ^{a,b}
	Ara h 5	Profilin	üblicherweise oral	Bet v 2 ^{a,b,c,d,e}
	Ara h 8	Bet v 1-Homolog	oral	Ara h 8 ^{a,b} , Bet v 1 ^{a,b,c,d,e}
	Ara h 9	Prolamin-Superfamilie Lipidtransferprotein	oral und/oder systemisch	Ara h 9 ^{a,b} , Pru p 3 ^{a,b,c}
	Ara h 10	Oleosin	systemisch	nicht verfügbar
Haselnuss	Cor a 1	Bet-v-1-Homolog	oral und/oder systemisch	Cor a 1 ^{a,b,d} , Bet v 1 ^{a,b,c,d,e}
	Cor a 8	Prolamin-Superfamilie LTP	systemisch	Cor a 8 ^{a,b}
Kiwi	Act d 8	Bet-v-1-Homolog	oral und/oder systemisch (eher milde Reaktionen)	Act d 8 ^{a,b} , Bet v 1 ^{a,b,c,d,e}
Sellerie	Api g 1.01	Bet-v-1-Homolog	oral und/oder systemisch (eher milde Reaktionen)	Api g 1 ^{a,b} , Bet v 1 ^{a,b,c,d,e}
Soja	Gly m 4	Bet-v-1-Homolog	oral oder systemisch (manchmal schwer)	Gly m 4 ^{a,b} , Bet v 1 ^{a,b,c,d,e}
Shrimps	Pen a 1	Tropomyosin	systemisch	Pen a/m 1 ^{a,b,c,e} Der p 10 ^{a,b}

^aImmunoCAP® singleplex determinations;
^bImmunoCAP® ISAC Microarray (Thermo Fisher);
^cImmulate® (Siemens-Healthcare);
^dAllerg-O-Liq (Dr. Fooke Laboratorien);
^eAllergozyme® (Omega)

Limitationen des nativen Prick-zu-Prick-Tests sind die geringe Spezifität aufgrund möglicher irritativer Komponenten im Nahrungsmittel, die falsch-positive Reaktionen auslösen können, sowie ob das entsprechende Nahrungsmittel in frischer Form überhaupt verfügbar ist [26, 27]. Die Testung mit nativem Material beinhaltet die Anwendung nichtstandardisierter Allergenextrakte bzw. unbekannter Allergenkonzentrationen. Vor Durchführung einer Hauttestung mit Nahrungsmittelallergenen sind die Kontraindikationen zu beachten [21, 28].

In-vitro-Untersuchungen in der klinischen Praxis
 Allergenspezifische IgE-Bestimmungen sind grundsätzlich bei Verdacht auf (V. a.) eine Nahrungsmittelallergie angezeigt. Bei folgenden Konstellationen ist die In-vitro-Diagnostik primär indiziert:

- V. a. Nahrungsmittelallergie bei unklarer Anamnese und/oder
- V. a. Nahrungsmittelallergie bei unklaren Hauttestergebnissen,
- V. a. Nahrungsmittelallergie, wobei das auslösende Nahrungsmittel nicht für den Hauttest geeignet ist,
- V. a. Nahrungsmittelallergie bei Patienten mit schweren allergischen Reaktionen,
- V. a. Nahrungsmittelallergie in Situationen, bei denen Durchführung und/oder Interpretation des Hauttests eingeschränkt sind [29, 30].

Die In-vitro-Analyse bietet darüber hinaus die Möglichkeit, sIgE gegenüber einzelnen Komponenten zu bestimmen.

IgE-Antikörper gegen Zuckerseitenketten (Kohlenhydratepitope, CCD) von Glykoproteinen, zum Beispiel in Gemüse, sind bei 10 bis 20 % der Patienten mit einer Pollenallergie nachweisbar [31, 32]. Sie sind hochgradig kreuzreaktiv gegenüber zahlreichen Gemüsesorten, in den meisten Fällen aber klinisch nicht relevant [33]. Dennoch gibt es einzelne Fallberichte über durch CCD vermittelte Reaktionen auf Nahrungsmittel, wie etwa auf Sellerie [34], Kaki-Frucht [35] und Tomate [36].

Die Bestimmung von nahrungsmittelspezifischen IgG oder IgG4 ist für die Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie nicht hilfreich [37, 38] und wird nicht empfohlen.

Unterschiede zwischen immunologischen und klinischen Befunden

Für die Interpretation einer Sensibilisierung gegenüber kreuzreaktiven Allergenen ist die Differenzierung einer klinisch relevanten Kreuzreaktion von einer Sensibilisierung ohne assoziierte klinische Symptome wichtig. Nicht selten können zahlreiche Sensibilisierungen gegenüber kreuzreaktiven Allergenen im Hauttest und/oder durch In-vitro-Testungen nachgewiesen werden. Sie müssen jedoch nicht mit dem Auftreten klinischer Symptome assoziiert sein. Mithilfe der verfügbaren Diagnostik lässt sich derzeit nicht ohne weiteres klären, warum Patienten mit Kreuzreaktionen gegenüber Proteinen, die in diversen Lebensmitteln vorkommen, nur auf einzelne Nahrungsmittel klinisch mit Symptomen reagieren (Tabelle 3). Die Hauttestergebnisse sowie die sIgE-Werte sind nur begrenzt prädiktiv für das Ergebnis einer oralen Provokationstestung bzw. den Schweregrad einer klinischen Reaktion. Die Vermu-

tung, dass nur Patienten mit schweren Pollenallergien auch eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie entwickeln, konnte bislang nicht bestätigt werden. Es gibt Patienten, die Nahrungsmittelallergiesymptome sehr spät nach dem erstmaligen Auftreten der Pollenallergie entwickeln. Andererseits gibt es Fälle, bei denen die Pollenallergie keine Symptome auslöst, jedoch ausschließlich die kreuzreaktiven Nahrungsmittel klinisch relevant sind [13]. Wahrscheinlich begünstigen verschiedene serologische und nahrungsmittelspezifische Faktoren (**Tabelle 4**) das Auftreten klinisch relevanter Kreuzreaktionen.

Orale Provokationstestungen

Wenn die Anamnese einschließlich des Ernährungs- und Symptomprotokolls nicht eindeutig ist, ist der orale Provokationstest das einzige Instrument, um eine klinisch relevante Nahrungsmittelallergie von einer stummen Sensibilisierung abzugrenzen [39, 40]

Das Vorgehen einer Provokationstestung ist in der Leitlinie zur oralen Provokationstestung bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie ausführlich beschrieben [20].

Zusätzlich sind folgende Aspekte bei der Durchführung einer oralen Provokation und Verdacht auf pollenassoziierte Nahrungsmittel zu berücksichtigen (**s. auch Tabelle 5**):

- Während der Pollensaison kann eine in der Regel leichte Zunahme der serologischen und klinischen Reaktivität [39, 41, 42] auftreten.
- Symptomarme Intervalle sind zu bevorzugen.
- Die Zubereitung des nativen Testmaterials sollte aufgrund der Instabilität bestimmter Allergene frisch erfolgen [26, 27, 43].
- Je nach Stärke der vermuteten Reaktion kann primär eine Schleimhautprovokation und anschließend die systemische Provokation in ansteigender Menge [16, 26, 44] erfolgen (**Tabelle 6**).
- Bei Asthmapatienten sollte vor und ggf. nach der Provokation die Lungenfunktion (mindestens Spirometrie einschließlich forcierter Einsekundenkapazität [FEV1] und forcierter expiratorischer Vitalkapazität [FVC] bzw. inspiratorischer Vitalkapazität [VCin]) geprüft werden.
- Bei bestehender AD und V. a. Ekzemverschlechterung nach Verzehr aeroallergenassoziiertes Nahrungsmittel sollte die orale Provokationstestung repetitiv an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit einer sorgfältigen standardisierten Evaluation des Hautzustands erfolgen [45].
- Gegebenenfalls sollten Augmentationsfaktoren (z. B. körperliche Anstrengung) und andere mögliche Parameter berücksichtigt werden (**Tabelle 7**).

