

Allergie im pädiatrischen Alltag

**Allergien – alles, was Sie schon
immer wissen wollten
(*aber nie zu fragen wagten*)**

**Allergien – alles, was Sie schon immer wissen wollten
(*aber nie zu fragen wagten*)**



Der Alchimist, Peter Brueghel, 1558

Allergien

- Begriffe
 - Grundlagen
 - Prävention
 - Diagnostik
- ... und hin und wieder etwas aus der Forschung

Was Sie wissen müssen!

Roger Lauener

Mögliche Interessenskonflikte aus Aktivitäten der letzten 5 Jahre

- *Forschungsprojekte mit Nestec/Nestlé*
- *Advisory boards, lectureships: AstraZeneca, MEDA/ Mylan, Menarini, Novartis, Vifor*

GALERIE HERVORRAGENDER ÄRZTE UND NATURFORSCHER

CLEMENS PIRQUET



Pirquet

Die Münchener Medizinische Wochenschrift erscheint wöchentlich
im Umfange von durchschnittlich 6-7 Bogen. • Preis der einzelnen
Nummer 50 J. • Bezugspreis in Deutschland vierteljährlich
M 8.- • Übrige Bezugsbedingungen siehe auf dem Umschlag.

MÜNCHENER
MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT.

ORGAN FÜR AMTLICHE UND PRAKTISCHE ÄRZTE.

Herausgegeben von

O. v. Angerer, Ch. Bümler, O. v. Dollinger, H. Curschmann, H. Hofferich, W. v. Leube, G. Merkel, J. v. Michel, F. Penzoldt, H. v. Ranke, B. Spatz, F. v. Witschel,
München, Freiburg i. B., München, Leipzig, Kiel, Würzburg, Nürnberg, Berlin, Erlangen, München, München, München.

No. 29. 24. Juli 1906.

Redaktion: Dr. B. Spatz, Arnulfstrasse 26.
Verlag: J. F. Lehmann, Paul Heystrasse 20.

53 Jahrgang.

(Nachdruck der Originalartikel ist nicht gestattet.)

Originalien.

Aus der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien (Vorst.: Hofrat

Escherich).

Allergie.

Von C. v. Pirquet.

In den letzten Jahren ist eine Reihe von Tatsachen gesammelt worden, welche in das Bereich der Immunitätslehre gehören, aber unter diesen Namen schlecht passen: die Befunde von Ueberempfindlichkeit am immunisierten Organismus.¹⁾

vorkommen kann. Der Einwand Wolff-Eisners, dass sie hier nur ausnahmsweise auftritt, scheint mir das Prinzipielle der Frage nicht zu treffen.

Richt²⁾, welcher als erster der Ueberempfindlichkeit, die er Anaphylaxie nannte, eine wichtige Bedeutung zuerkannte, fand, dass Injektion seines Aktinengiftes gleichzeitig Immunität und Anaphylaxie erzeugt: bei der Wiederholung der Gifteinjektion nach einer gewissen Zeit gehen die Tiere gewöhnlich akut zugrunde; wenn sie aber den ersten Schock überleben, so überstehen sie die Krankheit schneller als erst-injizierte Kontrolltiere.

Ähnliche Vorstellungen haben v. Pirquet und Schick³⁾ aus der Serumkrankheit gezogen: die Erscheinungen nach Reinjektion verlaufen stürmischer, aber schneller.

In jüngster Zeit haben Rosenau und Anderson⁴⁾ gezeigt, dass trotz der enormen Ueberempfindlichkeit, welche Meerschweinchen durch Injektion von kleinsten Mengen Pferdeserum akquirieren, damit gleichbedeutende Immunisierungen,

ir
g
K
e
k
b
g
d
s
f
m
L
R
S
d
ä
f

wo sie zur Ueberempfindlichkeit führt?

A. Wolff-Eisner⁵⁾ will diese Trennung durchführen: die Prozesse, bei denen Toxine beteiligt sind, führen zu Antitoxinbildung und Immunität, die Prozesse, in welchen Endotoxine das wirksame Agens vorstellen, führen zur Ueberempfindlichkeit.

Wir sehen aber schon aus den Erfahrungen beim Tetanus, dass bei rein antitoxischen Prozessen Ueberempfindlichkeit

erlangen am Vorkommen, ihre Verhütung ist eine ganz gezwungene. Der Immunitätsbegriff ist eben noch von der Zeit übernommen, wo man die Ueberempfindlichkeit noch nicht kannte.

Nun aber ist, wie F. Hamburger⁶⁾ sagt, die spezifische Aenderung, die ein Tier nach einer experimentellen Erkrankung erleidet, fast ebenso oft eine erhöhte Empfindlichkeit, wie eine erhöhte Widerstandsfähigkeit.

Wir brauchen ein neues, allgemeines, nichts präjudizierendes Wort für die Zustandsänderung, die der Organismus durch die Bekanntschaft mit irgend einem organischen, lebenden oder leblosen Gifte erfährt.

¹⁾ Verh. v. Pirquet und Schick: Ueberempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1906, 2.
²⁾ Zentralbl. f. Bakteriolog. Bd. 37, 1904; Münch. med. Wochenschr. 1906, No. 5; Das Heufieber, München, Lehmann 1906.

Allergien haben verschiedene Manifestationsformen



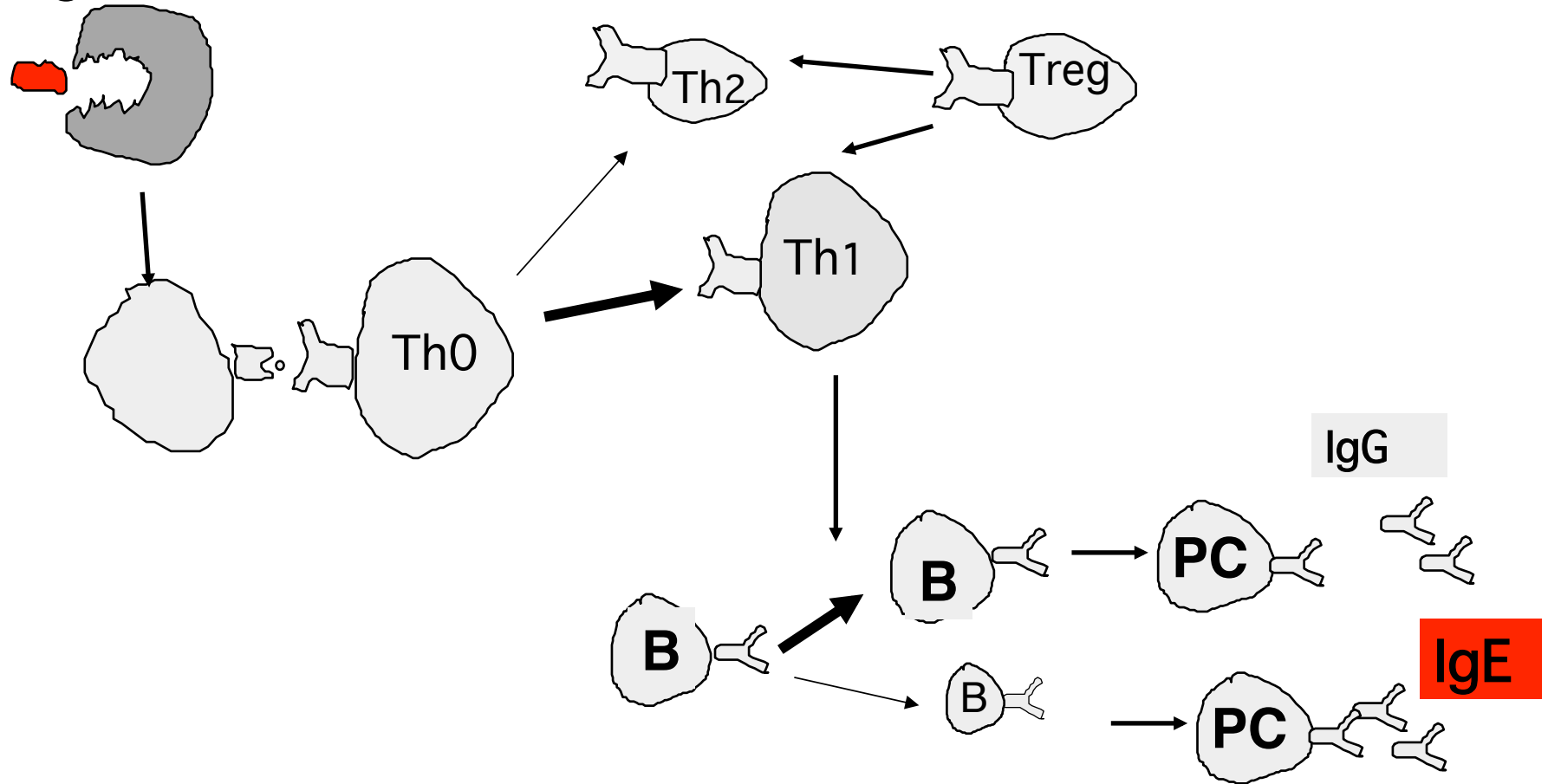
Pathophysiologie der Allergie in 60 Sekunden