Tabelle 4

Faktoren, die das Auftreten klinisch relevanter Kreuzreaktionen begünstigen

Einfluss des individuellen IgE-Repertoires	Einfluss des spezifischen Nahrungsmittels
hoher Anteil kreuzreagierender Antikörper	(oral) zugeführte Menge
ausreichende Bindungsstärke (Avidität) der kreuzreagierenden Antikörper	Anteil des kreuzreaktiven Allergens im Nahrungsmittel
Erkennung multipler Epitope durch kreuzreagierende Antikörper	Ähnlichkeit, Anzahl und Stabilität kreuzreaktiver Epitope

IgE, Immunglobulin E

Tabelle 5

Nahrungsmittelallergie aufgrund von Kreuzreaktionen auf inhalative Allergene: Empfehlungen für die klinische Praxis

Sensibilisierungen gegen verschiedene Inhalationsallergene sind für ein breites Spektrum von Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel verantwortlich.

Der Nachweis einer Sensibilisierung mittels Haut- oder In-vitro-Testung ist nicht ausreichend, um die klinische Relevanz zu prüfen. Die positive Anamnese ist wichtiger als der Nachweis einer Sensibilisierung.

Es sollten keine allgemeinen diätetischen Empfehlungen aufgrund des Nachweises von Kreuzreaktivitäten zwischen inhalativen und Nahrungsmittelallergien gegeben werden.

Mögliche Augmentationsfaktoren sind zu berücksichtigen.

Für einige Nahrungsmittel ist der Prick-zu-Prick-Test mit frischen Materialien besser als ein Prick-Test mit kommerziell verfügbaren Nahrungsmittelextrakten zur Ermittlung der Sensibilisierungen.

Die In-vitro-Testung individueller Allergene („komponentenbasierte Diagnostik“) kann individuell für die Feststellung einer Sensibilisierung gegenüber Pflanzen hilfreich sein. Die Testung individueller Allergene kann ebenfalls hilfreich für die Einschätzung des individuellen Risikoprofils für eine systemische Reaktion sein.

Bei einer unklaren Anamnese sind das Führen eines Ernährungs- und Symptomprotokolls und deren Auswertung hilfreich.

Eine Karenz bzw. Reexposition oder/und orale Provokationstestung mit den vermuteten Nahrungsmitteln ist erforderlich, bevor eine therapeutische Eliminationsdiät festgelegt wird.

Die spezifische Immuntherapie mit kreuzreaktiven inhalativen Allergenen auf Grundlage einer Nahrungsmittelallergie allein wird nicht empfohlen, Indikation sollten die rhinokonjunktivalen beziehungsweise respiratorischen Symptome sein.

Der orale Provokationstest ist das einzige Instrument (insbesondere bei unklarer Anamnese), um eine klinisch relevante Nahrungsmittelallergie und die auslösende Menge sicher von einer Sensibilisierung abzugrenzen. Faktoren, die das individuelle Reaktionsmuster bei allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel infolge einer primären Sensibilisierung gegen ein Inhalationsallergen (z. B. Pollen) beeinflussen, sind bei der Planung und Durchführung der Provokationsmahlzeiten zu beachten.

Therapeutische Konsequenzen bei Nachweis einer klinisch relevanten Kreuzreaktion

Therapeutische Ansätze

Die bisher sicherste Maßnahme bei einer Nahrungsmittelallergie stellt die AllergenKarenz dar. Es sollte allerdings keine pauschale Meidungsempfehlung ausgesprochen werden, sondern eine therapeutische Empfehlung, die die individuellen Rahmenbedin-

Tabelle 6

Vorgehen der doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation mit pollenassozierten Nahrungsmitteln nach Bindslev-Jensen [40]

Vorgehen	Beobachtung
Vorbereitung	Dokumentation des Ausgangszustands
Schritt 1: Mukosale Provokation	
Steigende Mengen (z. B. 5, 10, 20, 40 ml) des Allergendrinks für eine Minute im Mund behalten, ausspucken und 15 Minuten warten	Oropharyngeale Symptome (Irritation und Schwellung von Mund und Hals) oder klinisch allergische Symptome
Steigende Mengen (z. B. 5, 10, 20, 40 ml) des Placebodrinks für eine Minute im Mund behalten, ausspucken und 15 Minuten warten	Keine Symptome
Auswertung: Positiv, wenn Symptome oropharyngealer Lokalisationen dreimal ersichtlich sind oder nach wirklichen positiven Symptomen nach Allergenprovokation mit negativer Placeboreaktion	
Schritt 2: Systemische Provokation	
Steigende Mengen (z. B. 10, 20, 40, 80 ml) des Allergendrinks schlucken, Erhöhung der Dosis alle 15 Minuten	Oropharyngeale Symptome, Rhinokonjunktivitis, Urtikaria, Angioödem, Erbrechen, Diarrhö, Dyspnoe, Blutdruckabfall
Steigende Mengen (z. B. 10, 20, 40, 80 ml) des Placebodrinks schlucken, Erhöhung der Dosis alle 15 Minuten	Keine Symptome
Positiv, wenn Symptome unter der Allergenprovokation dreimal auftreten und negative Placeboreaktion	
Die Reihenfolge der Verum- und Placebogaben wird verblindet von einer Person festgelegt. Allergendosis und Anzahl der Gaben ist abhängig von der Anamnese. Wenn aufgrund der Anamnese keine Symptome im Mund oder Hals nach der Aufnahme des Nahrungsmittels vorkommen, kann Schritt 1 ausgelassen werden.	

Tabelle 7

Mögliche Einflussfaktoren bei durch Aeroallergene vermittelten kreuzreaktiven Reaktionen auf Nahrungsmittel

Individuelles Pollensensibilisierungsprofil	
Kumulationseffekte bei Pollenflug	
Körperliche Anstrengung	
Bestehendes Asthma bronchiale (Grad bzw. medikamentöse Einstellung)	
Begleitende Magen-Darm-Erkrankung	
Mahlzeitengröße und -zusammensetzung (Matrixeffekte)	
Allergenmenge und Summationseffekte bei Verzehr kreuzreaktiver Nahrungsmittel	
Gleichzeitige Einnahme von:	<ul style="list-style-type: none"> — Medikamenten mit Einfluss auf die Stabilität eines Allergens (z. B. Protonenpumpenblocker) — Medikamenten, die das allergische Geschehen beeinflussen können (Betablocker, NSAR) — Alkohol
<i>NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika</i>	

gungen (z. B. Verzehr des Nahrungsmittels außerhalb der Pollensaison möglich) und ggf. Augmentationsfaktoren (z. B. Meidung des Nahrungsmittels vor körperlicher Anstrengung) berücksichtigt. Die Verträglichkeit pollenassoziierter Nahrungsmittel kann jahreszeitlich in Abhängigkeit von der Pollensaison variieren und sich durch Augmentationsfaktoren verändern. Eine spezifische Elimination

sollte auch bei einer Nahrungsmittelallergie infolge einer primären Sensibilisierung gegen inhalative Allergene nur dann empfohlen werden, wenn eine klinisch relevante Reaktion des Patienten vorliegt.

Ungezielte diätetische Karenzmaßnahmen bei vorliegender Pollensensibilisierung sind nicht gerechtfertigt. Bei Nachweis multipler, klinisch relevanter Kreuzreaktionen sollte auf eine ausreichende Nährstoffbilanzierung geachtet werden.

Die symptomatische Behandlung orientiert sich an den Empfehlungen für die Behandlung der Nahrungsmittelallergie [46].

Grundsätzlich kann die spezifische Immuntherapie (SIT) bei manchen Patienten mit einer pollenassozierten Nahrungsmittelallergie wirksam sein. Einige Studien haben gezeigt, dass die Immuntherapie mit Pollen zur Verminderung der mukosalen Symptome geführt hat [47–51]. Jedoch ist die Studienlage diesbezüglich nicht einheitlich [52, 53]. Eine SIT mit Pollenallergenextrakten sollte nur erfolgen, wenn die Patienten auch Beschwerden im Sinne einer klinisch relevanten Pollenallergie aufweisen. Eine SIT bei Vorliegen oraler Allergiesymptome ohne durch Pollenallergene induzierte respiratorische Symptome ist auf Grundlage der bisherigen Untersuchungen nicht indiziert [54].

Weitere Untersuchungen sind zukünftig notwendig, um die Wirksamkeit der SIT mit Pollenextrakten bei der pollenassozierten Nahrungsmittelallergie zu zeigen.