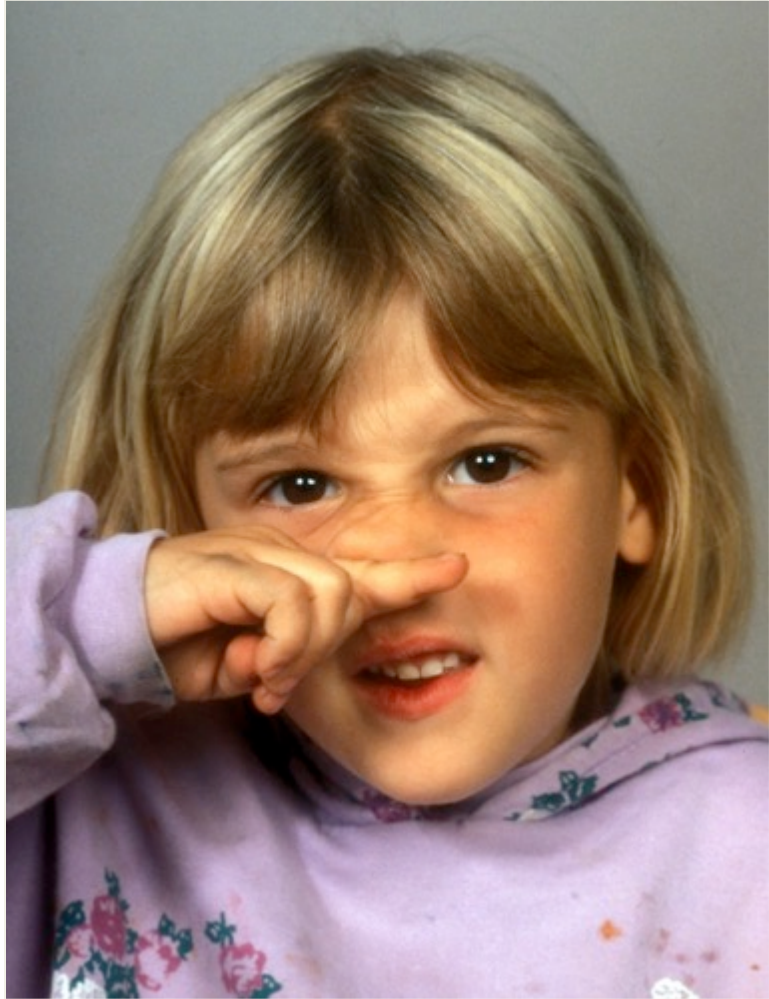
Back to basics

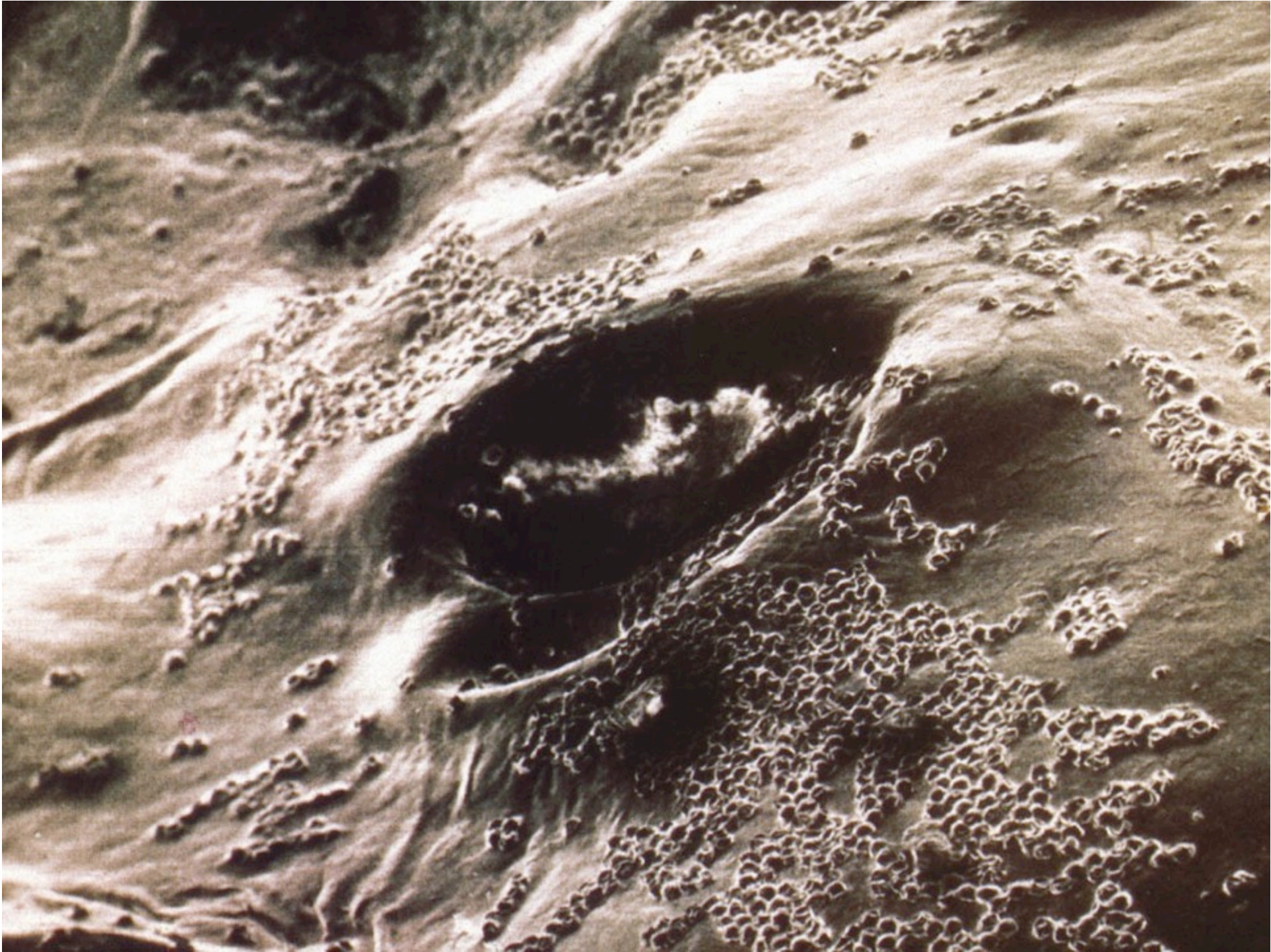
Pathophysiologie der Allergie

1.) IgE

Allergen

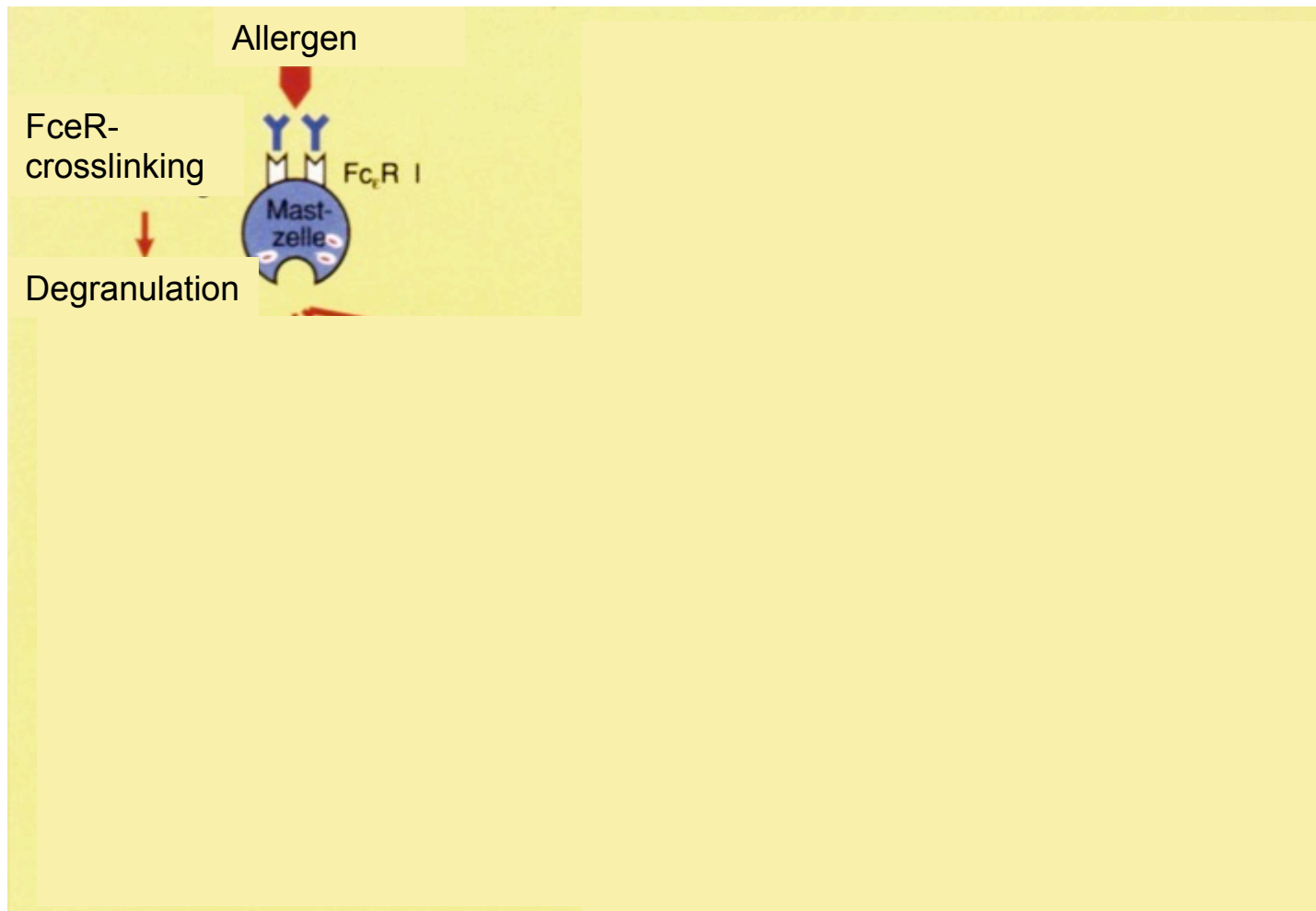




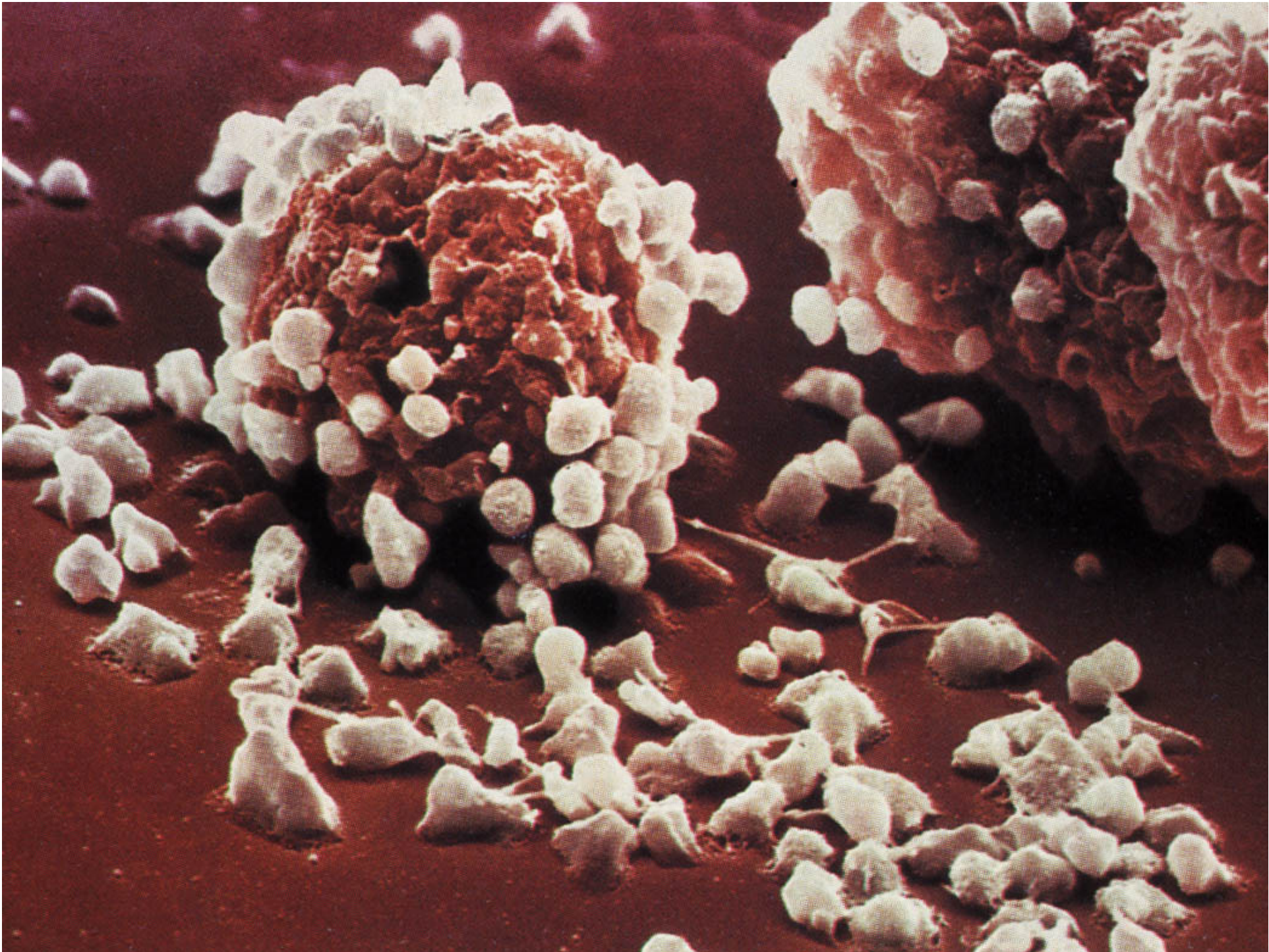


Pathophysiologie der Allergie in 60 Sekunden

Back to the basics

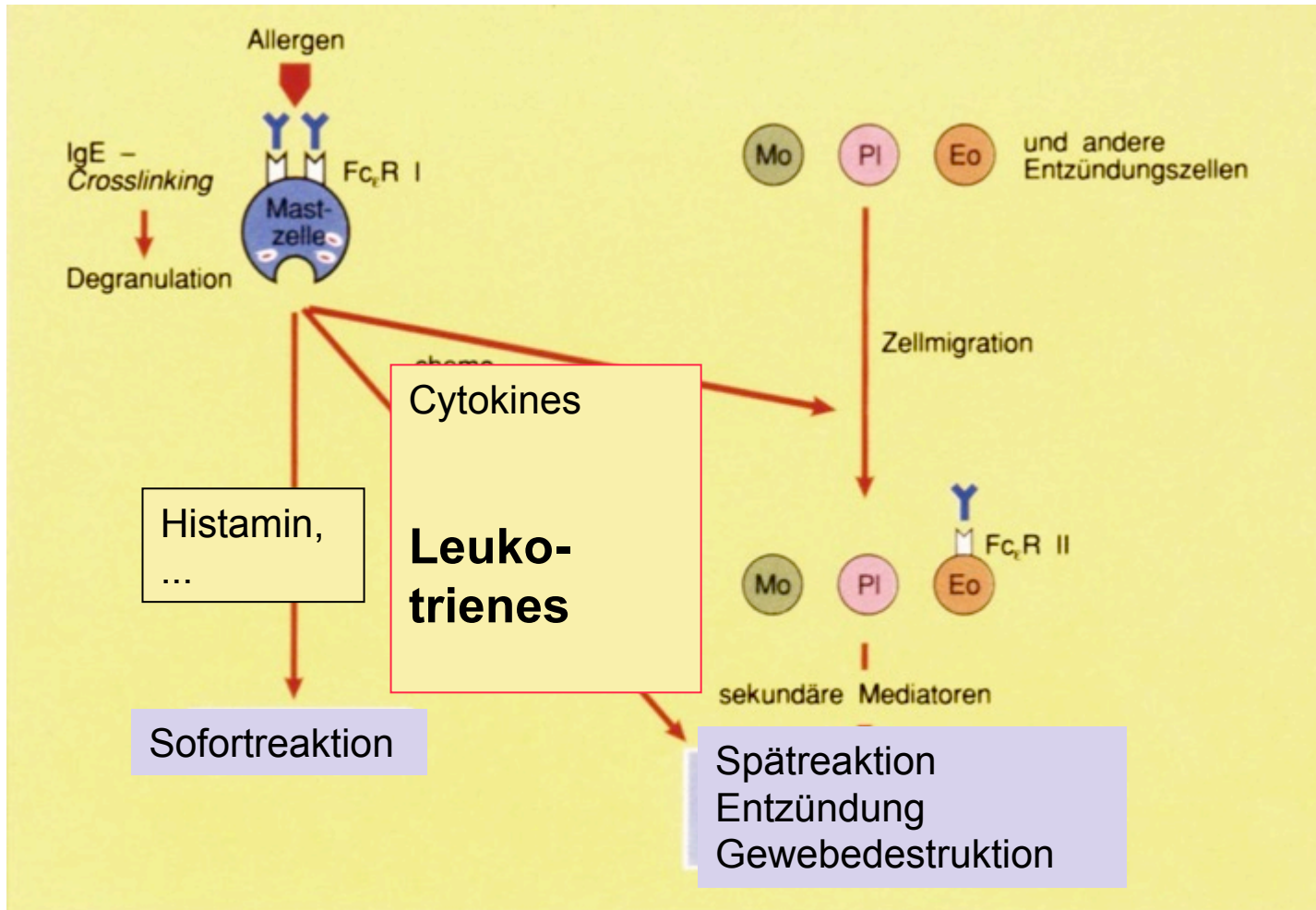


Abkürzungen: Fc_εR I und II: Rezeptoren mit hoher respektive niederer Affinität für IgE; Mo: Monozyten; Pl: Blutplättchen; Eo: Eosinophile



Pathophysiologie der Allergie in 60 Sekunden

Back to the basics



Abkürzungen: Fc_εR I und II: Rezeptoren mit hoher respektive niedriger Affinität für IgE; Mo: Monozyten; PI: Blutplättchen; Eo: Eosinophile

Durch Allergie auslösbare Symptome



And now
for something
completely different...



Monthy Python

<http://www.thechinesequest.com/2013/05/and-now-for-something-completely-different/>



Die Mutter aller allergologischen Fragen: Wofür sind Mastzellen und IgE gut ???

- Helminthenabwehr ? ... Geht auch ganz gut ohne IgE ...
- Aber ...





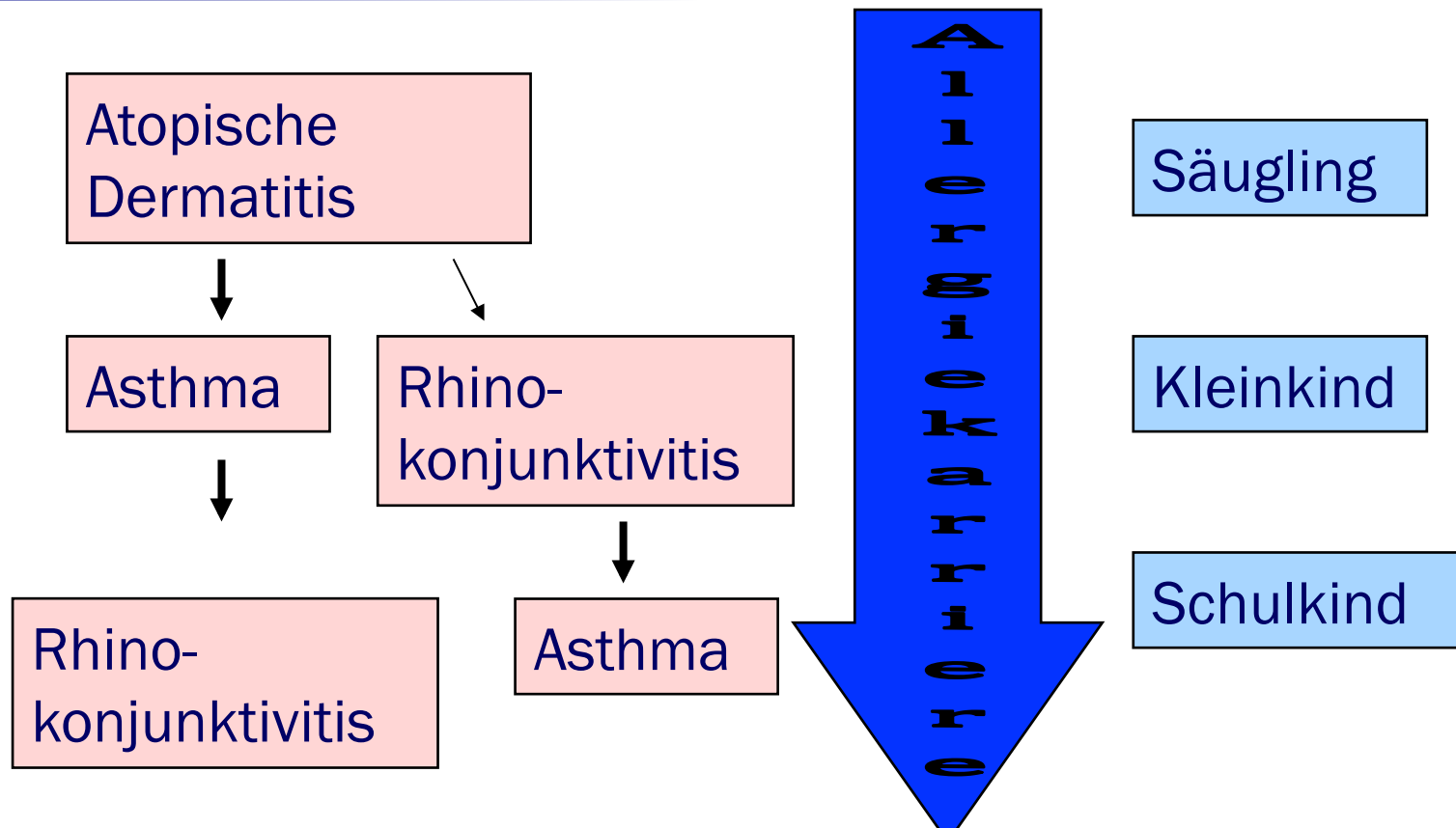
Mastzellen und IgE können vor Toxinen schützen

<p>Whole animal venom (containing many toxins)</p>	<p>Israeli mole viper (See Ref. 15)</p> 	<p>Gila monster (See Ref. 18)</p> 
<p>Exogenous toxin in animal venom</p>	<p>Sarafotoxin-6b (See Refs. 15 & 81)</p>	<p>Helodermin (See Ref. 18)</p>
<p>(similar peptides)</p> <p>Potentially toxic endogenous peptide</p>	<p>ET-1 (endothelin-1) (See Refs. 15, 65 & 81)</p>	<p>VIP (vasoactive intestinal polypeptide) (See Ref. 18)</p>
<p>Mast cell product that degrades peptides and enhances survival after injection of venom</p>	<p>Carboxypeptidase A3 (mCPA3)</p>	<p>Mast cell protease 4 (mMCP4)</p>

Pathophysiologie der IgE-vermittelten Allergie, Zusammenfassung

- Unter bestimmten Bedingungen bildet das Immunsystem gegen ein Antigen (Allergen) spezifische IgE
- Diese IgE binden an Mastzellen und Basophile
- Bei Reexposition gegen das Allergen setzen diese Zellen verschiedene Mediatoren frei:
 - Histamin u.a. kurzwirkende: Vasodilatation, Juckreiz, ...
=> anaphylaktische Symptome
 - Leukotriene u.a. langsam wirksame:
Entzündungsreaktion, zelluläre Infiltration

Allergiekarriere – allergischer Marsch - Atopie

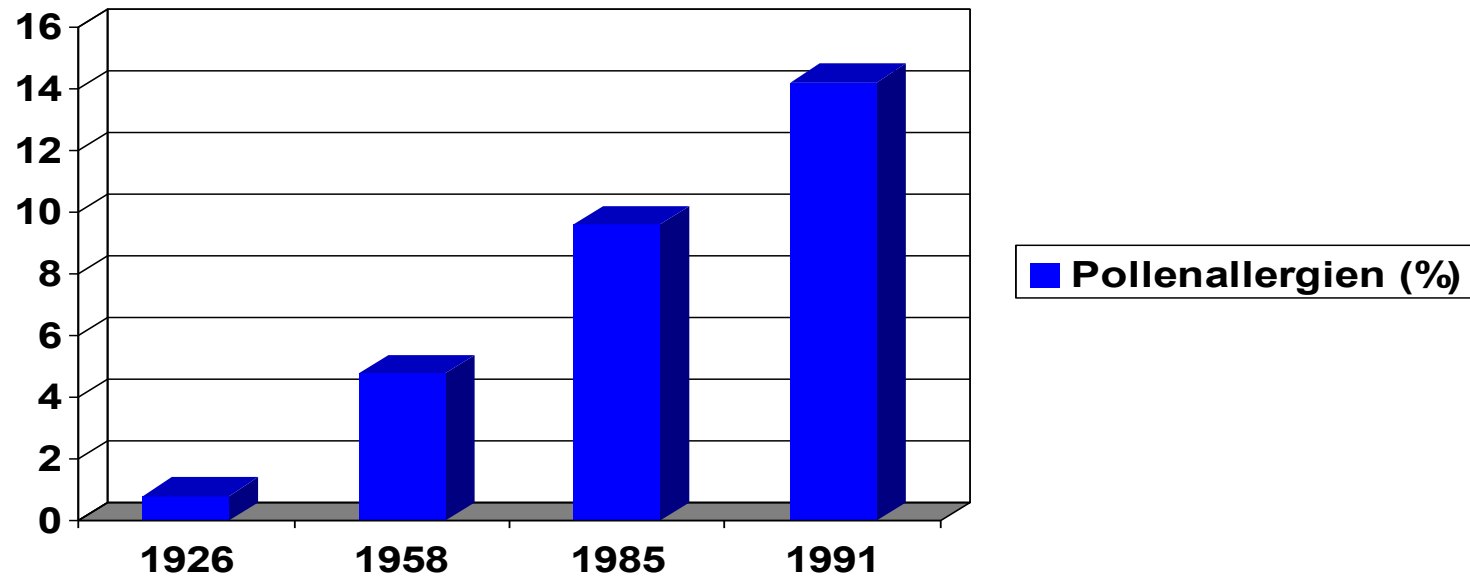


Atopie:

- Neigung, IgE-vermittelte allergische Erkrankungen zu entwickeln
- Entsteht aus dem Zusammenspiel von Genen und Umwelt
- manifestiert sich in verschiedenen Altersabschnitten oft in einer bestimmten Krankheitsform ("Allergiekarriere")

**Wie entstehen Allergien?
Umwelt, Gene,
Hygienehypothese**

Zunahme allergischer Erkrankungen



n:	77'000	8'246	2'524	8'357
	Rehsteiner	Batschelet	Wüthrich	SAPALDIA

aus B. Wüthrich, Schweiz Med Wochenschr 1999; 129:905

Was beeinflusst die Entwicklung von Allergien ?

Umweltfaktoren

Schädliche Umweltfaktoren:

zB Verkehrsabgase (zB Künzli et al, 2009)

Pollenbelastung

Schützende Umweltfaktoren

ältere Geschwister

früher Eintritt in Kinderkrippe

Aufwachsen auf dem Bauernhof

...

=> gemeinsamer Nenner: vermehrte Exposition gegenüber
Mikroben → “Hygienehypothese”



**Hygienehypothese: verminderte Exposition gegenüber
Mikroben in der Kindheit begünstigt die Entwicklung von
Allergien**

Allergien: Rolle der Umwelt – Rolle der Gene

Genetische Einflüsse

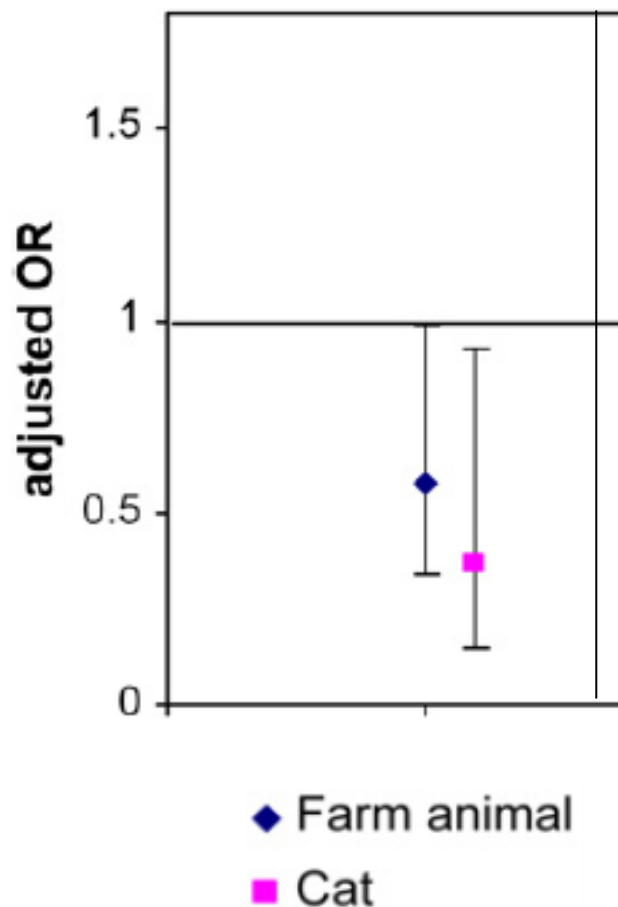
Table 1 Prevalence of atopic dermatitis

AD	Total N=912	Non-allergic parents N=426	Only one allergic parent N=385	Two allergic parents N=101	P value*
up to 4 yrs	% (N) 27.1 (247)	% (N) 21.8 (93)	% (N) 28.3 (109)	% (N) 44.6 (45)	<0.001

Roduit et al, JACI

Das Beispiel aus der Forschung:

Was schützt wen wann vor atop. Dermatitis ?

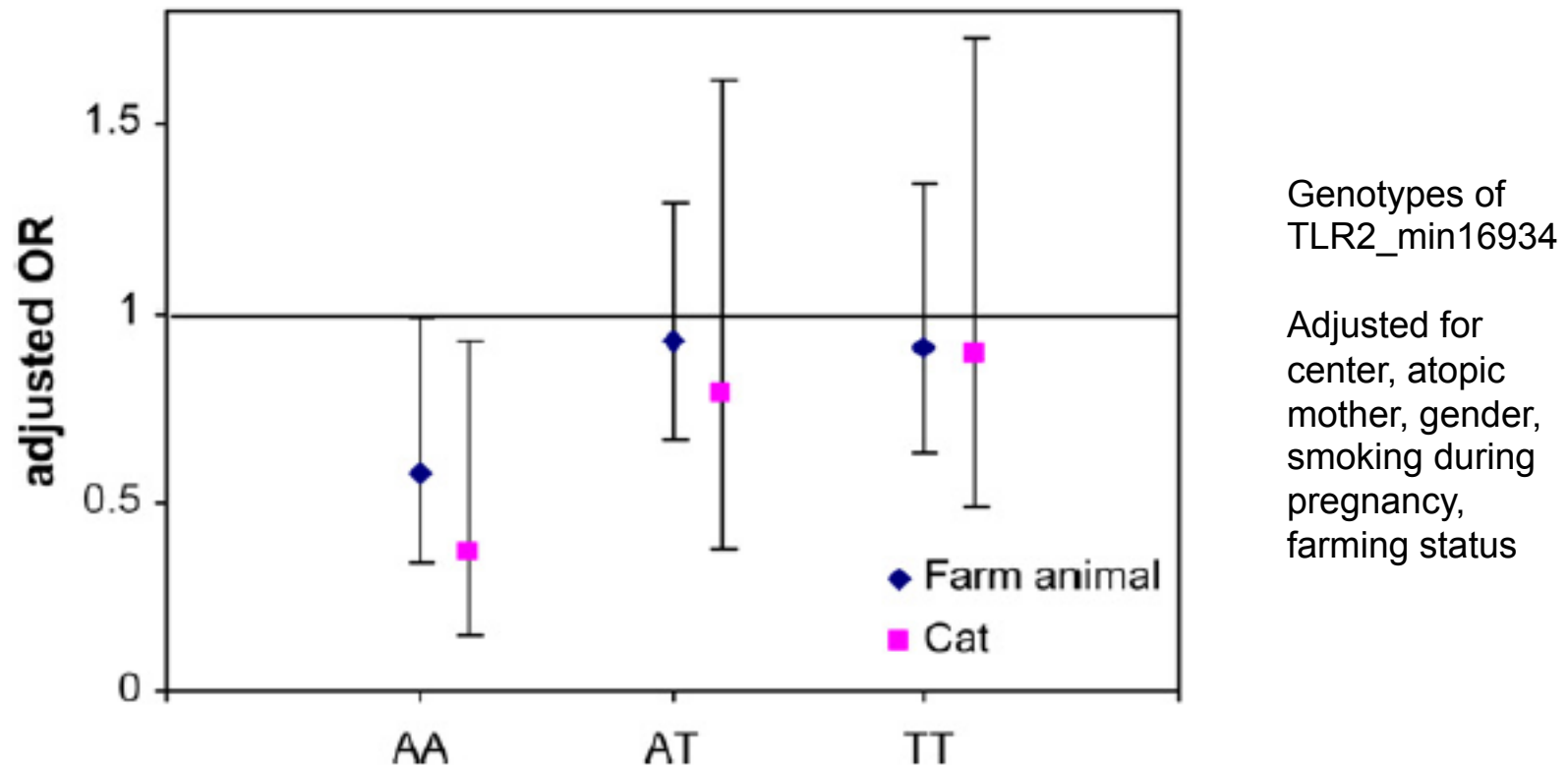


Bestimmte während Schwangerschaft aktive Umwelteinflüsse schützen vor atopischer Dermatitis in den ersten Lebensjahren (Kontakt zu Tieren)

Andere Faktoren (Ernährung) sind nach der Geburt wichtig.

Das Beispiel aus der Forschung:

Was schützt wen wann vor atop. Dermatitis ?



Roduit et al, JACI 2011

Nicht die Umweltfaktoren allein, sondern die Gen-Umwelt-Interaktion führt zum Schutz

Interaktion von Umwelt und Genen ...



... bei der
Entstehung
von
atopischer
Dermatitis
und
Asthma

Die Interaktion von verschiedenen Genen mit verschiedenen Umweltfaktoren in bestimmten Lebensalter führt zu Allergien

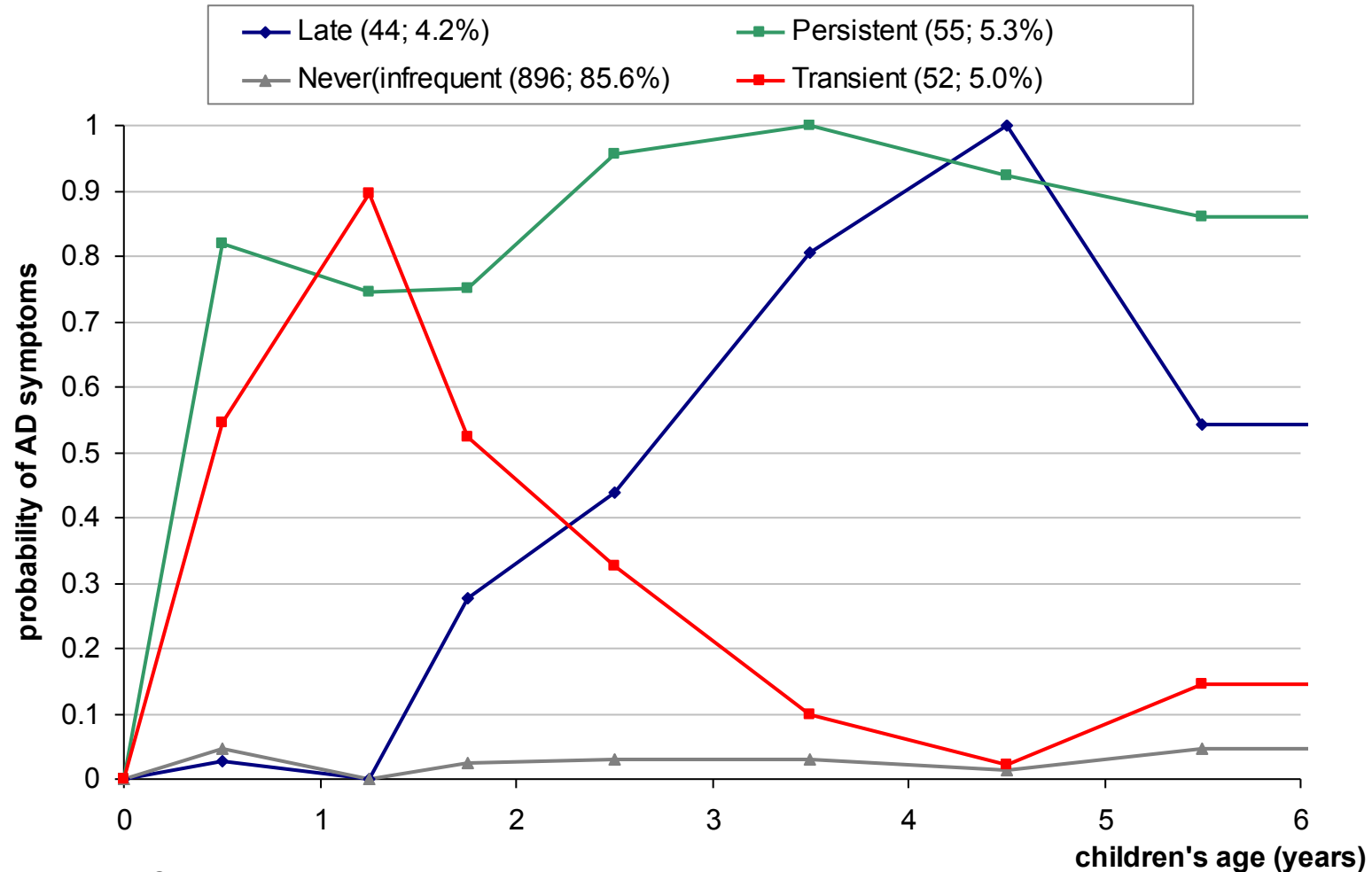
Atopie = Neigung zu allergischen Erkrankungen

**Diese Neigung entsteht durch
Gen-Umwelt-Interaktionen;
die frühe Kindheit und die Schwangerschaft sind
hierbei wichtige Zeitfenster.**

Atopische Erkrankungen: einheitliche Erkrankungen ?
Phänotypen am Beispiel der atopischen Dermatitis



Latent class analysis for atopic dermatitis symptoms



Roduit et al, JACI, in press

Atopische Dermatitis: verschiedene Subtypen

- definiert durch zeitlichen Verlauf
- beeinflusst durch verschiedene Faktoren

Verschiedene Asthmaformen

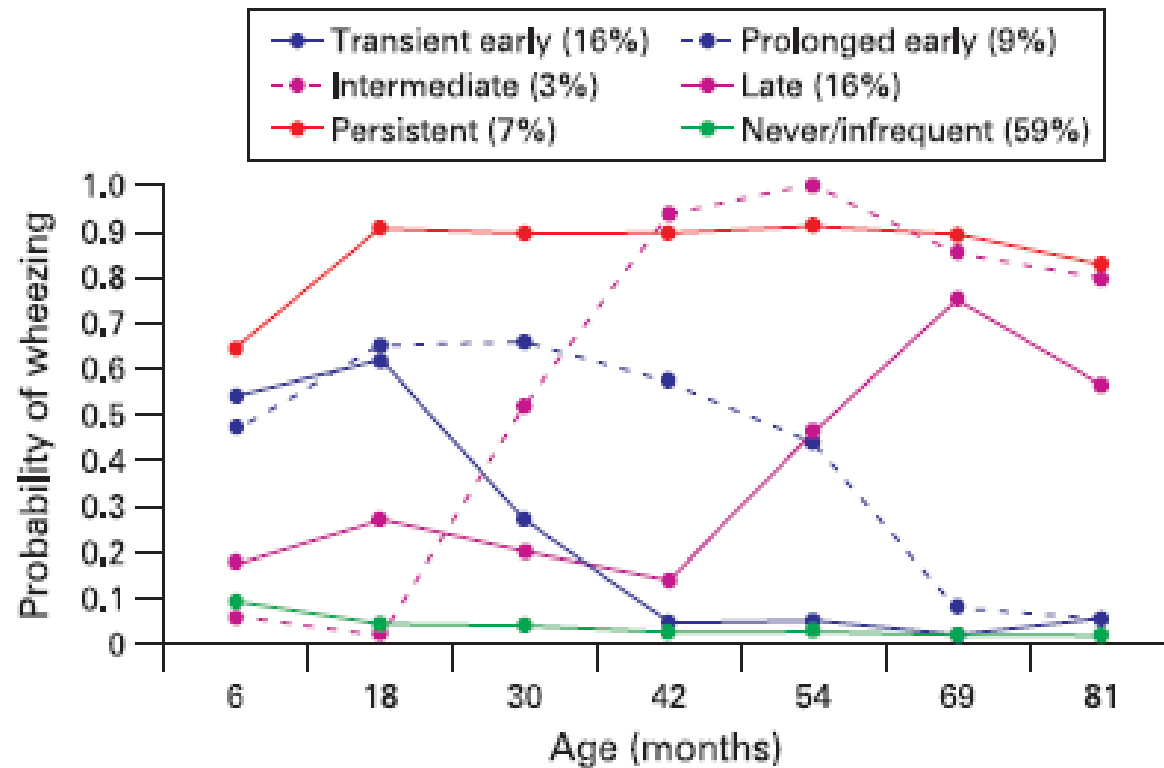


Figure 1 Estimated prevalence of wheezing at each time point from birth to 81 months for each of the six wheezing phenotypes identified by latent class analysis in 6265 children with complete data.

Toleranz – Toleranzinduktion: Epidemiologie

Was schützt wann wen ?