Allergenkarenz ist die sicherste Therapie einer pollenassozierten Nahrungsmittelallergie.

Bei einer pollenassozierten Nahrungsmittelallergie gegenüber hitzelabilen Allergenen kann die therapeutische Diät adaptiert werden (z. B. wäre bei birkenpollenassoziierter Kreuzreaktion auf Haselnuss der Genuss ausreichend hitzebehandelter Nahrungsmittel möglich).

Patienten, die schwere Reaktionen erlitten haben, benötigen Aufklärung und Notfallmedikamente.

Die spezifische Immuntherapie (SIT) sollte nur erwogen werden, wenn die Symptome einer bestehenden Rhinokonjunktivitis im Vordergrund stehen.

Spezifische Aspekte relevanter Inhalationsallergene, die zu einer pollenassozierten Nahrungsmittelallergie führen

Birke

Baumpollenassozierte Nahrungsmittelallergien sind die am häufigsten vorkommenden pollenassozierten Nahrungsmittelallergien in Deutschland. In der Regel sind die birkenpollenassozierten Nahrungsmittelallergien durch das Auftreten vorwiegend oropharyngealer Symptome gekennzeichnet. Jedoch gibt es in der Literatur zahlreiche Fallberichte, bei denen schwere Reaktionen aufgrund einer Bet v 1-Kreuzreaktivität aufgetreten sind [15, 26, 27, 55, 56]. Häufige und typische Nahrungsmittel, die schwere Reaktionen im Rahmen der Kreuzreaktivität gegenüber Bet v 1 auslösen, sind Haselnuss, Karotte, Soja und auch seltene Vertreter wie die Sharon-Frucht.

Die meisten pollenassozierten Nahrungsmittel weisen eine hohe Hitzelabilität der allergenen Strukturen auf und werden nach Hitzebehandlung (durch Kochen, Backen oder andere Garprozesse) von der Mehrzahl der Patienten toleriert. Jedoch gibt es Daten aus der Literatur, die zeigen, dass kleine Mengen pollenassoziierter Allergene beispielsweise aus gerösteten Haselnüssen oder von gekochtem Sellerie bei stark sensibilisierten Patienten weiterhin allergische Symptome hervorrufen können [16, 43, 57]. Birkenpollenassozierte Nahrungsmittel können bei einer Subgruppe sensibilisierter Patienten mit AD auch in gegarter Form eine Ekzemverschlechterung auslösen [58].

In Deutschland leiten sich zahlreiche, gut charakterisierte kreuzreaktive Allergene aus Pollen, Gemüse und Obst von den Birkenpollenallergenen ab. Dagegen konnten artspezifische kreuzreaktive Allergene aus Beifuß- und Gräserpollen bisher nur teilweise identifiziert werden. Das Majorallergen der Birkenpollen, Bet v 1, wird von mehr als 95 % der Birkenpollenallergiker erkannt. Bet v 1 gehört zu der Familie der PR10-Proteine, die in zahlreichen

pflanzlichen Nahrungsmitteln vorkommen. Sie sind die dominanten Allergene für die pollenassozierte Nahrungsmittelallergie (**Tabelle 8**) [59].

Die Bet v 1-homologen Allergene sind in den meisten Allergenextrakten unterrepräsentiert. So wird beispielsweise das Bet v 1-homologe Gly m 4 im Gesamtsojaextrakt nicht ausreichend detektiert, sondern sollte als rekombinantes Einzelallergen bei Verdacht auf eine Sojaallergie infolge einer primären Bet v 1-Sensibilisierung bestimmt werden. Bei anderen Extrakten (wie zum Beispiel bei Haselnuss oder Apfel) wurden Verbesserungen bezüglich der Sensitivität erzielt, indem die Allergenextrakte mit rekombinanten Majorallergenen aus der entsprechenden Familie angereichert wurden.

Minorallergene werden von 10 bis 32 % der birkenpollenallergischen Patienten erkannt. Neben Bet v 1 können vier weitere Birkenpollenallergene [Bet v 2 (Profilin, Majorallergen in Melonen), Bet v 6 (Isoflavonreduktase), Bet v 7 (Cyclophilin) und Bet v 8 (Pectinmethylesterase)] Kreuzreaktionen gegenüber pflanzlichen Nahrungsmitteln auslösen. Kreuzreaktionen zwischen Bet v 1, Bet v 2 oder Bet v 6 und strukturverwandten Allergenen in exotischen Früchten können schwere allergische Reaktionen verursachen, möglicherweise sogar dann, wenn das Nahrungsmittel zum ersten Mal verzehrt wird (z. B. Kiwi, Litschi) [60].

Beifuß

Beifußpollen (**Tabelle 9**) sind die Hauptursache für rhinokonjunktivale Beschwerden im Spätsommer. Über schwere anaphylaktische Reaktionen gegenüber Sellerie wurde bei Patienten mit einer Monosensibilisierung gegenüber Beifußpollen berichtet. Auch in Deutschland ist Sellerie einer der häufigsten Auslöser schwerer nahrungsmittelinduzierter Anaphylaxien im Erwachsenenalter [11]. Das Hauptallergen von Beifuß (*Artemisia vulgaris*) ist das Glykoprotein Art v 1 (ein Defensin). Mehr als 95 % der Patienten sind gegenüber diesem Allergen sensibilisiert [61, 62]. Leider finden sich in der Literatur keine Daten bezüglich der Häufigkeit einer Nahrungsmittelallergie bei Patienten mit einer isolierten Beifußallergie. Der Einsatz der Allergene Art v 1 und Art v 4 (Profilin) bei sIgE-Bestimmungen mithilfe der komponentenaufgelösten Diagnostik ergab bei 91 % beifußpollenallergischer Patienten positive Befunde [63].

Bislang gibt es keine ausreichenden Daten, die die Kreuzreaktivität einzelner Beifußallergene mit pflanzlichen Nahrungsmittelallergenen begründen.

Gräserpollen

Gräserpollen sind die bedeutsamsten inhalativen Allergene weltweit. Kreuzreaktive kohlenhydratreaktive IgE-Antikörper wurden im Zusammenhang mit einer Graspollensensibilisierung beschrie-

Tabelle 8

Ausgewählte Bet v 1-homologe Allergene in Nahrungsmitteln (modifiziert nach Vieths [117])				
Birkenpollen-allergen	Homologes Nahrungs-mittelallergen	Korrespondierendes Nahrungs-mittel	Botanische Familie	Ausgewählte Referenz
Bet v 1 (PR-10)	Mal d 1	Apfel (<i>Malus domestica</i>)	Rosaceae	Vanek-Krebitz et al. 1995 [118]
	Cor a 1.04	Haselnuss (<i>Corylus avellana</i>)	Corylaceae	Breiteneder et al. 1993 [119]
	Api g 1	Sellerie (<i>Apium graveolens</i>)	Apiaceae	Breiteneder et al. 1995 [120]
	Dau c 1	Karotte (<i>Daucus carota</i>)	Apiaceae	Hoffmann-Sommergruber et al. 1999 [121]
	Pru av 1	Kirsche (<i>Prunus avium</i>)	Rosaceae	Scheurer et al. 1997 [122]
	Pyr c 1	Birne (<i>Pyrus communis</i>)	Rosaceae	Karamloo et al. 2001 [123]
	Act d 8	Grüne Kiwi (<i>Actinidia deliciosa</i>)	Actinidiaceae	Oberhuber et al. 2008 [124]
	Act c 8	Gelbe Kiwi (<i>Actinidia chinensis</i>)	Actinidiaceae	Oberhuber et al. 2008 [124]
	Gly m 4	Sojabohne (<i>Glycine maxima</i>)	Fabaceae	Kleine-Tebbe et al. 2002 [15]
	Ara h 8	Erdnuss (<i>Arachis hypogaea</i>)	Fabaceae	Mittag et al. 2004 [125]
	Vig r 1	Mungbohne (<i>Vigna radiata</i>)	Fabaceae	Mittag et al. 2005 [126]