Age at exposure and development of atopic dermatitis

	AD with onset within the 1st yr of life	AD with onset after 1st yr of life
	OR* CI 95%	OR* CI 95%
Prenatal: - contact to farm animal ¹	0.51 (0.30-0.86)	1.22 (0.71-2.12)
Postnatal (in the 1st yr of life): - contact to farm animal ²	1.05 (0.60-1.85)	0.97 (0.53-1.75)

*adjusted for farmer, center, parents with atopy, smoking during pregnancy, duration of breastfeeding and mutually adjusted (pre and postnatal exposures)

¹ Mother reported contact at least several times per month in one of the pregnancy trimester

² Presence in stable in the 1st year of life (at least 1/4h per week)

Roduit et al, JACI 2012

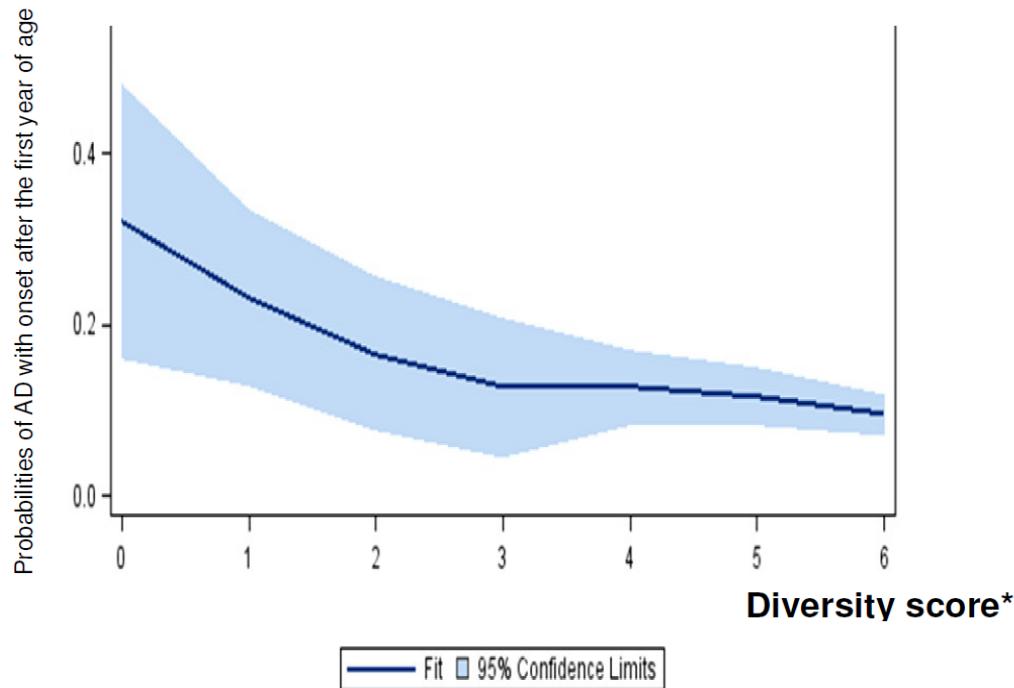
Prenatal exposure to animals => preventive effect on AD with early onset but not later onset

Postnatal exposure to animals => no (preventive) effect on AD

Toleranz – Epidemiologie: Was schützt wann wen ?

Nahrungsmittel-Vielfalt im 1. Jahr schützt vor atop. Dermatitis

Fig. 3 Association between the increasing number of different major food items (n=6) in the 1st year of life and atopic dermatitis with late onset.



*Diversity score with major food items: vegetables or fruits, any cereals, meat, bread, cake and yogurt

Roduit et al, JACI, 2012

The diversity of foods introduced during the first year of life is associated with protection against atopic dermatitis with onset after the 1st year of life

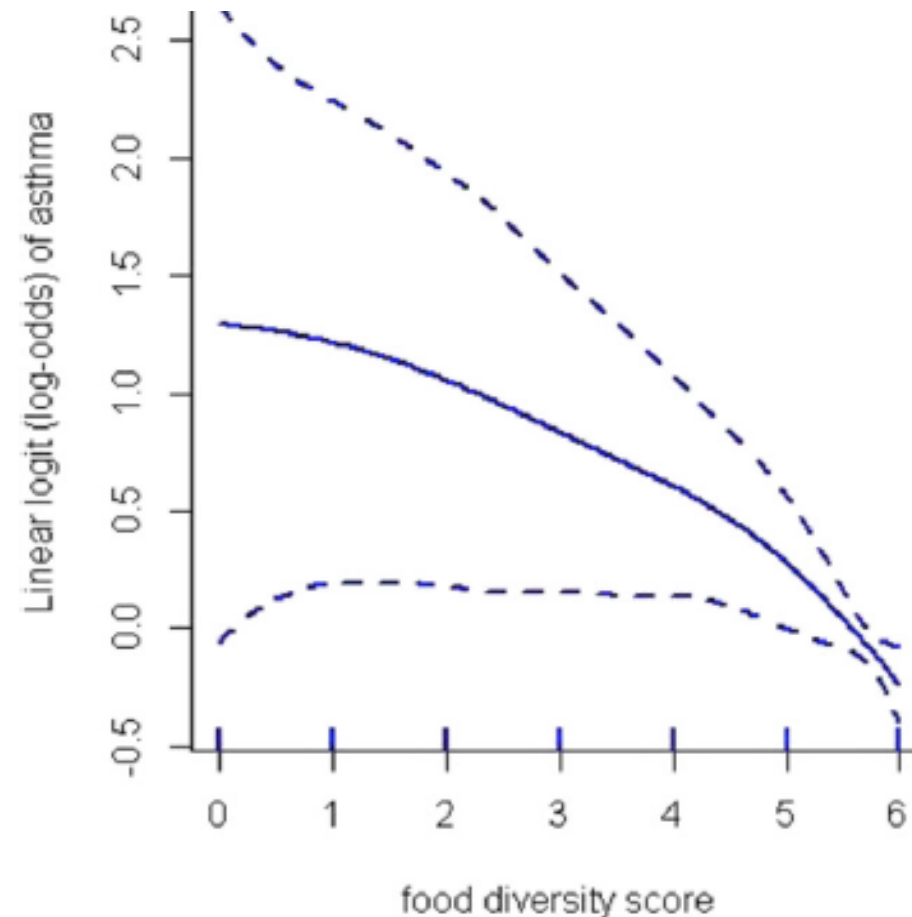
Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases

Caroline Roduit, MD, MPH,^a Remo Frei, PhD,^b Martin Depner, PhD,^c Bianca Schaub, MD,^c Georg Loss, PhD,^d Jon Genuneit, MD,^e Petra Pfefferle, PhD,^f Anne Hyvärinen, PhD,^g Anne M. Karvonen, PhD,^g Josef Riedler, MD,^h Jean-Charles Dalphin, MD, PhD,ⁱ Juha Pekkanen, MD,^g Erika von Mutius, MD, MSc,^c Charlotte Braun-Fahrlander, MD,^{d,k} Roger Lauener, MD,^j and the PASTURE study group* *Zurich, Basel, and Davos, Switzerland, Munich, Ulm, and Marburg, Germany, Kuopio, Finland, Schwarzach, Austria, and Besançon, France*

Roduit et al, 2014. JACI

Toleranz – Epidemiologie: Was schützt wann wen ?

Nahrungsmittel-Vielfalt im 1. Jahr schützt vor Asthma mit 6 Jahren



*Diversity score with major food items: vegetables or fruits, any cereals, meat, bread, cake and yogurt

Roduit et al. JACI 2014

Bridging research findings to practical applications



Bridging research findings to practical applications



Allergieprävention – was empfehlen?



Vielfalt

**ist möglicherweise
auch in der Prävention besser als**

Einfalt

Prävention: verschiedene Ebenen

Primärprävention

Verhinderung der Sensibilisierung

Sensibilisierung
Bildung von IgE

Sekundärprävention

Verhinderung von allergischen
Symptomen bei bestehender
Sensibilisierung

akute / intermittierende allergische
Krankheit

Tertiärprävention

Verhinderung von Progression
und Komplikationen bei
bestehender klinisch
manifester Allergie

chronische Krankheit, Folgeschäden

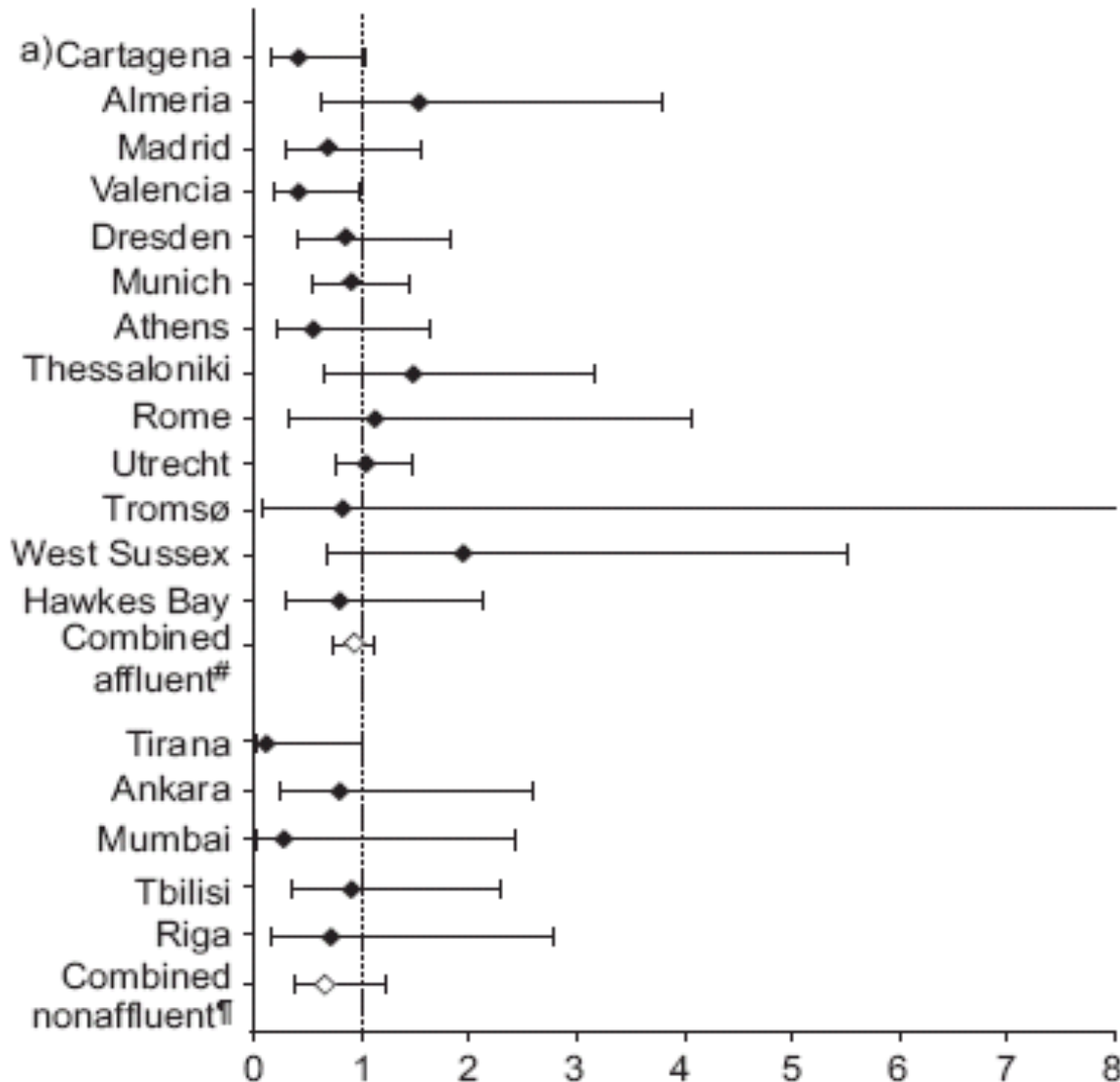
**Frühe Therapie /
Immuntherapie**

Allergieprävention – Ernährung

- Stillen: 4 Monate
- Keine mütterliche Diät während Schwangerschaft und Stillen
- Wenn Stillen nicht / nicht vollständig möglich: partiell oder extensiv hydrolysierte Säuglingsmilchpräparat

Schützt Stillen?

Stillen und bronchiale Hyperreaktivität



- 27 centres in 20 countries
- 54'000 randomly selected school children, 31'759 skin prick
- stratified subsample (n=4888) to assess breast-feeding

Ist Stillen präventiv?

Breastfeeding, ISAAC-study:

Nagel et al. ERS Journal 2009

- Stillen geht einher mit Reduktion von „Wheeze“ bei nicht-Allergikern,
Insbesondere in ärmeren Ländern
- kein Zusammenhang mit Allergien

Ist Stillen schützend?

... Es kommt darauf an ...

Allergieprävention – Ernährung

- Beikost: nach vollendetem 4. Lebensmonat
- Kein Hinweis auf Nutzen von verzögertem Einführen von Beikost oder Meiden bestimmter Lebensmittel im ersten Lebensjahr
- Ev. protektive Wirkung von Fisch im ersten Lebensjahr

Allergieprävention – Haustiere

- “Für Personen ohne erhöhtes Allergierisiko besteht kein Grund, die Haustierhaltung aus präventiven Gründen einzuschränken”

(LL Allergieprävention 2009)

- “Die Anschaffung von Feltieren als Präventionsmassnahme ist nicht zu empfehlen”

Allergieprävention – Hausstaubmilben

- “Als Massnahme der Primärprävention kann die Reduktion der Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergenen nicht empfohlen werden” (*LL Allergieprävention 2009*)

In der Schweiz:

- Zimmertemperatur 18o - 20oC
- Zimmer mindestens 2x / Tag lüften
- Bettwäsche einmal pro Woche bei 60oC waschen
- Nur 1-2 Plüschtiere im Bett des Kindes

Allergie- / Asthmaprävention

- Reduktion von Schimmelpilzen, Innenraumluftschadstoffen, kein Tabakrauch
- Reduktion der Exposition gegenüber Auto-/Lastwagen-Emission
- Normal Impfen!
- Probiotika: Daten zur Zeit widersprüchlich



Einschub:

Säuglingsernährung,
GINI-Studie,
HA-Milchpräparate

Hydrolysatnahrungen

Eiweissquelle	stark hydrolysiert	mäßig hydrolysiert	schwächer hydrolysiert
Casein	Nutramigen (Mead Johnson) Pregestemil (Mead Johnson)		
Molke = engl. whey	Alfare (Nestlé)	Hipp H.A. (Hipp)	Aletemil H.A. (Nestlé) Humana H.A. (Humana) Beba H.A. 1 + 2 (Nestlé)
Casein und Molke			Aptamil H.A. 1 + 2 (Milupa)
Soja und Schweine-kollagen	Pregomin (Milupa)		Humana SL
Freie Aminosäuren	Pregomin AS (Milupa) Neocate (SHS)		

Molke und Kasein



<http://www.foodaktuell.ch/archiv.php?id=176&class=freport>

Molke und Kasein, heute

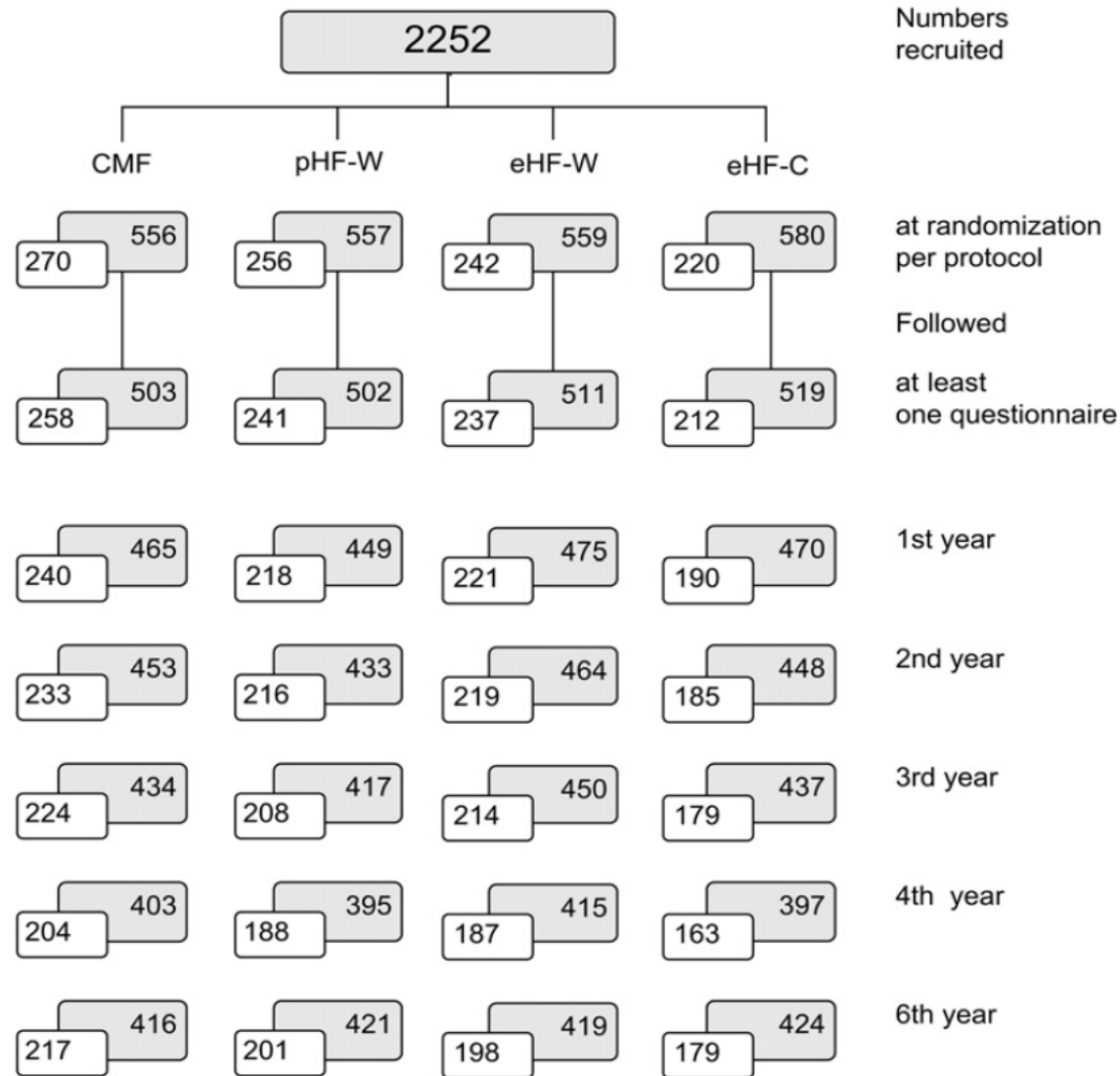


<http://www.lactoprot.de/deutsch/standorte/leezen.html>

HA-Säuglingsmilchpräparate und Allergie: GINI-Studie

- **2252 Neugeborene, rekrutiert von 1995 – 1997**
- **familiäre Atopiebelastung (mind. 1 erstgradig Verwandter)**
- **randomisiert geblindet 4 Säuglingsernährungen:**
 - **normale Kuhmilch- basierte Säuglingsmilch (Nutrilon Premium)**
 - **partiell hydrolysierte Molken-basierte Säuglingsmilch (Beba-HA)**
 - **extensiv hydrolysierte Molken-basierte Säuglingsmilch (Hipp-HA)**
 - **extensiv hydrolysierte Kasein-basierte Säuglingsmilch (Nutramigen)**
- **Stillen für mind. 4 Monate, ideal 6 Monate empfohlen**
- **Beikost nach vollendetem 4. Lebensmonat**
- **Im ersten LJ kein Fisch, Ei, Soja, Nüsse, Zitrusfrüchte, Tomaten**
- **Wöchentliche Tagebücher für Mütter**
- **klin. Untersuchungen mit 1, 4, 8, 12 Monaten**