PR-10, pathogenesis-related protein family 10

Tabelle 9

Beifußpollenassoziierte Nahrungsmittelallergie		
Syndrom	Nahrungsmittelallergien	Referenz
Sellerie-Birke-Beifuß-Gewürz-Syndrom*	Sellerie und/oder andere Gemüse und Gewürze aus der Familie der Doldengewächse (z. B. Karotte, Kümmelsamen, Petersilie, Fenchelsamen, Koriandersamen, Anissamen)	Wüthrich u. Dietschi 1985 [127]
Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndrom	Doldengewächse, Nachtschattengewächse (Paprika), Pfeffergewächse (Pfeffer), Sumachgewächse (Mango) und Liliengewächse (Knoblauch, Zwiebel)	Egger et al. 2006 [61]
Beifuß-Senfallergie-Syndrom	Senf, Kreuzblütlergemüse außer Senf (z. B. Brokkoli, Kohl und Blumenkohl), Nüsse, Hülsenfrüchte, Rosengewächsfrüchte, Getreide	Figueroa et al. 2005 [128]
Beifuß-Pfirsich-Syndrom	Pfirsich (Allergie ausgelöst durch LTP Art v 3 und Pru p 3)	Pastorello et al. 2002 [129]

LTP, Lipidtransferprotein.
*Häufig beobachtet bei birken- und seltener bei beifußpollenallergischen Patienten.

ben. Diese Antikörper können mit Glykanstrukturen anderer Allergenquellen und insbesondere mit pflanzlichen Nahrungsmittelallergenen kreuzreagieren. Die kreuzreaktiven IgE-Antikörper gegenüber Kohlenhydratdeterminanten von Glykoproteinen, wie sie bei graspollensensibilisierten Patienten gefunden wurden, haben jedoch eine geringe biologische Aktivität [33, 64].

Eine andere Gruppe, die eine extreme Kreuzreaktivität bei Gräserpollensensibilisierten verursachen kann, sind die Profiline. Es handelt sich bei Profilinen um hochgradig konservierte Proteine [65]. Die Mehrheit sensibilisierter Patienten mit Antikörpern gegenüber Profilinen reagiert jedoch nicht in den Provokationstestungen. Klinisch be-

richten betroffene Patienten mit Profilsensibilisierung von oropharyngealen Symptomen nach Melone, Banane, Mango, Zucchini u.v.a. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass IgE gegenüber Graspollenprofilin bei Patienten mit Bäckerasthma und assoziierter Nahrungsmittel- und Pollenallergie nachweisbar war [66]. Interessanterweise zeigen Patienten mit isolierter Weizenallergie eine ausgeprägte In-vitro-Kreuzreaktivität gegenüber anderem Getreide, jedoch nur sehr wenig Kreuzreaktivität gegenüber den taxonomisch näherliegenden Gräserpollen. Dagegen zeigen Patienten mit einer Gräserpollenallergie häufig eine ausgeprägte In-vitro-Kreuzreaktivität sowohl gegenüber Getreide als auch zwischen den Gräserpollenallergenen.

Zusammenfassend ist die Bedeutung der gräserpollenassoziierten Nahrungsmittelallergie bei Gräserpollenallergikern als zweifelhaft einzustufen.

Ambrosia

Allergene von Ambrosiapollen können mit Allergenen von pflanzlichen Nahrungsmitteln kreuzreagieren. Dies wurde erstmalig vor 40 Jahren beschrieben; damals wurde das gleichzeitige Auftreten einer Allergie gegenüber Melone und Banane bei einem Ambrosiapollenrhinitiker beobachtet [67]. Diese Beobachtung wurde später bestätigt [68]. In diesen Arbeiten wurde berichtet, dass bis zu 50 % der Seren von ambrosiareaktiven Patienten gegenüber Nahrungsmitteln aus der Kürbisfamilie (Melone, Wassermelone, Zucchini, Gurke) beziehungsweise Bananen reagieren. In beiden Studien hatten die Patienten anamnestisch Überempfindlichkeitsreaktionen im Sinne eines oralen Allergiesyndroms nach dem Genuss der genannten Nahrungsmittel.

Neuere Studien zeigen, dass melonenallergische Patienten gegenüber einer Reihe taxonomisch nicht assoziierter pflanzlicher Nahrungsmittel wie Pfirsich, Feige und Kiwi reagieren und gleichzeitig eine Latexsensibilisierung aufweisen [69]. Als Hauptallergen der Melone wurde das pflanzliche Panallergen Profilin identifiziert [70]. Diese Profilinsensibilisierung wurde bei ambrosiaallergischen Patienten durch eine ambrosiapollenspezifische Bet v 2-Reaktivität bestätigt.

Ob ambrosienpollenspezifische Allergene, abgesehen von profilinvermittelten Kreuzreaktionen, eine klinisch relevante Sensibilisierung gegenüber kreuzreaktiven Nahrungsmitteln auslösen können, ist trotz der oben genannten Fallberichte bis heute ungeklärt. Unpublizierte Daten bei über 137 monosensibilisierten Patienten gegenüber Ambrosiapollen haben gezeigt, dass sich keine Hinweise auf das Vorliegen einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie ergaben [71].

Platane

Eine Assoziation zwischen Platanenpollenrhinitis und pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie ist in der Literatur beschrieben [72, 73]. Jedoch sind die kreuzreaktiven Allergene bisher nicht überzeugend charakterisiert.

Bis heute wurden vier Allergene der Platanenpollen identifiziert: Pla a 1 (Invertaseinhibitor) und Pla a 2 (Polygalakturonase, CCD-tragendes Protein) sind die Majorallergene bei einer Platanenpollenallergie. Sie sind für bis zu 79 % der IgE-Bindungen verantwortlich [74]. Profilinspezifisches IgE wurde bei 47 % der Patienten mit einer Platanenpollensensibilisierung beschrieben. Bislang gibt es keine sicheren Hinweise, die eine Kreuzreaktivität zwi-

Latexallergene			Tabelle 10
Klinische Aspekte	Einzelallergen	Referenzen	
Majorallergene (z. B. medizinisches Personal)	Hev b 5, Hev b 6.01 und Hev b 6.02	Mari et al. 2007 [130]	
Majorallergene (Patienten mit häufigen Operationen [Spina bifida])	Hev b 1 und Hev b 3	Raulf-Heimsoth et al. 2007 [131], Wagner u. Breiteneder 2005 [81]	
Kreuzreaktive Allergene im Latex-Frucht-Syndrom	Hev b 2, Hev b 6.01, Hev b 6.02, Hev b 6.03, Hev b 7, Hev b 8 und Hev b 11, Hev b 12	Wagner u. Breiteneder 2005 [81]	
keine oder geringe klinische Relevanz	kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten (CCD)	Raulf-Heimsoth et al. 2007 [131]	

schen Platanenpollenallergie und pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie belegen [75].

Pla a 3 (Lipidtransferprotein [LTP] der Platane) wurde als Minorallergen bei Patienten mit Platanenpollenallergie bei bis zu 27 % der Patienten beschrieben. Jedoch wiesen diese Patienten keine Nahrungsmittelallergie auf. Dies steht im Gegensatz zu Daten von Patienten mit einer Pfirsichallergie und gleichzeitig bestehender Platanenpollenallergie, wo eine Sensibilisierung gegenüber Pla a 3 bei bis zu 64 % der Patienten als Allergen identifiziert werden konnte [76]. Dementsprechend ist derzeit noch unklar, ob Pla a 3 oder das Pfirsich-LTP die primären Sensibilisierungsquelle darstellen.

Latex

Naturlatexallergien traten in den späten 80er-Jahren infolge starker Latexproteinexpositionen im beruflichen aber auch im privaten Bereich vermehrt auf. Die Milch des Naturlatex aus dem Gummibaum *Hevea brasiliensis* enthält zahlreiche Proteine und darunter mehr als 60 IgE-bindende Strukturen [77–80]. Nach der Einführung gesetzlicher Verordnungen zum Latexproteingehalt in Handschuhen und anderen Produkten konnte die Häufigkeit der Latexallergie in den letzten Jahrzehnten gesenkt werden [81]. Bis heute sind 17 Naturlatexallergene und -isomere mit Molekulargewichten zwischen 4,7 und 60 kDa (Hev b 1–14) dokumentiert (www.allergen.org) (Tabelle 10). Etwa 30 bis 40 % der Latexallergiker haben kreuzreaktive Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel wie Karotte, Kartoffel, Tomate, Sellerie, Zucchini, Apfel, Birne, Melone, Kiwi, Papaya, Feige, Passionsfrucht, Banane, Avocado, Acerola oder Esskastanie (Latex-Frucht-Syndrom, LFS) [82]. Allerdings ist nur ein Teil klinisch relevant. Kürzlich sind Fallberichte in der Literatur publiziert worden, bei denen Einzelfälle einer Kreuzreaktivität zwischen Latex und Kassaava [83] und Latex und Currygewürz beschrieben wurden [84].

Die Häufigkeit der latexassoziierten Nahrungsmittelallergie ist mit den Ernährungsgewohnheiten

[85] assoziiert. Von 137 Patienten mit Latexallergie wurde bei 69 % fruchtenspezifisches IgE detektiert, 42 % der Patienten hatten allergische Symptome nach Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel [85]. Dagegen konnten bei 86 % der Patienten mit einer Fruchteallergie, aber ohne Risikofaktoren für eine Latexsensibilisierung, sIgE-Antikörper gegenüber Latexgesamtextrakt nachgewiesen werden, wobei nur 11 % klinisch relevante Symptome nach einer Latexprovokation hatten. Eine Latexsensibilisierung ist immer auf die klinische Bedeutung hin zu überprüfen, da die Sensibilisierung auf Gesamtlatexextrakt überdurchschnittlich häufig auf CCD beruhen kann bzw. auf anderen Panallergenen wie Profilin [77].

Zusammenfassend ist eine klinisch relevante Naturlatexsensibilisierung durch positives IgE gegen die Majornaturlatexallergene Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5 und Hev b 6.01 gekennzeichnet.

Eine Sensibilisierung gegen die Minornaturlatexallergene Hev b 8 und Hev b 11 ist selten mit einer klinisch relevanten Latexallergie assoziiert.

Die Bestimmung von anti-CCD-IgE-Antikörpern ist hilfreich,

- wenn Pollen- oder Insektengiftallergiker Latexextrakt-IgE-positiv sind, ohne klinische Symptome bei Kontakt mit Latexprodukten, bzw.
- bei Sensibilisierung auf pflanzliche Nahrungsmittel, ohne dass klinische Symptome im Rahmen eines LFS vorliegen [6, 86].

Bei V. a. LFS können aufgrund von Sensibilisierungen gegen Hev 2, 5, 6.01/02, 7, 11 und 12 relevante Kreuzreaktionen bestehen.

***Ficus benjamina* (Birnenfeige)**

Es handelt sich um eine Pflanze, die sich sehr häufig in Wohnungen oder öffentlichen Gebäuden findet. Die Allergene werden aerogen verteilt. Eine Sensibilisierung über Inhalation ist möglich.

Reaktionen auf Feige sind am stärksten mit einer *Ficus benjamina*-Allergie assoziiert, wobei über schwere systemische Reaktionen nach Aufnahme getrockneter Feigen berichtet wurde [87, 88]. Nahezu 90 % der Patienten mit allergischen Reaktionen auf Früchte – aktuell oder in der Vergangenheit – hatten eine Birnenfeige in ihrer Wohnung. Bei etwa der Hälfte der untersuchten Patienten scheint die Sensibilisierung klinisch relevant zu sein, zumeist bleibt die Sensibilisierung jedoch latent, da viele Patienten niemals Feigen essen. Weitere Früchte, die hier relevant sein können, sind die Brot- (jedoch nicht roh konsumiert) und die Jackfrucht.

Für die ficusassoziierten Allergien gelten Thiolproteasen als Majorallergene. Thiolproteasen kommen auch in Ananas (Bromelain, Ana c 2) und Kiwi (Actinidin, Act d 1) vor – Früchte, die mit dem Ficus-Frucht-Syndrom assoziiert wurden.

Eine Kontakturtikaria nach Genuss frischer Feigen wird bei birkenpollenallergischen Patienten beschrieben, die nicht gegenüber *Ficus benjamina* oder gegenüber Naturlatex sensibilisiert sind [89]. In getrockneten Feigen gibt es keine nennenswerte Menge an Bet v 1-Epitopen, möglicherweise aufgrund der progressiven Proteolyse der PR-10-Proteine durch Feigenficin [90].

Zusammenfassend sollte bei V. a. Feigenallergie zwischen klinischen Reaktionen auf frische oder getrocknete Feigen unterschieden werden. Prick-zu-Prick-Tests können hilfreich sein: IgE gegen Bet v 1 bietet Hinweise für eine Primärsensibilisierung gegen Birkenpollen mit assoziierter Feigenkreuzreaktion.

Oliven

Pollen des Olivenbaums (*Olea europaea*) sind wichtige Aeroallergene in Südeuropa und der mediterranen Region. Die Olivenpollenallergie wurde nur sehr selten im Zusammenhang mit einer Nahrungsmittelallergie beschrieben. Berichte über olivenpollenmonosensibilisierte Patienten, die eine Nahrungsmittelallergie ausbilden, sind nicht vorhanden. Mögliche Allergene, die zu einer Kreuzreaktivität führen könnten, sind das Profilin, das LTP und die Glukanase [91, 92]. Pfirsich, Apfel, Birne, Kiwi, Melone und Nüsse wurden als Ursache eines oralen Allergiesyndroms bei olivenpollenallergischen Patienten beschrieben [91]. Der Schweregrad einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie lässt sich LTP- (eher schwere Reaktionen) und Profilinsensibilisierungen (eher leichte Reaktionen) zuordnen.

Von 134 spanischen Patienten, die gegenüber *Olea-europaea*-Pollen allergisch waren, hatten 40 eine Sensibilisierung gegenüber pflanzlichen Nahrungsmitteln, wobei entweder eine klare Anamnese bzw. Anaphylaxie auf frische Früchte oder Nüsse vorlag, oder über die Symptomatik des oralen Allergiesyndroms durch positive doppelblind placebo-kontrollierte orale Provokationstestungen mit Früchten ermittelt worden war [93]. Darunter waren die häufigsten positiv getesteten Früchte Pfirsich, Birne, Melone, Kiwi und Nüsse. Von den Einzelallergenen der Olivenpollen war das Ole e 7 (LTP) mit schweren klinischen Symptomen assoziiert. Gegen das Profilin Ole e 2 gerichtete sIgE-Antikörper waren bei 90 % derjenigen Patienten nachweisbar, die ein orales Allergiesyndrom aufzeigten. Dagegen hatten Patienten mit Fruchtanaphylaxie eine deutlich geringere Prävalenz von Ole e 2-spezifischen IgE-Antikörpern als eine Kontrollgruppe von Pollenallergikern ohne Nahrungsmittelallergie [93].

Beziehungen zum Latex-Frucht-Syndrom: Das Majorallergen der Olivenpollen, Ole e 9, eine 1,3- β -Glukanase, gehört zur PR-2-Proteinfamilie [94]. Auch Hev b 2 des Latex ist eine 1,3- β -Glukanase und

ist kreuzreaktiv mit Ole e 9. Auch Ole e 10 scheint IgE- β -Zell-Epitope mit verschiedenen pflanzlichen Proteinen zu teilen und eine Kreuzreaktivität mit Latex und Tomaten, Kiwi, Kartoffel und Pfirsich auszulösen. Ole e 5 ist wie Hev b 10 eine Mangansuperoxiddismutase [95], und damit ein weiteres potenzielles, kreuzreaktives Allergen beim Pollen-Latex-Frucht-Syndrom.

Zusammenfassung und Empfehlung: Bei V. a. Nahrungsmittelallergie bei Olivenpollenallergie wird der Prick-zu-Prick-Test mit den möglichen Auslösern empfohlen. Die Bestimmung von IgE gegen bekannte kreuzreaktive Komponenten (z. B. Profilin, LTP) kann zur Aufklärung von Kreuzreaktionen beitragen.

Hausstaubmilben

Schalen- und Weichtiere können schwere allergische Reaktionen auslösen. Das Majorallergen ist das Muskelprotein Tropomyosin. Tropomyosine finden sich nicht nur in Schalentieren (Shrimps, Hummer, Krabbe, Krebs) und Weichtieren (Tintenfisch, Schnecke und Muscheln), sondern auch in Spinnentieren und Insekten. Im Gegensatz zu den Tropomyosinen von wirbellosen Tieren scheinen die Tropomyosine von Wirbeltieren nicht allergen zu sein [96]. Das Hausstaubmilbentropomyosin Der p 10 und Der f 10 zeigt eine ausgeprägte Homologie zu den Tropomyosinen der Krusten- und Schalentiere [97]. Ähnliche Aminosäuresequenz und Epitope begründen die In-vitro-Kreuzreaktivität zwischen den wirbellosen Spezies [98].