HA-Säuglingsmilchpräparate und Allergien: GINI-Studie



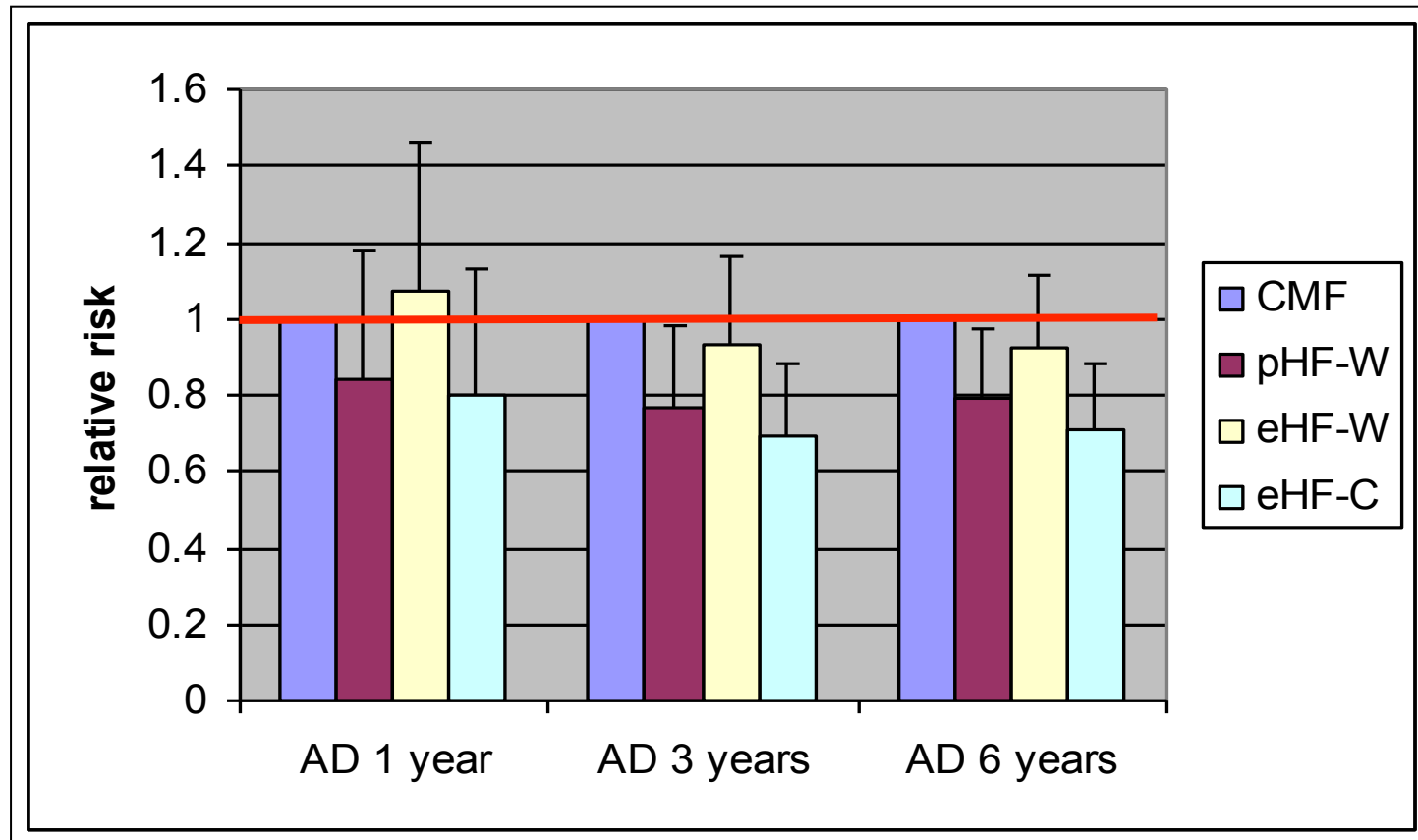
GINI study population

Von Berg et al.
JACI 2008

FIG 1. GINI study profile from birth to 6 years. Number of followed children in the ITT population (all randomized, *shaded boxes*) and the PP population (*open boxes*) in which fully breast-fed (n = 889) and non-compliant (n = 375) children were excluded.

HA-Säuglingsmilchpräparate und Allergie: GINI-Studie

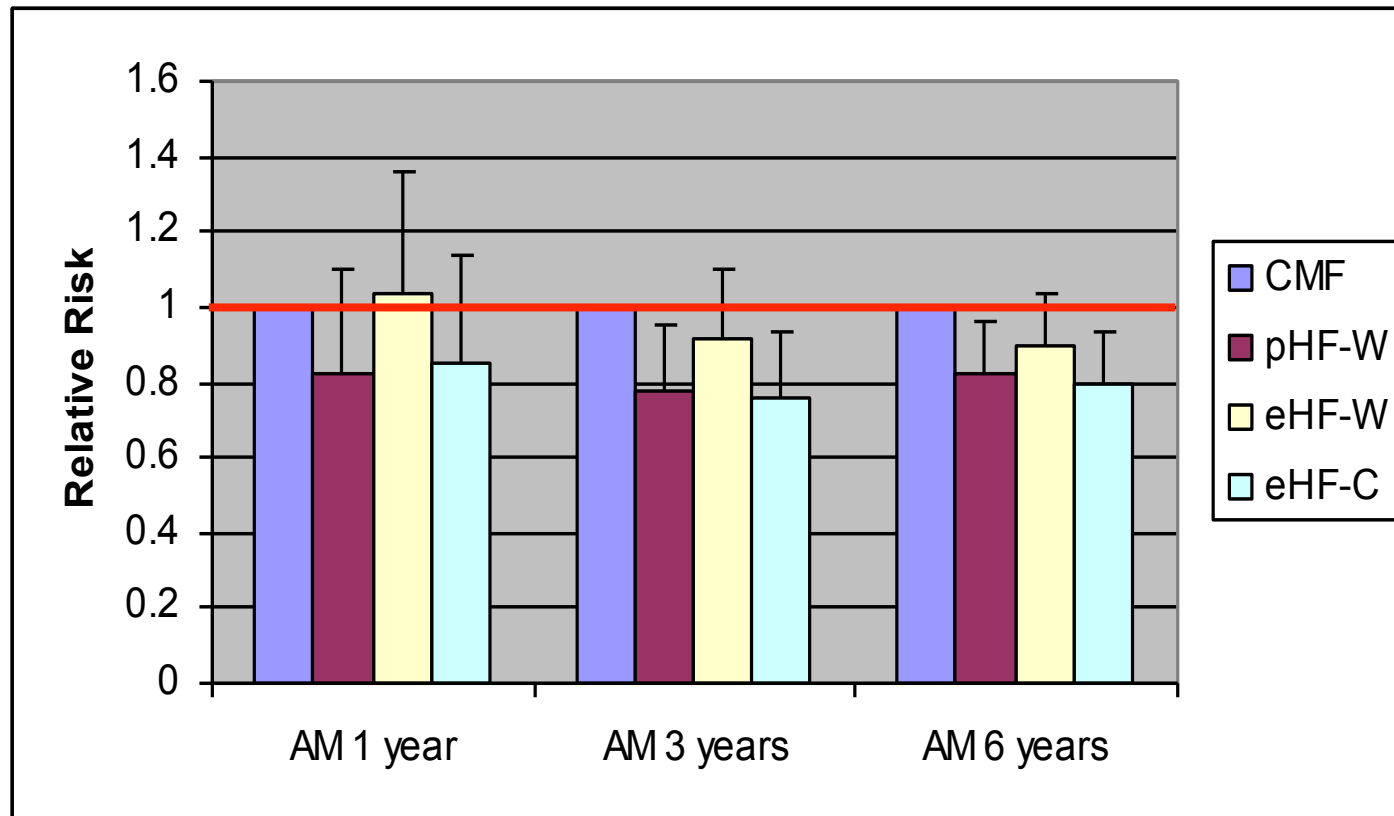
**Risiko, in den ersten 6 Jahren eine atopische Dermatitis zu entwickeln
Im Vergleich zur Ernährung mit Kuhmilch-Formula**



Relative risk for developing the indicated symptoms; upper 95% CI

HA-Säuglingsmilchpräparate und Allergie: GINI-Studie

**Risiko, in den ersten 6 Jahren allergische Symptome zu entwickeln
Im Vergleich zur Ernährung mit Kuhmilch-Formula**

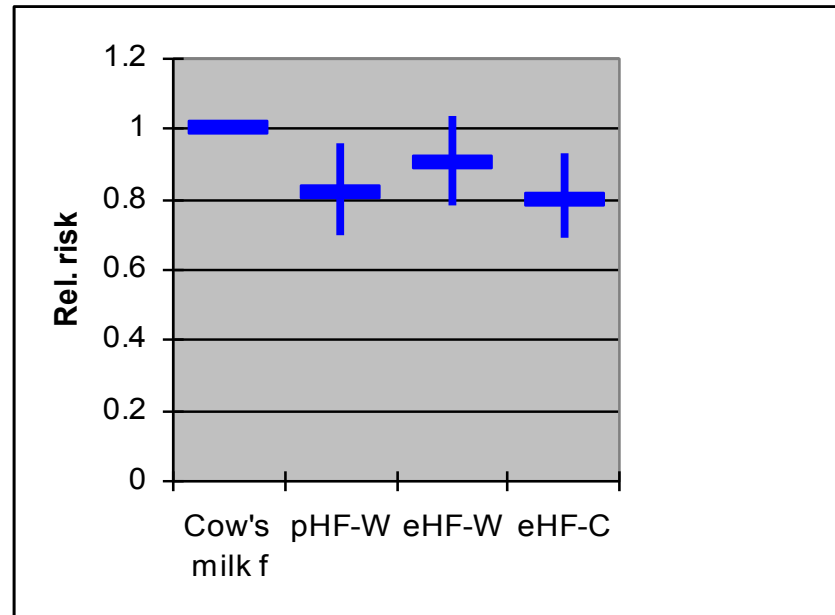


Relative risk for developing the indicated symptoms; upper 95% CI

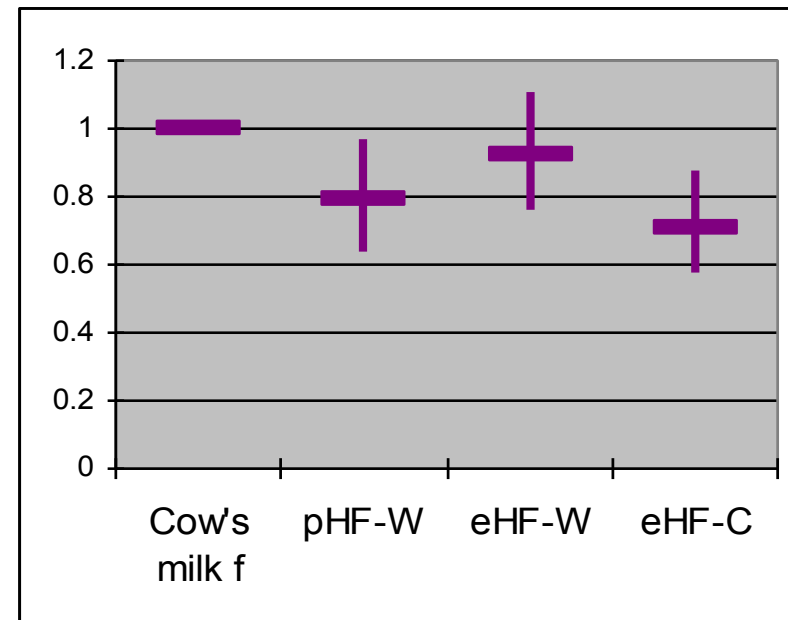
HA-Säuglingsmilchpräparate und Allergie: GINI-Studie

Effekt über 6 Jahre

Effekt on allergic manifestations (*)



Effekt on atopic dermatitis



Relative risk for developing the indicated symptoms during the first 6 years of life (?); 95% CI

(*) urticaria, asthma, hay fever, food allergy

... the HA-question...

RESEARCH

Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis

Robert J Boyle,¹ Despo Ierodiakonou,^{1,2} Tasnia Khan,¹ Jennifer Chivinge,¹ Zoe Robinson,¹
Natalie Geoghegan,¹ Katharine Jarrold,¹ Thalia Afxentiou,¹ Tim Reeves,² Sergio Cunha,³
Marialena Trivella,⁴ Vanessa Garcia-Larsen,² Jo Leonardi-Bee⁵

... the HA-infant formula question...

DESIGN

Systematic review and meta-analysis, as part of a series of systematic reviews commissioned by the UK Food Standards Agency to inform guidelines on infant feeding. Two authors selected studies by consensus, independently extracted data, and assessed the quality of included studies using the Cochrane risk of bias tool.

hydrolysed whey based formula. There was no evidence to support the health claim approved by the US Food and Drug Administration that a partially hydrolysed formula could reduce the risk of eczema nor the conclusion of the Cochrane review that hydrolysed formula could prevent allergy to cows' milk.

CONCLUSION

These findings do not support current guidelines that recommend the use of hydrolysed formula to prevent allergic disease in high risk infants.

... the HA-infant formula question...

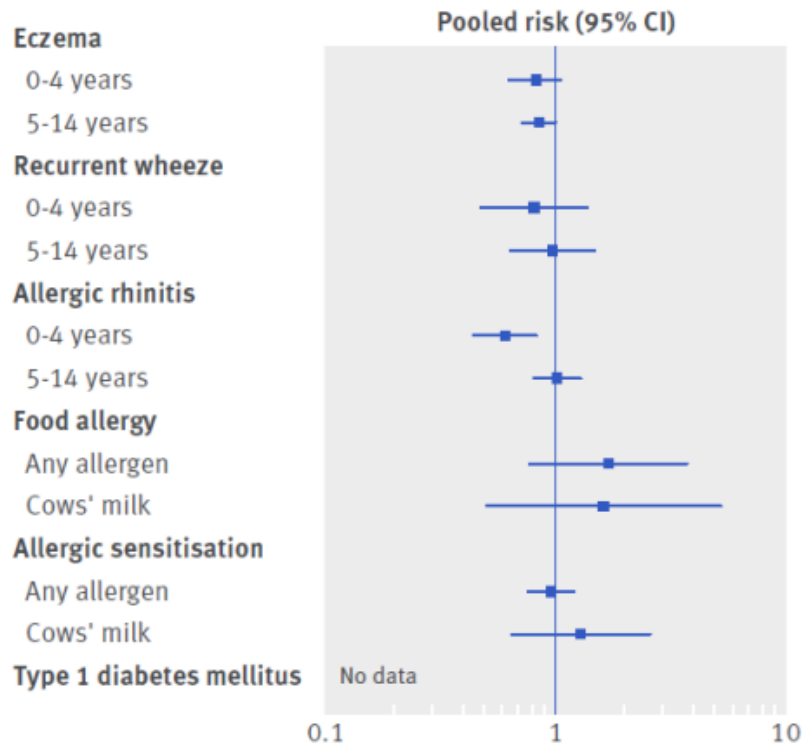


Fig 2 | Summary of treatment effects of hydrolysed formula on different outcome measures. Data shown are mean risk ratios (for allergic rhinitis at age 0-4; food allergy; allergic sensitisation; diabetes) or odds ratios (all other outcomes) with 95% confidence intervals for partially hydrolysed formula compared with standard cow's milk formula

... Peanuts...

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 26, 2015

VOL. 372 NO. 9

Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy

George Du Toit, M.B., B.Ch., Graham Roberts, D.M., Peter H. Sayre, M.D., Ph.D., Henry T. Bahnson, M.P.H., Suzana Radulovic, M.D., Alexandra F. Santos, M.D., Helen A. Brough, M.B., B.S., Deborah Phippard, Ph.D., Monica Basting, M.A., Mary Feeney, M.Sc., R.D., Victor Turcanu, M.D., Ph.D., Michelle L. Sever, M.S.P.H., Ph.D., Margarita Gomez Lorenzo, M.D., Marshall Plaut, M.D., and Gideon Lack, M.B., B.Ch., for the LEAP Study Team*

METHODS

We randomly assigned 640 infants with severe eczema, egg allergy, or both to consume or avoid peanuts until 60 months of age. Participants, who were at least 4 months but younger than 11 months of age at randomization, were assigned to separate study cohorts on the basis of preexisting sensitivity to peanut extract,

... Peanuts...