Bei hausstaubmilbenallergischen Patienten wurde über Reaktionen gegenüber Shrimps berichtet [97]. In der Regel ist die Sensibilisierung gegenüber Tropomyosin das ursächliche Kreuzallergen. Mittels Inhibitionsassays konnte gezeigt werden, dass manchmal die Hausstaubmilben die Sensibilisierungsquelle und manchmal die Shrimps selbst die Sensibilisierungsquelle waren [97, 99]. Schnecken sind die Hauptursache einer klinisch relevanten Kreuzreaktion zu Hausstaubmilben. Inhibitionsexperimente haben gezeigt, dass die Hausstaubmilben zumeist die primären sensibilisierenden Allergene waren [97, 99].

Tierepithelien

Inhalative Allergien gegenüber Tierepithelien sind nicht selten. Berichte über Nahrungsmittelallergien infolge einer primären Sensibilisierung gegenüber Tierallergenen sind sehr selten.

Das Schweine-Katzen-Syndrom („pork-cat syndrome“) beschreibt Patienten, die eine Inhalationsallergie gegenüber Katzenepithelien aufweisen und nach der Aufnahme von Schweinefleisch allergisch reagieren [100]. Das auslösende Protein ist das Albumin. Da Albumin auch in anderen Epithelien oder Tieren vorkommt, kann eine breitere IgE-Reaktivität

auftreten [108, 109]. Hierbei kommt es von Fall zu Fall (wahrscheinlich je nach Albumingehalt des Fleischgerichts) zu generalisierten Symptomen, auch schon Anaphylaxie mit Todesfolge wurde beschrieben [109]. Es sind vorrangig Erwachsene betroffen. Die primäre inhalative Sensibilisierung ist auch über die Serumalbumine anderer fellschützender Tiere möglich (Hund [Can f 3] und Hamster). Zudem sind Kreuzreaktionen auch zu anderen Fleischarten möglich [108, 110]. Insgesamt scheint aber die Kreuzreaktivität zwischen Fel d 2 und Can f 3 mit dem Rinderserumalbumin deutlich schwächer zu sein als mit Schweineserumalbumin, bzw. sie kann vollständig fehlen [111]. Je nach Studie wurden bei 14 bis 23 % der Katzenallergiker [111, 112] IgE gegen Serumalbumine (Fel d 2) gefunden. Die klinische Relevanz dieser IgE ist geringer, es wird vermutet, dass 1–4 % aller Katzenallergiker eine klinisch manifeste Schweinefleischallergie haben könnten [113].

Geflügelfleischallergien im Rahmen des Vogel-Ei-Syndroms basieren auf der primären Sensibilisierung durch Inhalation von Vogelserumalbuminen infolge der Exposition gegenüber Kot und Federn von Zier- und/oder Nutzvögeln [102]. Betroffen sind vornehmlich Erwachsene. Die Kreuzreaktivität besteht zumeist zwischen den Vogelserumalbuminen (ca. 66 kDa) und dem im Eigelb enthaltenen Hühnerserumalbumin (α -Livetin, Gal d 5) [101, 103, 104]. Bei entsprechend sensibilisierten Patienten kommt es nach Eigenuss zur Entwicklung oraler Symptome, aber auch gastrointestinaler Beschwerden, Urtikaria, Angioödem und Asthma [101, 105–107].

Zusammenfassung: Die kreuzreaktiven allergenen Komponenten, die dem Schweinefleisch-Katzen-(Fel d 2) sowie dem Vogel-Ei-Syndrom (Gal d 5) zugrunde liegen, stehen für den IgE-Nachweis zur Verfügung und können ergänzend zur Hauttestung die Diagnose stützen.

Klinische Implikationen

Nahrungsmittelallergien infolge einer Kreuzreaktivität gegenüber primär inhalativen Allergenen sind häufig und nehmen wahrscheinlich zu. Die Besonderheit besteht in dem breiten Spektrum der IgE-Reaktivität, da die Sensibilisierung zumeist auf Proteine zurückzuführen ist, die in zahlreichen pflanzlichen aber auch tierischen Nahrungsmitteln vorkommen können. Die molekulare Allergiediagnostik ermöglicht heutzutage, die Sensibilisierungsmuster spezifisch zu erfassen. Jedoch muss die allergologisch relevante Zuordnung immer im Hinblick auf die Anamnese beziehungsweise gegebenenfalls einen oralen Provokationstest überprüft werden.

Die Nahrungsmittelallergie infolge von Kreuzreaktionen löst in den meisten Fällen leichte allergische Symptome aus, jedoch kann sie insbesondere bei Ver-

zehr großer Proteinmengen auch zu schweren systemischen allergischen Reaktionen führen. Die Patienten müssen über die Verbreitung der Allergene, ihre Eigenschaften (Thermo- und Säurestabilität) und mögliche Bedrohlichkeit aufgeklärt werden (Tabelle 5). Sofern schwere allergische Reaktionen auftreten, werden die Patienten mit einem Notfallset gemäß der Leitlinie zur Therapie der Nahrungsmittelallergie [46] versorgt.

Die einzige Therapie einer Nahrungsmittelallergie infolge inhalativer Sensibilisierung ist bislang die Karenz mittels einer individualisierten Eliminationsdiät, die von einer allergologischen Ernährungsfachkraft betreut werden sollte. Es gibt Hinweise aus der Literatur, dass im Rahmen einer SIT gegenüber dem primären Allergen auch eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie klinisch verbessert werden kann [114], jedoch fehlen hierzu bislang ausreichende Daten aus klinisch kontrollierten Studien [115].

Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI, federführend, Verabschiedung: 28. Mai 2013)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG, Verabschiedung: 27. Juni 2013)
- Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA, Verabschiedung: 8. August 2013)
- Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA, Verabschiedung: 27. Juni 2013)

Verfahren zur Leitlinien-Entwicklung

Literaturrecherche, Konsens von Experten (20. Februar 2013)

Koordinator

Univ.-Prof. Dr. Margitta Worm

Prof. Dr. Margitta Worm

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Allergie-Centrum-Charité
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
E-Mail: margitta.worm@charite.de

Zitierweise

Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Schäfer C, Reese I, Saloga J, Treudler R, Zuberbier T, Wassmann A, Fuchs T, Dölle S, Raithel M, Ballmer-Weber B, Niggemann B, Werfel T. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens. *Allergo J Int* 2014; 23: 1–16
DOI 10.1007/s40629-014-0004-6

Danksagung

Wir danken Janine Scholz für ihre redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung der Leitlinie.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

1. Kumar R. Epidemiology and risk factors for the development of food allergy. *Pediatr Ann* 2008; 37: 552–8
2. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331–6
3. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004; 59: 243–67
4. Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 82–6
5. Hofmann A, Burks AW. Pollen food syndrome: update on the allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8(5): 413–7
6. Jappe U, Petersen A, Raulf-Heimsoth M. Allergische Soforttypreaktionen und kreuzreaktive Kohlenhydratepitope. *Allergo J* 2013; 22: 25–32
7. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 267–73
8. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, Leeuwen A van, Bohle B et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 481–8
9. Ballmer-Weber BK. Lipid transfer protein as a potential pan-allergen? *Allergy* 2002; 57: 873–5
10. Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, Spano M, Wüthrich B, Bindslev-Jensen C et al. Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 577–81
11. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012; 67: 691–8
12. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Ruëff F et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 568–74
13. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 466–72
14. Breuer K, Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2004; 59: 988–94
15. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Hausteun U, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 797–804
16. Worm M, Hompes S, Fiedler E, Illner A, Zuberbier T, Vieths S. Impact of native, heat-processed and encapsulated hazelnuts on the allergic response in hazelnut-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 159–66
17. Schiappoli M, Senna G, Dama A, Bonadonna P, Crivellaro M, Passalacqua G. Anaphylaxis due to carrot as ridde food allergen. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30: 243–4
18. Gómez M, Curiel G, Mendez J, Rodriguez M, Moneo I. Hypersensitivity to carrot associated with specific IgE to grass and tree pollens. *Allergy* 1996; 51: 425–9
19. Pałgan K, Götz-Zbikowska M, Tykwińska M, Napiórkowska K, Bartuzi Z. Celery – cause of severe anaphylactic shock. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2012; 66: 132–4
20. Niggemann B, Beyer K, Erdmann E, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U et al. Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie. *Allergo J* 2011; 20: 149–60
21. Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U et al. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergologie* 2008; 31: 274–80
22. Bolhaar STHP, Weg WE van de, Ree R van, Gonzalez-Mancebo E, Zuidmeer L, Buijnzel-Koomen CAFM et al. In vivo as-

- assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1080–6
23. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 2005; 60: 218–25
 24. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 427–32
 25. Dölle S, Lehmann K, Schwarz D, Weckwert W, Scheler C, George E et al. Allergenic activity of different tomato cultivars in tomato allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1643–52
 26. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 373–8
 27. Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Wangorsch A, Fötisch K, Altmann F, Vieths S. Carrot allergy: double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 301–7
 28. Jappe U. Diagnostic reagents for type I allergy – what criteria should be applied to validation? *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneimittel Langen Hess* 2009; 96: 135–45; discussion 145–6
 29. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995; 50: 623–35
 30. Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakienė R, Fernandez-Rivas M et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 135–47
 31. Fötisch K, Vieths S. N- and O-linked oligosaccharides of allergenic glycoproteins. *Glycoconj J* 2001; 18: 373–90
 32. Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 286–95
 33. Mari A, Ooievaar-de Heer P, Scala E, Giani M, Pirrotta L, Zuidmeer L et al. Evaluation by double-blind placebo-controlled oral challenge of the clinical relevance of IgE antibodies against plant glycans. *Allergy* 2008; 63: 891–6
 34. Lüttkopf D, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Vieths S. Celery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 390–9
 35. Anliker MD, Reindl J, Vieths S, Wüthrich B. Allergy caused by ingestion of persimmon (*Diospyros kaki*): detection of specific IgE and cross-reactivity to profilin and carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 718–23
 36. Foetisch K, Westphal S, Lauer I, Retzek M, Altmann F, Kolarich D et al. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 889–96
 37. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S et al; EAACI Task Force. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793–6
 38. Kleine-Tebbe J, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T et al. Keine Empfehlung für IgG- und IgG4-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel. *Allergo J* 2009; 18: 267–73
 39. Skamstrup Hansen K, Vieths S, Vestergaard H, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. Seasonal variation in food allergy to apple. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 756: 19–32
 40. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al; European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690–7
 41. Wüthrich B, Straumann F. Pollen crossreactivity. Can we establish a link between the in vitro results and the clinical situation? *Allergy* 1997; 52: 1187–92
 42. Niggemann B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U et al. Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie. *Allergologie* 2011; 34: 467–79
 43. Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wüthrich B, Lüttkopf D, Pompei C, Wangorsch A et al. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 2002; 57: 228–35
 44. Henzgen M, Vieths S, Reese I, Erdmann S, Fuchs T, Jäger L et al. Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen. *Allergo J* 2005; 14: 48–59
 45. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Fölster-Holst R, Friedrichs F et al. Neurodermitis S2-Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: S1–46
 46. Lepp U, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M et al. Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie. *Allergo J* 2010; 3: 187–95
 47. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1368–73
 48. Henzgen M, Rudeschko O, Schlenvoigt G, Herrman D, Franke E. Immunparameter der Apfelallergie unter Hyposensibilisierung mit Birkenpollen. *Allergologie* 1999; 22: 655–64
 49. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, Leeuwen A van, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 761–9
 50. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004; 59: 1272–6
 51. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 416–22
 52. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling HJ. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48: 441–8
 53. Hoffen E van, Peeters KA, Neerven RJ van, Tas CW van der, Zuidmeer L, Ieperen-van Dijk AG van et al. Effect of birch pollen-specific immunotherapy on birch pollen-related hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 100–1, 101.e1–3
 54. Kleine-Tebbe J, Ackermann-Simon J, Hanf G. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen zwischen wissenschaftlichem Fortschritt und medizinischer Versorgungsrealität. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2012; 55: 343–50
 55. Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Scibilia J, Mittag D, Zisa G, Ortolani C et al. Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: a double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1489–96
 56. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker W et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1410–7
 57. Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Lüttkopf D, Skov PS, Wüthrich B, Bindslev-Jensen C et al. Roasted hazelnuts – allergenic activity evaluated by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 2003; 58: 132–8
 58. Bohle B, Zwölfer B, Heratizadeh A, Jahn-Schmid B, Antonia YD, Alter M et al. Cooking birch pollen-related food: diver-

- gent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 242–9
59. Breiteneder H, Mills C. Structural bioinformatic approaches to understand cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 628–32
 60. Breiteneder H. Protein families: implications for allergen nomenclature, standardisation and specific immunotherapy. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneim Langen Hess* 2009; 96: 249–54
 61. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006; 61: 461–76
 62. Gruber P, Gadermaier G, Bauer R, Weiss R, Wagner S, Leonard R et al. Role of the polypeptide backbone and post-translational modifications in cross-reactivity of Art v 1, the major mugwort pollen allergen. *Biol Chem* 2009; 390: 445–51
 63. Oberhuber C, Ma Y, Wopfner N, Gadermaier G, Dedic A, Niggemann B et al. Prevalence of IgE-binding to Art v 1, Art v 4 and Amb a 1 in mugwort-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 145: 94–101
 64. Guilloux L, Morisset M, Codreanu F, Parisot L, Moneret-Vautrin DA. Peanut allergy diagnosis in the context of grass pollen sensitization for 125 patients: roles of peanut and cross-reactive carbohydrate determinants specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 91–7
 65. Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130: 87–107
 66. Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, Touraev A, Niggemann B, Mari A et al. Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy* 2009; 64: 1030–7
 67. Anderson LB Jr, Dreyfuss EM, Logan J, Johnstone DE, Glaser J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy* 1970; 45: 310–9
 68. Enberg RN, Leickly FE, McCullough J, Bailey J, Ownby DR. Watermelon and ragweed share allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 867–75
 69. Rodriguez J, Crespo JF, Burks W, Rivas-Plata C, Fernandez-Anaya S, Vives R et al. Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (*Cucumis melo*). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 968–72
 70. Rodriguez-Perez R, Crespo JF, Rodríguez J, Salcedo G. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 634–9
 71. Asero R. Ragweed allergy in northern Italy: are patterns of sensitization changing? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 44: 157–9
 72. Miralles JC, Caravaca F, Guillén F, Lombardero M, Negro JM. Cross-reactivity between *Platanus* pollen and vegetables. *Allergy* 2002; 57: 146–9
 73. Enrique E, Cisteró-Bahima A, Bartolomé B, Alonso R, San Miguel-Moncín MM, Bartra J et al. *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy. *Allergy* 2002; 57(4): 351–6
 74. Asturias JA, Ibarrola I, Amat P, Tella R, Malet A, Cisteró-Bahima A et al. Purified allergens vs. complete extract in the diagnosis of plane tree pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1505–12
 75. Enrique E, Alonso R, Bartolomé B, San Miguel-Moncín M, Bartra J, Fernández-Parra B et al. IgE reactivity to profilin in *Platanus acerifolia* pollen-sensitized subjects with plant-derived food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 335–42
 76. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 789–95
 77. Raulf-Heimsoth M, Rihs HP. Latexallergene: Sensibilisierungsquellen und Einzelallergenprofile erkennen. *Allergo J* 2011; 20: 241–3
 78. Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Rozynek P, Cremer R, Gaspar A, Pires G et al. Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1002–7
 79. Rihs HP, Dumont B, Rozynek P, Lundberg M, Cremer R, Bruning T et al. Molecular cloning, purification, and IgE-binding of a recombinant class I chitinase from *Hevea brasiliensis* leaves (rHev b 11.0102). *Allergy* 2003; 58: 246–51
 80. O’Riordain G, Radauer C, Hoffmann-Sommergruber K, Adhami F, Peterbauer CK, Blanco C et al. Cloning and molecular characterization of the *Hevea brasiliensis* allergen Hev b 11, a class I chitinase. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 455–62
 81. Wagner S, Breiteneder H. *Hevea brasiliensis* latex allergens: current panel and clinical relevance. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 90–7
 82. Mikkola JH, Alenius H, Kalkkinen N, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Hevein-like protein domains as a possible cause for allergen cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1005–12
 83. Ibero M, Castillo MJ, Pineda F. Allergy to cassava: a new allergenic food with cross-reactivity to latex. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 409–12
 84. Yagami A, Nakazawa Y, Suzuki K, Matsunaga K. Curry spice allergy associated with pollen-food allergy syndrome and latex fruit-syndrome. *J Dermatol* 2009; 36: 45–9
 85. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. „Latex-fruit syndrome“: frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997; 52: 404–10
 86. Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M et al. In-vitro-Diagnostik und molekulare Grundlagen von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 2009; 18: 132–46
 87. Focke M, Hemmer W, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R. Cross-reactivity between *Ficus benjamina* latex and fig fruit in patients with clinical fig allergy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 971–7
 88. Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R. Sensitization to *Ficus benjamina*: relationship to natural rubber latex allergy and identification of foods implicated in the *Ficus*-fruit syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1251–8
 89. Antico A, Zoccatelli G, Marcotulli C, Curioni A. Oral allergy syndrome to fig. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 138–42
 90. Hemmer W, Focke M, Marzban G, Swoboda I, Jarisch R, Laimer M. Identification of Bet v 1-related allergens in fig and other Moraceae fruits. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 679–87
 91. Quiralte J, Palacios L, Rodríguez R, Cárdbaba B, Arias de Saavedra JM, Villalba M et al. Modelling diseases: the allergens of *Olea europaea* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17 (Suppl 1): 24–30
 92. Martínez A, Asturias JA, Monteseirín J, Moreno V, García-Cubillana A, Hernández M et al. The allergenic relevance of profilin (Ole e 2) from *Olea europaea* pollen. *Allergy* 2002; 57 (Suppl 71): 17–23
 93. Florido Lopez JF, Quiralte Enriquez J, Arias de Saavedra Alías JM, Saenz de San Pedro B, Martín Casañez E. An allergen from *Olea europaea* pollen (Ole e 7) is associated with plant-derived food anaphylaxis. *Allergy* 2002; 57 (Suppl 71): 53–9
 94. Huecas S, Villalba M, Rodriguez R. Ole e 9, a major olive pollen allergen, is a 1,3 beta glucanase. Isolation, characterization, amino acid sequence, and tissue specificity. *J Biol Chem* 2001; 276: 27959–66
 95. Palomares O, Villalba M, Quiralte J, Rodriguez R. Allergenic contribution of the IgE-reactive domains of the 1,3-beta glucanase Ole e 9: diagnostic value in olive pollen allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 61–5
 96. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 247–58