RESULTS

Among the 530 infants in the intention-to-treat population who initially had negative results on the skin-prick test, the prevalence of peanut allergy at 60 months of age was 13.7% in the avoidance group and 1.9% in the consumption group ($P < 0.001$).

N ENGL J MED 372;9 NEJM.ORG FEBRUARY 26, 2015

Follow-up study:

CONCLUSIONS

Among children at high risk for allergy in whom peanuts had been introduced in the first year of life and continued until 5 years of age, a 12-month period of peanut avoidance was not associated with an increase in the prevalence of peanut allergy.

N ENGL J MED 374;15 NEJM.ORG APRIL 14, 2016

... active early introduction ...

Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants

Michael R. Perkin, Ph.D., Kirsty Logan, Ph.D., Anna Tseng, R.D.,
Bunmi Raji, R.D., Salma Ayis, Ph.D., Janet Peacock, Ph.D., Helen Brough, Ph.D.,
Tom Marrs, B.M., B.S., Suzana Radulovic, M.D., Joanna Craven, M.P.H.,
Carsten Flohr, Ph.D., and Gideon Lack, M.B., B.Ch., for the EAT Study Team*

BACKGROUND

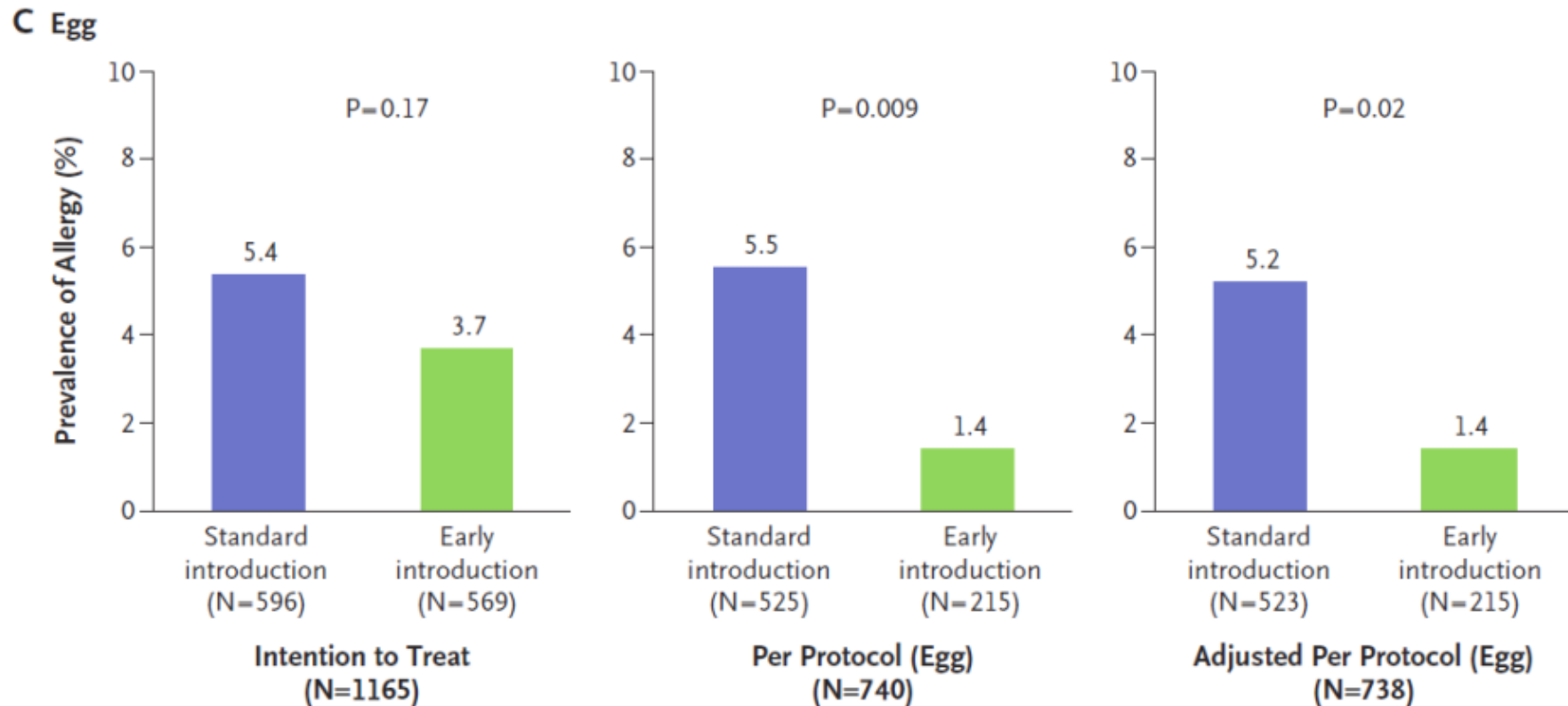
The age at which allergenic foods should be introduced into the diet of breast-fed infants is uncertain. We evaluated whether the early introduction of allergenic foods in the diet of breast-fed infants would protect against the development of food allergy.

... active early introduction ...

Methods

- 1303 exclusively breast-fed infants, 3 months of age, England and Wales
- Skin prick test
- Controls: exclusive breast-feeding to 6 months of age
- Intervention: introduction of yoghurt first; then peanut, boiled egg, sesame, white fish; then – last – wheat
if skin prick test pos. => open label provocation test
- Outcome: food allergy to these foods between 1 and 3 years of age

... active early introduction: results



- No allergic reactions in the early introduction group

... active early introduction ...

Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants

Michael R. Perkin, Ph.D., Kirsty Logan, Ph.D., Anna Tseng, R.D.,
Bunmi Raji, R.D., Salma Ayis, Ph.D., Janet Peacock, Ph.D., Helen Brough, Ph.D.,
Tom Marrs, B.M., B.S., Suzana Radulovic, M.D., Joanna Craven, M.P.H.,
Carsten Flohr, Ph.D., and Gideon Lack, M.B., B.Ch., for the EAT Study Team*

CONCLUSIONS

The trial did not show the efficacy of early introduction of allergenic foods in an intention-to-treat analysis. Further analysis raised the question of whether the prevention of food allergy by means of early introduction of multiple allergenic foods was dose-dependent. (Funded by the Food Standards Agency and others;

Allergiediagnostik



... die Zusammenfassung zuerst ...

Allergiediagnostik

- Anamnese, ev. Symptomtagebuch
- Nachweis spezifischer IgE (Haut, Blut)
- Provokationsteste (unter kontrollierten Bedingungen !)
Offen oder doppelblind-placebokontrolliert
nasal; peroral; (bronchial, konjunktival)



Allergiediagnostik

- Nachweis spezifischer IgE: nicht notwendigerweise klinisch relevant !!!
- IgE-Titer korrelieren mit Wahrscheinlichkeit für klinische Relevanz, aber keine universell gültigen Grenzwerte vorhanden
- Klinische Relevanz einer Sensibilisierung prüfen aufgrund der Anamnese und/oder Provokationstest
- Nachweis spezifischer IgE in jedem Alter möglich
- Sinnvoll bei klarer Fragestellung / Konsequenzen

Molekulare Komponenten-Diagnostik

„Allergene“ wie zB Erdnuss, Birkenpollen etc.
enthalten zahlreiche allergene Moleküle

- ⇒ Klonierung und rekombinante Herstellung der einzelnen Moleküle
- ⇒ Bestimmung der spezifischen IgE gegen die einzelnen Moleküle!
- ⇒ Beispiel: IgE statt gegen „Birke“
Gegen rBetv1, rBetv2, rPhlp1 etc.
- ⇒ Anwendung: Abklärung von Kreuzreaktionen,
bestimmten Nahrungsmittelallergien;
Indikationsstellung bestimmte Immuntherapien

Diagnostik

Wichtigste Allergene in der Pädiatrie:

- Säuglingsalter:
 - Hühnereiweiss, Kuhmilch, Weizen
 - Hausstaubmilben, Katze
- älteres Kind:
 - Hausstaubmilben, Katze, Hund, (Pferd), Schimmelpilze
 - Pollen:
 - Frühblüher (Birke, Erle, Hasel)
 - Esche, Gräser
 - Spätblüher (Ambrosia)

Allergiediagnostik

... und jetzt für die, die noch wach sind ...

Soforttyp-Reaktionen

Typ I (90%)

allerg. Rhinokonjunkt.

allerg. Asthma

Urticaria, Quincke-Oedem

NM- und Insektengiftallergie

Minuten

Spättyp-Reaktionen

Typ II

hämolyt. Anämie

Stunden

Typ III

Gewebsschädigung durch

Immunkomplexe

Stunden-Tage

Typ IV

Kontaktekzeme

Tage

Kind mit allergischen Symptomen – Vorgehen

Allergologische Symptome

Anamnese

Befund

Fragestellung:

Atopie ja - nein?

Marker-Sensibilisierungen? Früherkennung?

Spezifische Sensibilisierung?

relevante Allergene in verschiedenen Altersabschnitten?

Diagnostik

Soforttypreaktion

- Hautteste : Prick
- Blutteste : **RAST**
ImmunoCAP™
- Provokationen :
nasal, oral, bronchial

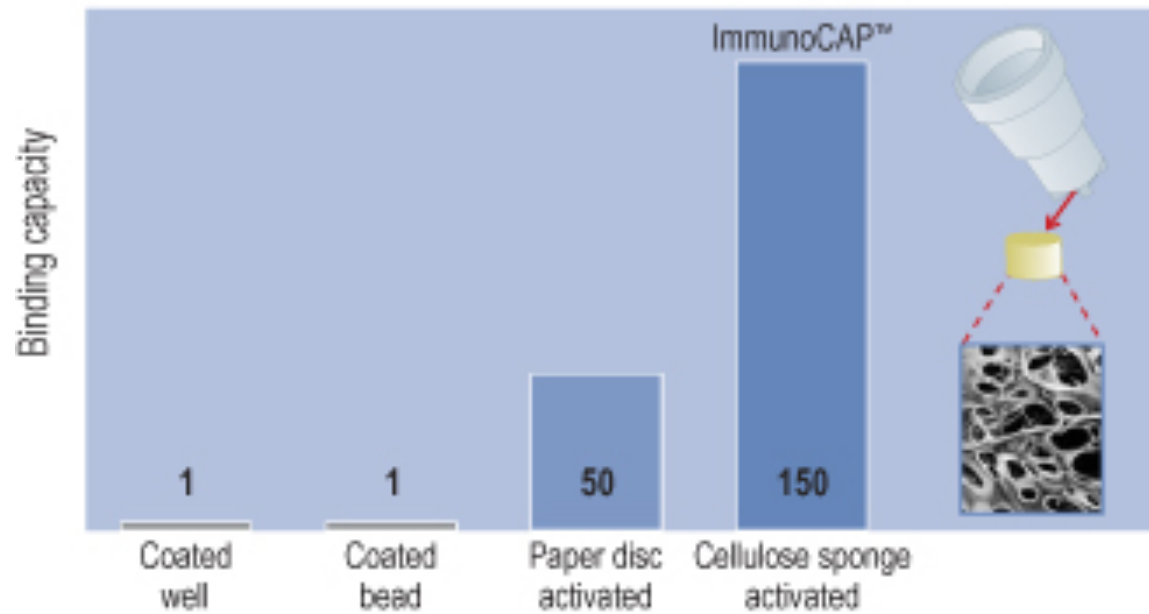
Spättypreaktion

- Epikutan-
testung
- Blutteste :
LTT

IgE – serologische Bestimmung

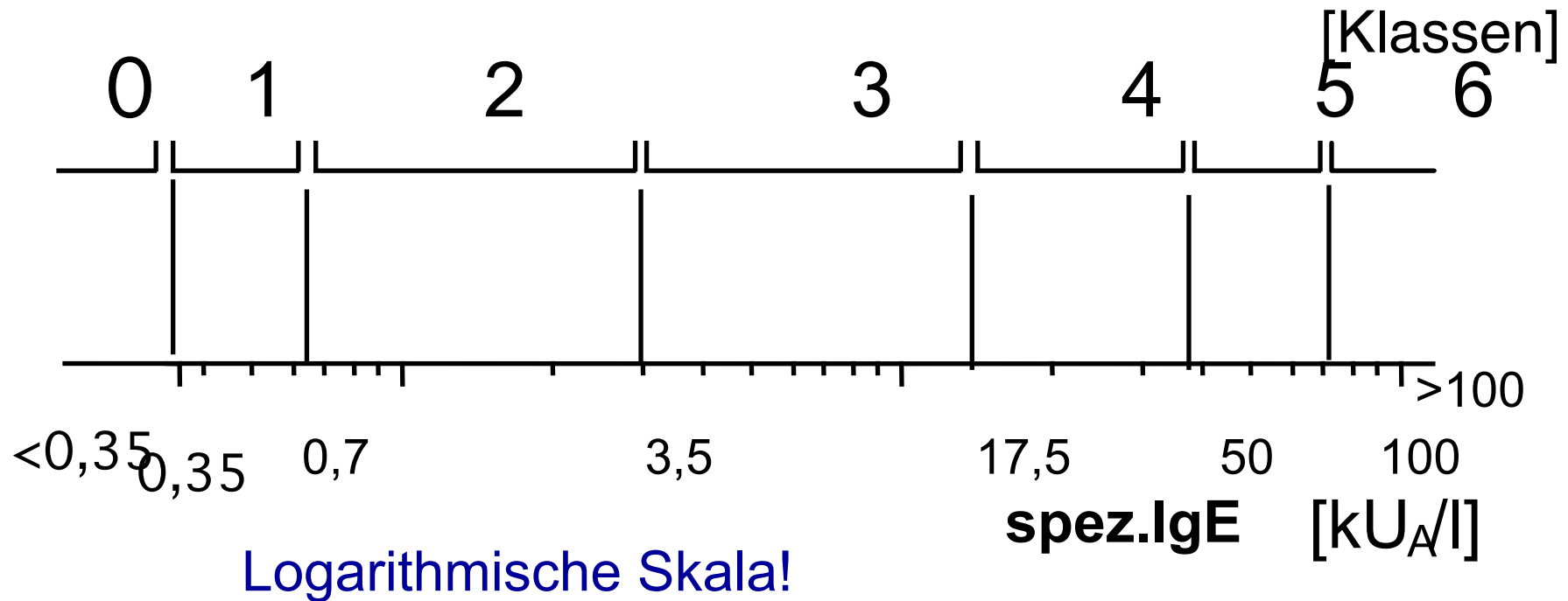
Diagnostik

RAST – CAP



IgE-Diagnostik: qualitativ – quantitativ?

Früher:
semiquantitative Bestimmung ==> RAST-Klassen
Heute: genauere Bestimmung möglich: kU / l



IgE Diagnostik

verschiedene Methoden

IgE Diagnostik:

Phadiatop

Multirast (sx1, fx5)

Einzelallergen-Bestimmung:

CAP

Allergodip (Streifentest)

AllergyScreen (Streifentest)

Immunocap RAPID

(Hauttest)

Beispiel, für Latex-IgE

	<u>Allergodip</u>	<u>CAP</u>
Sensitivität	85.1 %	81.5 %
Spezifität:	75.0 %	70.5 %

IgE Bestimmung in der Praxis

Figure 1. ImmunoCAP Rapid device

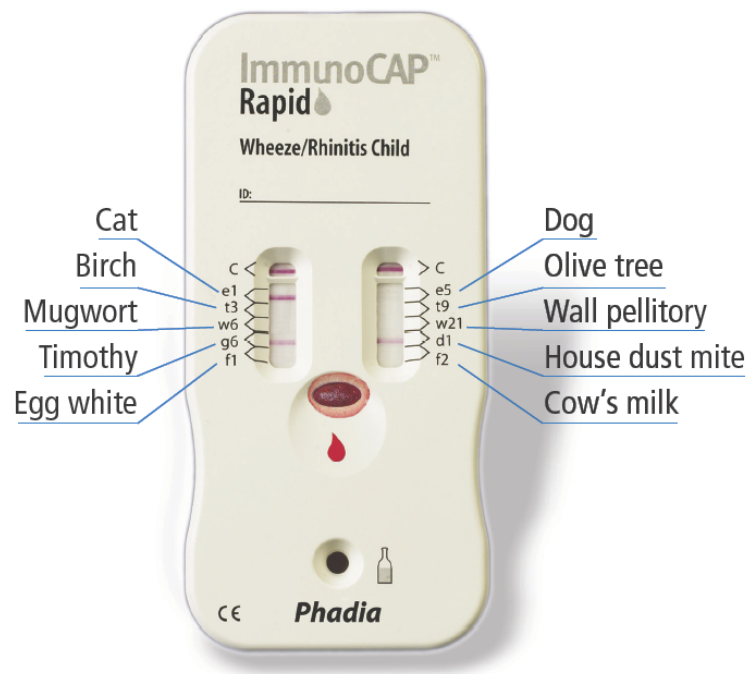


Table 2. ImmunoCAP Rapid vs. Diagnosis

		ImmunoCAP Rapid		Total
		At least one allergen positive	All allergens negative	
Diagnosis				
Allergy	n	136	10	146
	%	93%	7%	
Non-allergy	n	1	34	35
	%	3%	97%	
Uncertain	n	-	4	4
	%	-	100%	
Total	n	137	48	185

Eigenmann et al, Pediatr Allergy Immunol

Abklärungen

Multi-RAST/ImmunoCAP™:

- Radio-Allergo-Sorbent-Test
- Suche nach spezifischen IgE- Antikörpern
- Multi/Screen: Suche nach den häufigsten Allergenen
- **sx1 Inhalationsscreen**: Birke, Beifuss, Lieschgras, Roggen, Cladosporium, Hausstaubmilbe, Katzen-, Hundeschuppen

Abklärungen

Laborteste, Blutentnahme

Multi-RAST/ ImmunoCAP™ :

fx5 Nahrungsmittelscreen :

Hühnereiweiss, Milcheiweiss, Weizen,
Fisch, Sojabohne, Erdnuss

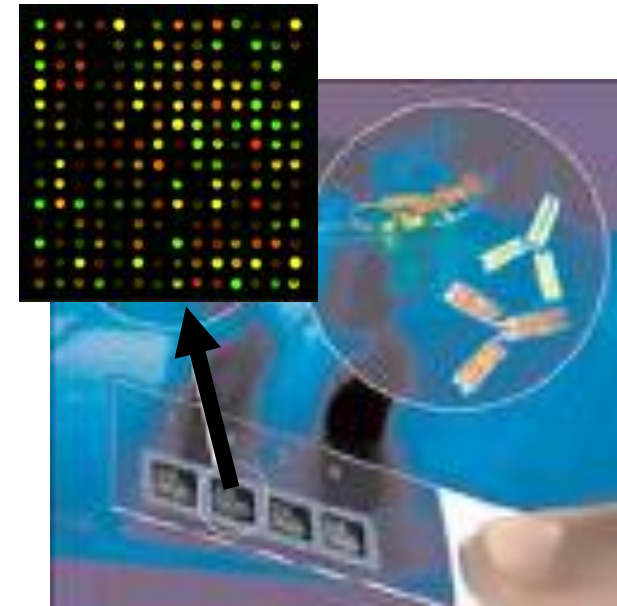
IgE Diagnostik

Microarrays

- **Über 100 Allergene auf einem Glasplättchen**
- **20 ul Serum ausreichend**
- **Nachweis einzelner Allergenkomponenten ...**

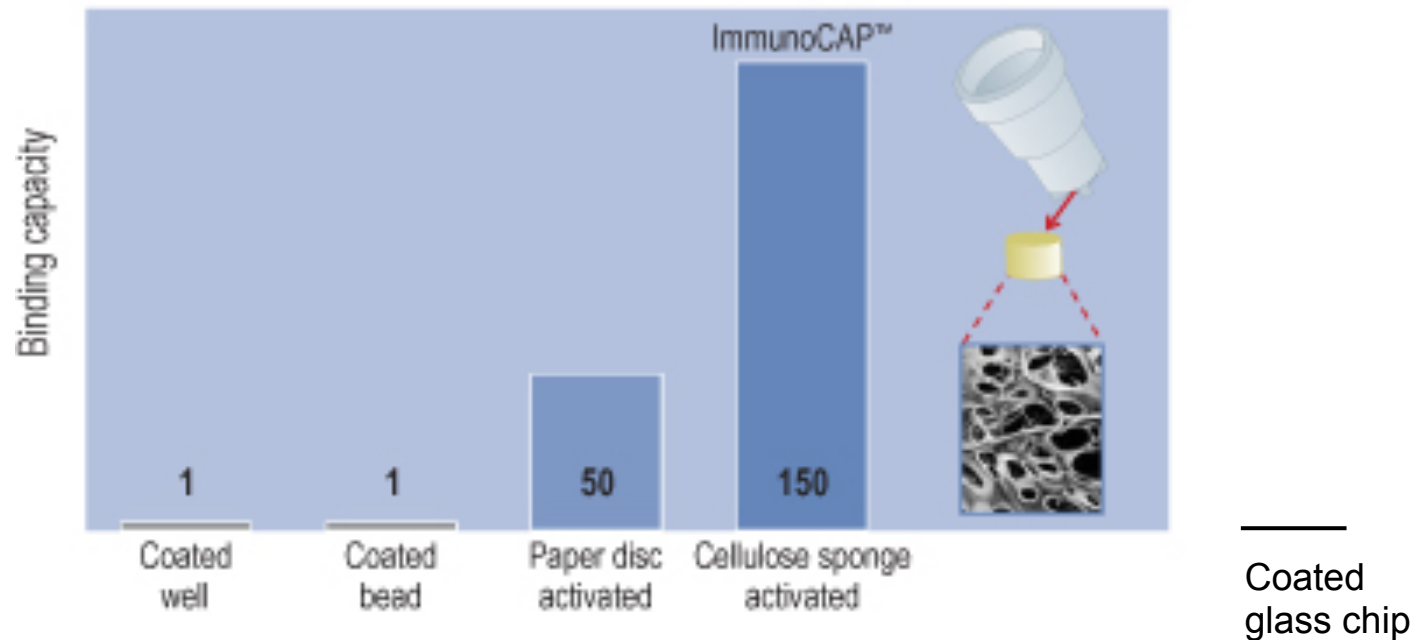
- **Birkenpollen: enthalten viele Allergene**
 - Bet v 1 (Hauptallergen;
v2 (=Profilin),
v4 (Ca-bindendes Protein) ...

- ➔ **Mögliche Konsequenzen:**
Erkennung von Kreuzreaktionen;
Indikationsstellung zur Desensibilisierung,...



Diagnostik

RAST - CAP



CAST

Cellular Antigen-Stimulation-Test

Ausschüttung von Sulfidoleukotrienen aus basophilen Leukozyten unter Allergenstimulation

Bei: Insektengift, Medikamenten, Nahrungsmitteln

Flow Cast

Messung der Expression von Oberflächen-Zellmarkern (CD63) nach Aktivierung

LTT

Lymphozytentransformationstest
(Proliferationstest)

Spättypreaktionen : Medikamente

Sensitivität 60%

Relativ teuer, technisch heikel

Soforttyp-Reaktion – Hauttest

Hauttest - Methode

Skin tests

Testing solutions were stored at +2 to +8°C when not in use. A testing grid was fixed on the volar forearm surface of the patient and the orientation of the grid marked on the patient's arm. Tests were placed 2 cm apart. Then, a small drop of each testing solution was placed in the centre of each grid square and the allergens applied in the same order for each test (single testing). For each allergen, a new lancet (ALK-Abelló; 3) was used which was then pressed against the skin in the centre of the allergen drop for at least 1 s without causing bleeding. Then, the testing grid was removed and any excess solution blotted with a tissue to avoid cross-contamination. Results were recorded after 15 min. The largest and perpendicular diameter of the wheal for each of the allergens was measured and the following value calculated: largest + perpendicular diameter/2. A test was regarded positive if the value calculated was ≥ 3 mm and controls showed adequate reactions. Values calculated for each of the 18 allergens tested were recorded in standardized data collection forms.

Hautteste (Kinder)

Allgemeines:

Standardisiert: Prickteste

Keine Scratchteste. Epikutanteste und Reibeteste auf spezielle Verordnung.
Bei Kindern ausser auf spezielle Verordnung keine i.c. Teste.

Allergenlösungen: möglichst native Allergenquellen:
Milch (Vollmilch); Hühnerei; Weizen; Roggen; Dinkel (aus didaktischen Gründen);
Erdnuss, Haselnuss (Achtung: gut getrennt aufbewahren!)

Das orale Allergiesyndrom ist eine klinische Diagnose; Testung mit Apfel, bringt in aller Regel nichts. IgE-vermittelte Reaktionen gegen Zitrusfrüchte sind eine Rarität, dementsprechend Testungen selten indiziert.

Hauttest - Allergene

Allergy 2009; 64: 1507–1515

© 2009 John Wiley & Sons A/S
DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02089.x

Original article

GA²LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe

Result: Among the 3034 patients involved, 1996 (68.2%) were sensitized to at least one allergen. Overall, eight allergens (grass pollen, *Dermatophagoides pteronyssinus*, birch pollen, cat dander, *Artemisia*, olive pollen, *Blatella* and *Alternaria*) allowed to identify more than 95% of sensitized subjects. However, differences were observed between countries, two allergens being sufficient for Switzerland (grass pollen and cat dander) as opposed to nine for France (grass pollen, *Dermatophagoides pteronyssinus*, olive pollen, cat dander, *Blatella*, cypress, dog dander, alder and [*Artemisia* or *Alternaria*]). According to country, up to 13 allergens were needed to identify all sensitized subjects.

Conclusion: Eight to ten allergens allowed the identification of the majority of sensitized subjects. For clinical care of individual patients, the whole battery of 18 allergens is needed to appropriately assess sensitization across Europe.

Hautteste (Kinder)

Säuglinge < 1 Jahr

Milch nativ Hühnereiweiss nativ Weizen nativ Soja
Milbenmischung d pter und d. far
Schimmelpilze (Mischung)
Blatella germanica (Küchenschabe)

1 bis 3 jährig:

Milch nativ Hühnereiweiss nativ Weizen nativ Soja
Katze ev. Hund
D. pter D farinae Blatella germanica (Küchenschabe)
Schimmelpilze Mischung
Gräser Birke

Hautteste (Kinder)

Über 3 jährig

Nahrungsmittel: nur bei spezifischer Fragestellung

Gräser Birke Erle Hasel Esche

Ambrosia Beifuss (Artemisia) Wegerich

D. pter D. farinae Blatella germanica (Küchenschabe)

Aspergillus (Innenraum) Penicillium (Innenraum)

Alternaria alternata (=A. tenuis) (Aussenraum) Cladosporium (Aussenraum)

Katze Pferd

Auf spezielle Verordnung, zB Patienten aus Süd- oder Osteuropa:

Pappel (populus) Buche Eiche Platane

Parietaria (Glaskraut; v.a. Mittelmeerraum) Zypresse (v.a. Mittelmeerraum)

Für Insektengiftallergiker:

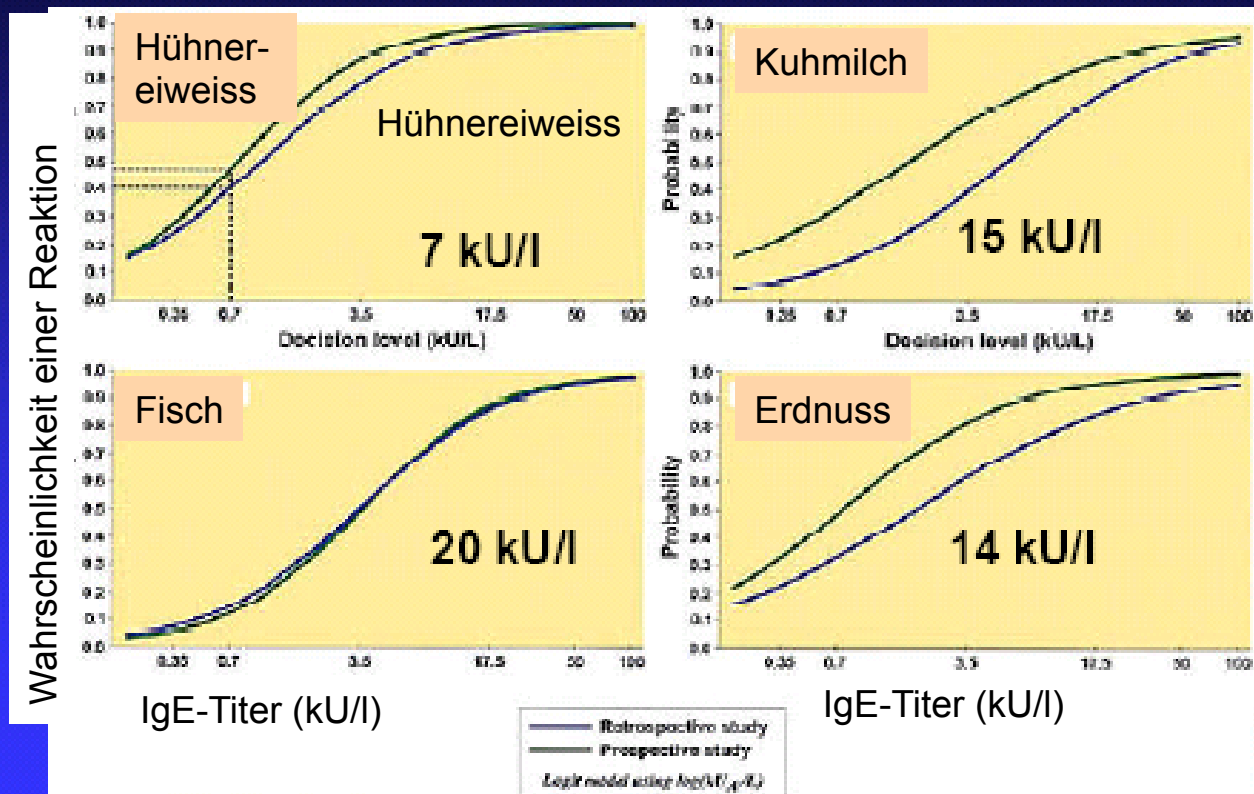
Immer Biene und Wespe testen

Schwellenwert, d.h. Prickteste mit ansteigender Konzentration des Allergens

Korrelation

Labor – klinische Relevanz ?

Die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Reaktion steigt mit dem IgE-Titer



Sampson J Allergy Clin Immunol 107: 891 (2001)

**Provokationstestungen:
Nachweis der klinischen Relevanz**

Provokationsteste

- Nasale Provokationstestung
- Systemische Provokationstestung
 - Fragestellung: Sofortreaktion – verzögerte Reaktion?
 - Gold Standard: doppelblind-placebokontrolliert
 - vorhergehend: Schleimhautprovokation (Lippen)

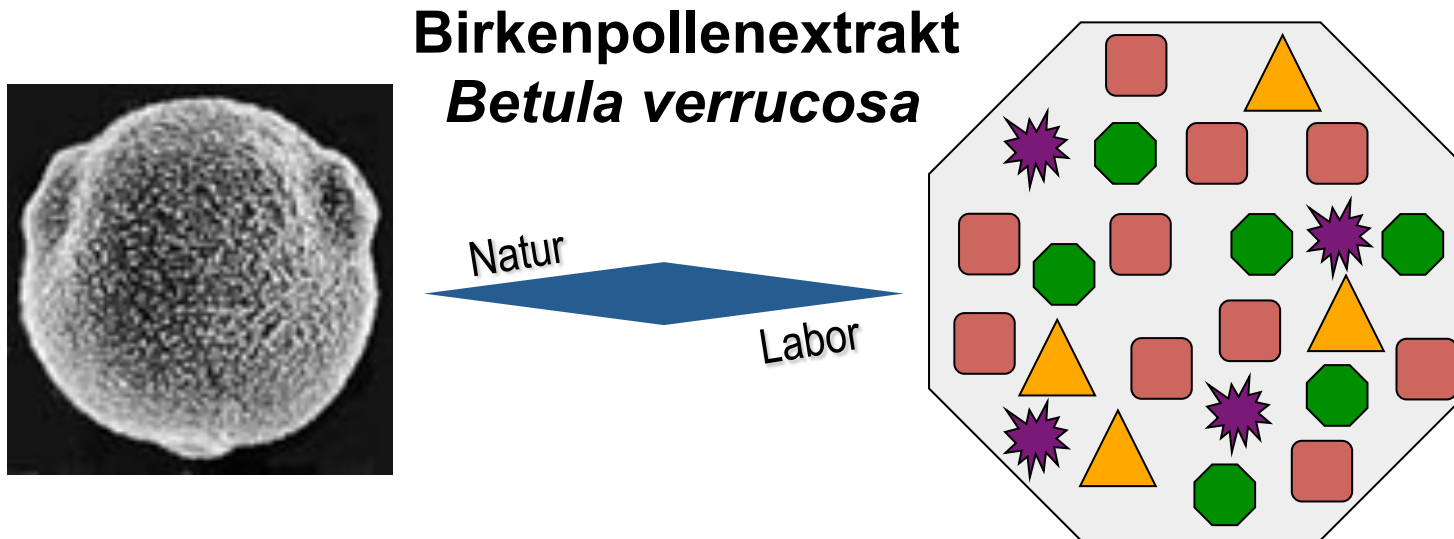
Konjunktivaler Provokationstest

Cave interferierende Allergenexposition

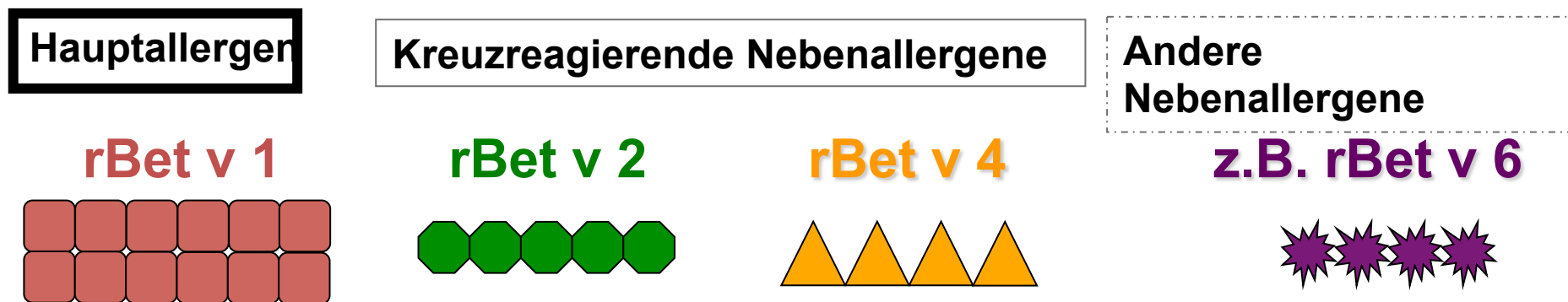
Spezialisiertes Zentrum

**Komponenten-basierte Diagnostik
(Component resolved diagnosis)**

Allergenquelle



Komponenten-basierte Diagnostik (CRD)