97. Taylor SL. Molluscan shellfish allergy. *Adv Food Nutr Res* 2008; 54: 139–77
98. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 38–48
99. Sidenius KE, Hallas TE, Poulsen LK, Mosbech H. Allergen cross-reactivity between house-dust mites and other invertebrates. *Allergy* 2001; 56: 723–33
100. Drouet M, Boutet S, Lauret MG, Chène J, Bonneau JC, Le Sellin J et al. [The pork-cat syndrome or crossed allergy between pork meat and cat epithelia (1)]. *Allerg Immunol (Paris)* 1994; 26: 166–8, 171–2
101. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G et al. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 932–42
102. Quirce S, Díez-Gómez ML, Eiras P, Cuevas M, Baz G, Losada E. Inhalant allergy to egg yolk and egg white proteins. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 478–85
103. Mandallaz MM, Weck AL de, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE-mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 143–50
104. Toorenenbergen AW van, Huijskes-Heins MI, Gerth van Wijk R. Different pattern of IgE binding to chicken egg yolk between patients with inhalant allergy to birds and food-allergic children. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104: 199–203
105. Hoffmann DR, Guenther DM. Occupational allergy to avian proteins presenting as allergy to ingestion of egg yolk. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 484–7
106. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, Heras M de las, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001; 56: 754–62
107. Villas F, Compes E, Fernández-Nieto M, Muñoz MP, Bartolome B, Heras M de las. Bird-egg syndrome caused by *Agapornis* species (lovebird). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 71–2
108. Cisteró-Bahíma A, Enrique E, San Miguel-Moncín MM, Alonso R, Bartra J, Fernández-Parra B et al. Meat allergy and cross-reactivity with hamster epithelium. *Allergy* 2003 Feb; 58: 161–2
109. Drouet M, Sabbah A, Le Sellin J, Bonneau JC, Gay G, Dubois-Gosnet C. [Fatal anaphylaxis after eating wild boar meat in a patient with pork-cat syndrome]. *Allerg Immunol (Paris)* 2001; 33: 163–5
110. San-Juan S, Lezaun A, Caballero ML, Moneo I. Occupational allergy to raw beef due to cross-reactivity with dog epithelium. *Allergy* 2005; 60: 839–40
111. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy* 1997; 52: 179–87
112. Cabañas R, López-Serrano MC, Carreira J, Ventas P, Polo F, Caballero MT et al. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10(2): 71–7
113. Hemmer W, Mayer D, Jarisch R. Fleischallergie. *Allergologie* 2011; 34: 373–87
114. Kinacyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwölfer B, Schreiber C, Francis JN et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 937–43
115. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuch T et al. Specific Immunotherapy (hyposensitization) for IgE-mediated allergic diseases. *Allergologie* 2012; 33: 3–34
116. Díez-Gómez ML, Quirce S, Aragonese E, Cuevas M. Asthma caused by *Ficus benjamina* latex: evidence of cross-reactivity with fig fruit and papain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 24–30
117. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 964: 47–68
118. Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K, Laimer da Camara Machado M, Susani M, Ebner C, Kraft D et al. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 538–51
119. Breiteneder H, Ferreira F, Hoffmann-Sommergruber K, Ebner C, Breitenbach M, Rumpold H et al. Four recombinant isoforms of Cor a 1, the major allergen of hazel pollen, show different IgE-binding properties. *Eur J Biochem* 1993; 212: 355–62
120. Breiteneder H, Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, Susani M, Ahorn H, Ebner C et al. Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (*Apium graveolens*), and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens. *Eur J Biochem* 1995; 233: 484–9
121. Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, Ahorn H, Ebner C, Laimer Da Camara Machado M, Pühringer H et al. Molecular characterization of Dau c 1, the Bet v 1 homologous protein from carrot and its cross-reactivity with Bet v 1 and Api g 1. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 840–7
122. Scheurer S, Metzner K, Hausteiner D, Vieths S. Molecular cloning, expression and characterization of Pru a 1, the major cherry allergen. *Mol Immunol* 1997; 34: 619–29
123. Karamloo F, Scheurer S, Wangorsch A, May S, Hausteiner D, Vieths S. Pyr c 1, the major allergen from pear (*Pyrus communis*), is a new member of the Bet v 1 allergen family. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 756: 281–93
124. Oberhuber C, Bulley SM, Ballmer-Weber BK, Bublin M, Gailer S, DeWitt AM et al. Characterization of Bet v 1-related allergens from kiwifruit relevant for patients with combined kiwifruit and birch pollen allergy. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 5230–40
125. Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker W, Rihs H, Helbling A et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 148–54
126. Mittag D, Vieths S, Vogel L, Wagner-Loew D, Starke A, Hunziker P et al. Birch pollen-related food allergy to legumes: identification and characterization of the Bet v 1 homologue in mungbean (*Vigna radiata*), Vig r 1. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1049–55
127. Wüthrich B, Dietschi R. [The celery-carrot-mugwort-condiment syndrome: skin test and RAST results]. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115: 258–64
128. Figueroa J, Blanco C, Dumpiérrez AG, Almeida L, Ortega N, Castillo R et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy* 2005; 60: 48–55
129. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Conti A, Ispano M et al. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 310–7
130. Mari A, Scala E, D'Ambrosio C, Breiteneder H, Wagner S. Latex allergy within a cohort of not-at-risk subjects with respiratory symptoms: prevalence of latex sensitization and assessment of diagnostic tools. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 135–43
131. Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Rozynek P, Cremer R, Gaspar A, Pires G et al. Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1657–67