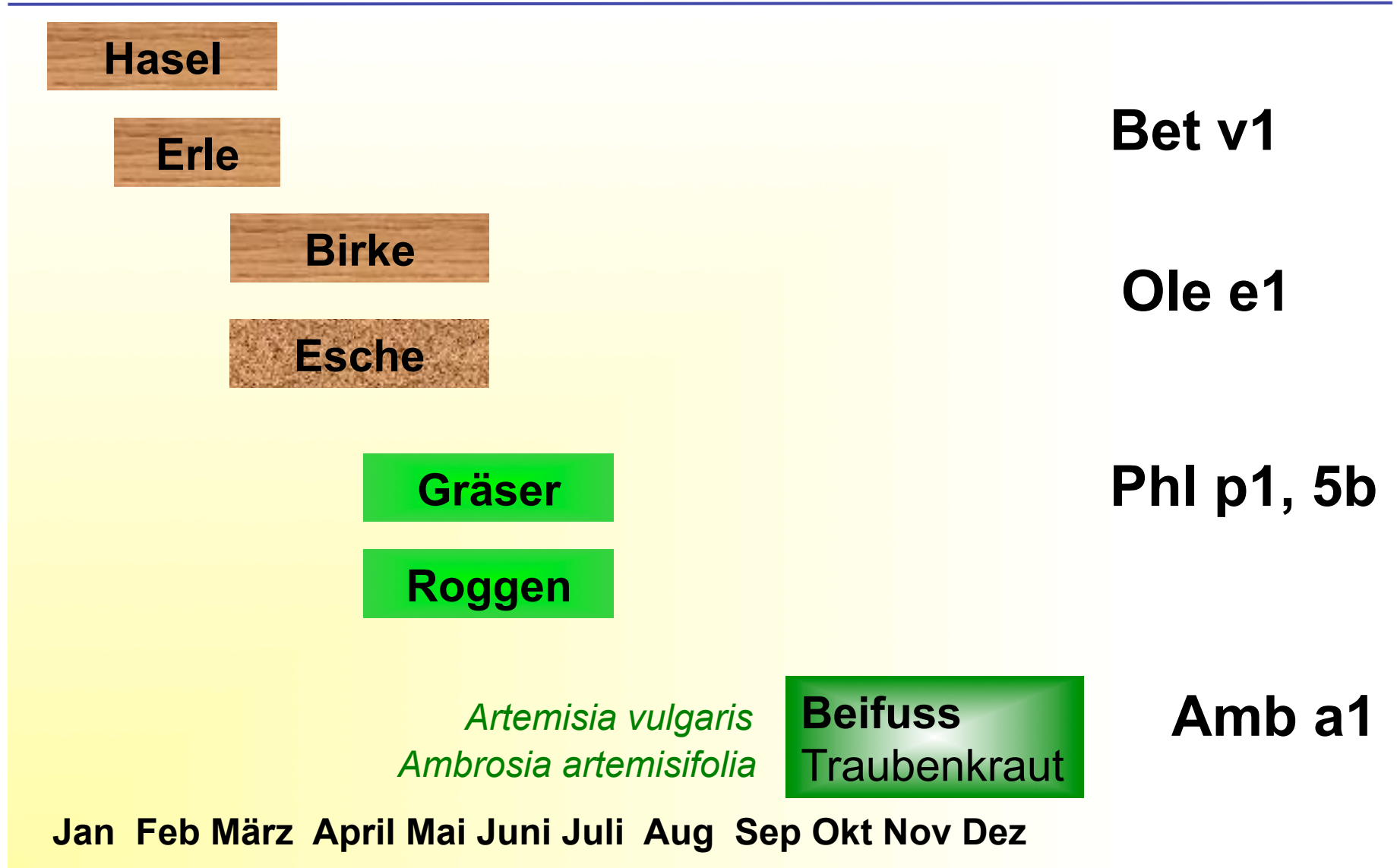
Allergen-Familien

- PR-10-Proteine (Bet v1-Homologe)
pathogenesis related protein family 10
- nicht-spezifische Lipidtransferproteine
(nsLTP)
- Profiline
- Speicherproteine
- kreuzreagierende
Kohlenhydratdeterminanten (CCDs)

PR10-Proteine (Bet v1-Homologe)

- hitzelabil
- v.a. im Fruchtfleisch
- gekocht / verarbeitet => oft ertragen
- oft assoziiert mit OAS
- v.a i Nordeuropa mit allergischen Reaktionen auf Obst und Gemüse assoziiert

Leitpollen Schweiz



PR-10-Proteine

Bet v1-Homologe; hitzelabil

Tabelle 1: Einige identifizierte PR-10-assoziierte Komponenten in pflanzlichen Nahrungsmitteln (siehe ausführliche Liste auf Seite 26/27).

[Familie] Nahrungsmittelallergen	PR-10-Protein (Bet v 1-Superfamilie)	[Familie] Nahrungsmittelallergen	PR-10-Protein (Bet v 1-Superfamilie)
<i>[Betulaceae]</i> Haselnuss	Cor a 1	<i>[Fabaceae]</i> Mungbohne	Vig r 1
<i>[Rosaceae]</i> Apfel	Mal d 1	Erdnuss	Ara h 8
Aprikose	Pru ar 1	Sojabohne	Gly m 4
Kirsche	Pru av 1; Pru c 1	<i>[Asparagaceae]</i> Spargel	Aspa o PR-Protein
Pfirsich	Pru p 1	<i>[Solanaceae]</i> Paprika	Cap a 17 kDa
Birne	Pyr c 1	Capsicum chinense	Cap ch 17 kDa
Himbeere	Rub i 1	Kartoffel	STH-2/STH-21
Erdbeere	Fra a 1	<i>[Anacardiaceae]</i> Mango	Man i 14 kDa
<i>[Apiaceae]</i> Karotte	Dau c 1	<i>[Cucurbitaceae]</i> Melone	Cuc m 3
Sellerie	Api g 1		
Petersilie	Pet c 1		

Lipid-transfer-assoziierte Proteine (LTP)

- hitze- und verdauungsresistent
- oft in der Schale von Obst und Gemüse
- OAS, aber häufig auch schwere systemische Reaktionen
- v.a. in Südeuropa mit Reaktionen gegen Obst und Gemüse assoziiert

Lipid-transfer-assoziierte Proteine (LTP)

hitze stabil

Tabelle 2: Einige identifizierte LTP-assoziierte Komponenten in pflanzlichen Nahrungsmitteln (siehe ausführliche Liste auf Seite 26/27).

<i>[Familie]</i> Nahrungsmittelallergen	LTP	<i>[Familie]</i> Nahrungsmittelallergen	LTP
<i>[Betulaceae]</i> Haselnuss	Cor a 8	<i>[Lamiaceae]</i> Raps	Bra n LTP
<i>[Rosaceae]</i> Mandel	Pru du LTP	<i>[Vitaceae]</i> Weintraube	Vit v 1
Apfel	Mal d 3	<i>[Asteraceae (Compositae)]</i> Kopfsalat	Lac s 1
Aprikose	Pru ar 3	Sonnenblume	Hel a 3
Kirsche	Pru av 3	<i>[Poaceae (Gramineae)]</i> Gerste	Hor v LTP
Pfirsich	Pru p 3	Mais	Zea m 14
Birne	Pyr c 3	Reis	Ory s LTP
Pflaume	Pru d 3	Dinkel	Tri s LTP
Himbeere	Rub i 3	Weizen	Tri a 14
Erdbeere	Fra a 3	<i>[Rutaceae]</i> Zitrusfrüchte	Cit s 3; Cit l 3; Cit r 3
<i>[Asparagaceae]</i> Spargel	Aspa o 1	<i>[Fabaceae]</i> Erdnuss	Ara h 9
<i>[Brassicaceae]</i> Kohl	Bra o 3	<i>[Solanaceae]</i> Tomate	Lyc e 3
Speiserübe	Bra r LTP	<i>[Juglandaceae]</i> Walnuss	Jug r 3
<i>[Apiaceae]</i> Karotte	Dau c LTP		
Petersilie	Pet c LTP		
<i>[Euphorbiaceae]</i> Rizinussamen	Ric c LTP		

Profilin-assoziierte Allergen

- Birke: Bet v2
- Gräser: Phl p12

- starke Homologien unter verschiedenen Pflanzen
⇒ „Polysensibilisierung“

- klin. Symptome selten, aber möglich (auch schwer;
Zitrusfrüchte, Melone, Banane, Tomate)

Profilin-assoziierte Allergien

Tabelle 3: Einige identifizierte Profilin-assoziierte Komponenten in pflanzlichen Nahrungsmitteln (siehe ausführliche Liste auf Seite 26/27).

[Familie] Nahrungsmittelallergen	Profilin	[Familie] Nahrungsmittelallergen	Profilin
[Betulaceae] Haselnuss	Cor a 2	[Sapindaceae] Litschi	Lit c 1
[Rosaceae] Mandel	Pru du 4	[Anacardiaceae] Mango	Man i 3
Apfel	Mal d 4	[Cucurbitaceae] Melone	Cuc m 2
Kirsche	Pru av 4	Wassermelone	Cit la-Profilin
Pfirsich	Pru p 4	[Rutaceae] Zitrusfrüchte	Cit s 2
Birne	Pyr c 4	[Fabaceae] Gartenerbse	Pis s-Profilin
Pflaume	Pru d-Profilin	Erdnuss	Ara h 5
Erdbeere	Fra a 4	Sojabohne	Gly m 3
[Asparagaceae] Spargel	Aspa o-Profilin	[Bromeliaceae] Ananas	Ana c 1
[Musaceae] Banane	Mus xp 1	[Juglandaceae] Walnuss	Jug r-Profilin
[Poaceae (Gramineae)] Gerste	Hor v 12	[Lamiaceae] Raps	Bra n-Profilin
Reis	Ory s 12	[Brassicaceae] Senf	Vig r-Profilin
Weizen	Tri a 12	[Pedaliaceae] Sesam	Ses i-Profilin
[Solanaceae] Paprika	Cap a 2	[Asteraceae (Compositae)] Sonnenblume	Hel a 2
Kartoffel	Sola t-Profilin		
Tomate	Lyc e 1		
[Apiaceae] Karotte	Dau c 4		
Sellerie	Api g 4		
Petersilie	Pet c 2		

Speicherprotein-assoziierte Allergien

- hitze- und verdauungsstabil
- v.a. in Nüssen, Samen, Kernen
- Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen Nüssen häufig
- Reaktion auch auf gekochte Allergene
- wichtiger Marker für potentiell schwere Reaktionen

Speicherprotein-assoziierte Allergien

Tabelle 4: Einige identifizierte Speicherprotein-assoziierte Komponenten in pflanzlichen Nahrungsmitteln (siehe ausführliche Liste auf Seite 26/27).

[Familie] Nahrungsmittel- allergen	Speicherprotein			[Familie] Nahrungsmittel- allergen	Speicherprotein		
	2S-Albumin	Vicilin- artiges Protein 7S-Globulin	Legumin- artiges Protein 11S-Globulin		2S-Albumin	Vicilin- artiges Protein 7S-Globulin	Legumin- artiges Protein 11S-Globulin
[Betulaceae] Haselnuss		Cor a 11	Cor a 9	[Pedaliaceae] Sesam	Ses i 1, 2	Ses i 3	Ses i 6, 7
[Rosaceae] Mandel	Pru du 2S- Albumin		Pru du- Amandin	[Asteraceae (Compositae)] Sonnenblume	Hel a 2S- Albumin		
[Lecythidaceae] Paranuss	Ber e 1		Ber e 2	[Brassicaceae] Senf	Sin a 1; Bra j 1		Sin a 2
[Anacardiaceae] Cashewnuss	Ana o 3	Ana o 1	Ana o 2	Speiserübe	Bra r 1		
Pistazie	Pis v 1	Pis v 3	Pis v 2, 5	[Juglandaceae] Pekannuss	Car i 1		
[Euphorbiaceae] Rizinussamen	Ric c 1, 3		Ric c 2	Walnuss	Jug n 1/Jug r 1	Jug n 2/Jug r 2	Jug r 4
[Fabaceae] Kichererbse	Cic a 2S- Albumin			[Lamiaceae] Raps	Bra n 1		
Gartenerbse		Pis s 1, 2		[Polygonaceae] Buchweizen	Fag e 10/16 kDa	Fag e 19 kDa	Fag e 1
Linse		Len c 1					
Lupine		Lup a-Vicilin	Lup a 11S- Globulin				
Erdnuss	Ara h 2, 6	Ara h 1	Ara h 3, 4				
Sojabohne	Gly m 2S- Albumin	Gly m Bd 28k/60k	Gly m-Glycinin G1, G2, G4				

CRD bei Pollinose am USZ Zürich

Retrospektive Studie bei 689 Patienten
mit manifester Pollinose (Birken- und Gräserpollen)
und SIT seit 2 Jahren

Mittleres Alter: 24.6 J (Range 7-72J)

M: W = 43% : 57%

SIT: Allergovit 36% NH-Depot/ALK-Abello/Phostal 64%

Befragung: Besserung in %

Gruppe I: < 30% II: 30 – 50% III 50-75% IV 80-100%

Bestimmung: Spez IgE mittels ImmunoCAP

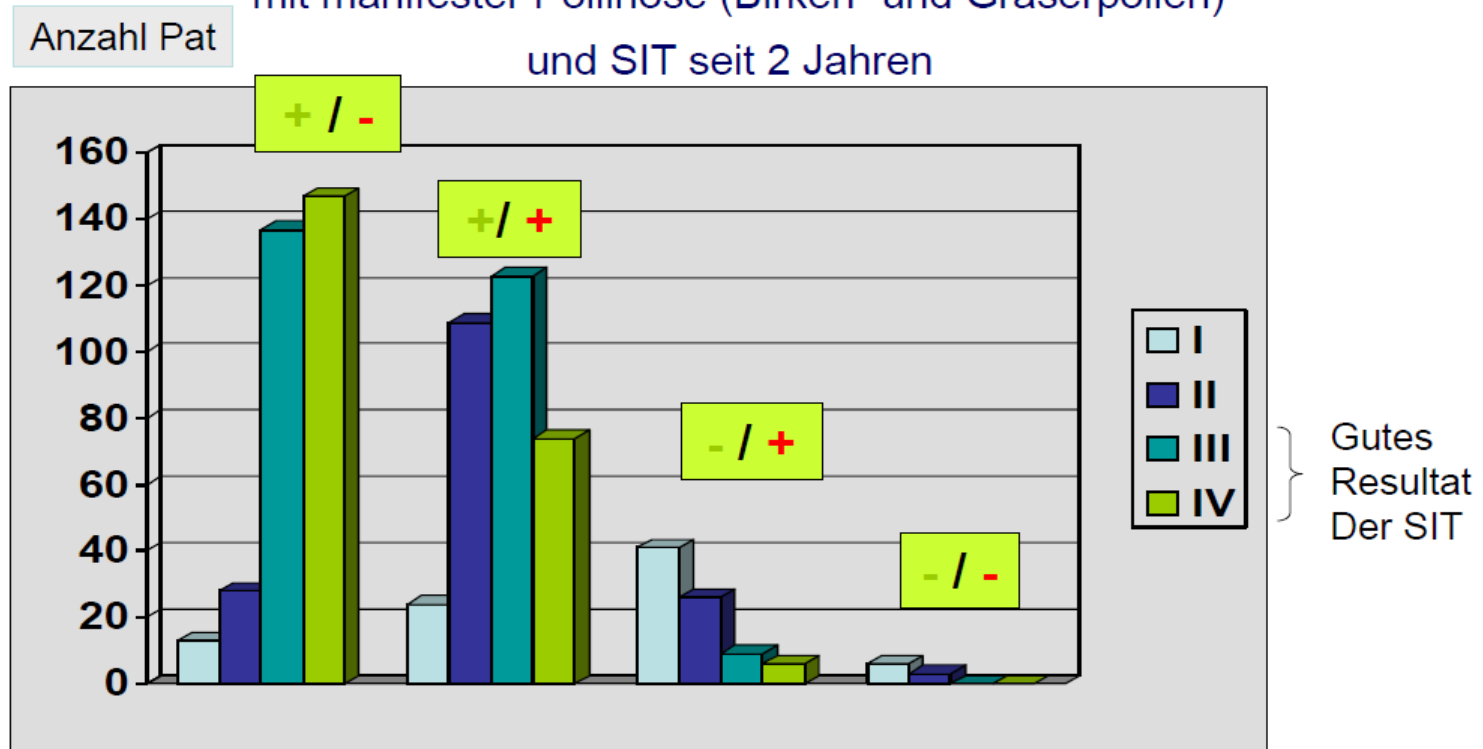
Phl p1 / Phl p 5 / Phl p 7 / Phl p 12 und/oder

Bet v 1 / Bet v 2 Bet v 4

Bruckert B , Harr Th, Schmid-Grendelmeier-P
In prep

CRD bei Pollinose am USZ Zürich

Retrospektive Studie bei 689 Patienten
mit manifester Pollinose (Birken- und Gräserpollen)
und SIT seit 2 Jahren



rPhl p 1 / rPhl p 5 / rPhl p 7 / rPhl p 12
Bet v 1 / Bet v 2 / Bet v 4