

THE XPLORER

EDITION #7

MYTHEN UND FAKTEN ZUM IgE-MULTIPLEXING

Mehr auf Seite 4

MULTIPLEX-TESTS IN DER MODERNEN KLINISCHEN PRAXIS

Mit Prof. Dr. Peter Schmid-Grendelmeier

Mehr auf Seite 22

DER DIREKTE WEG
ZUR KLARHEIT

madx.com

MADX
MACRO ARRAY DIAGNOSTICS

Inhalt

VORWORT	3
Editorial	3
HOT TOPIC	4
Mythen und Fakten zum IgE-Multiplexing	4
LITERATURREZENSIONEN	6
Die Rolle von Multiplex-IgE-Tests in der Allergiediagnostik	6
<i>Multiplex-IgE-Tests in der Erstliniendiagnostik</i>	7
Nicht so einfach: Wenn der erste Eindruck trügt	9
<i>FALL NR. 1</i>	9
<i>FALL NR. 2</i>	11
Das Allergie-Puzzle entschlüsseln	12
<i>RAVEN²: Ein praktisches Beispiel</i>	13
<i>Bessere Behandlungsergebnisse</i>	14
Extrakte und molekulare Allergene auf einem Chip – Konkurrenz oder Koexistenz ...	16
Ist ALEX zu europäisch?	18
<i>Woher kommt die Wahrnehmung des Eurozentrismus?</i>	18
<i>Implikationen für die klinische Praxis</i>	19
INTERVIEWS	21
Multiplex-Tests in der modernen klinischen Praxis	22
Next-Gen-Allergietestung im Laboralltag	25
APPENDIX	28
Referenzen	28
IMPRESSUM	31
Urheberrecht	31

Im Interesse der Lesefreundlichkeit wurde auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.



EDITORIAL



LIEBE LESER,

willkommen zu einer neuen Ausgabe von THE XPLORER mit der Glückszahl sieben. Nach der Sonderausgabe des letzten Jahres, die der neuesten Version unseres Allergietests – ALEX³ – gewidmet war, hielten wir es für an der Zeit, die vielen Missverständnisse rund um das Multiplex-Testverfahren anzusprechen.

IgE-Multiplex-Tests werden oft als „letzter Ausweg“ angesehen, wenn andere Diagnosemethoden versagen – aber ist das gerechtfertigt? Wir bei MADx sind fest davon überzeugt, dass dies nicht der Fall ist. Es ist Teil unserer täglichen Arbeit, diese Wahrnehmung infrage zu stellen. Im ersten Teil dieser Ausgabe beleuchten wir die gängigsten Mythen rund um das IgE-Multiplex-Testverfahren, von Bedenken hinsichtlich einer „Datenflut“ bis hin zu der Kostenfrage, und zeigen auf, wie ALEX³ Allergologen dabei unterstützt, unvollständige Diagnosen hinter sich zu lassen und zu einem präzisen, patientenzentrierten Allergiemanagement überzugehen.

Darüber hinaus haben wir mit zwei herausragenden Experten aus unterschiedlichen Teilen der Welt gesprochen, um wertvolle Einblicke in die klinische und labortechnische Praxis beim Einsatz molekularer Multiplex-Tests zu gewinnen.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß mit dieser Ausgabe von THE XPLORER!

Christian Harwanegg
CEO Macro Array Diagnostics



Mythen und Fakten zum IgE-Multiplexing

von Dr. Christian Lupinek,
Mag. Peter Forstenlechner

Bei der weltweiten Einführung des ALEX³-Tests – derzeit in mehr als 90 Ländern – stößt unser Team aus Produktmanagern und Spezialisten immer wieder auf die gleichen Bedenken gegenüber dem IgE-Multiplexing im Allgemeinen und den ALEX-Test im Besonderen.

KOMPLEXITÄT DES BERICHTS

Am häufigsten wird die Auffassung geäußert, der Testbericht sei zu komplex. Zugegebenermaßen ist ein IgE-Multiplex-Test, der 300 Datenpunkte pro Patient liefert, ein komplexes Diagnosewerkzeug. In den Händen eines gut ausgebildeten Spezialisten trägt die hohe Detailgenauigkeit des ALEX³-Tests jedoch dazu bei, die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen und den Arbeitsablauf zu beschleunigen, wie zahlreiche Fallberichte zeigen. Als Analogie: Welcher Radiologe würde MRT-Technologie wegen ihrer Komplexität ablehnen? In keinem Bereich der Medizin wird es als Nachteil angesehen, mehr über den Patienten zu wissen. Es ist jedoch sicherlich entscheidend zu wissen, was mit diesen Informationen zu tun ist.

VORWÜRFE DER REDUNDANZ

Ein weiterer häufiger Einwand lautet, dass das ALEX³-Allergenpanel weitgehend redundant sei. Auch hier liegt eine besondere Stärke des ALEX³-Tests in

der breiten Abdeckung spezifischer Markerallergene aus unterschiedlichen und komplexen Allergenquellen sowie von Allergenfamilien mit geringem Kreuzreaktivitätsgrad (z. B. nsLTPs, Speicherproteine). Dies ist ein Eckpfeiler der hohen Sensitivität von ALEX³. Würde man beispielsweise Der p 23 als einen der drei spezifischen Hausstaubmilbenmarker (Der p 1, 2 und 23) weglassen, könnte dies bei etwa 10 % der gegen Milben sensibilisierten Patienten zu falsch negativen Ergebnissen führen^[1].

INTERPRETATION KOMPLEXER FÄLLE

Um das dritte häufig geäußerte Argument zu untermauern – dass die Auswertung des Befundberichts zu viel Zeit in Anspruch nehme –, verweisen Allergologen häufig auf Patienten mit sehr umfangreichen und komplexen Sensibilisierungsprofilen. Solche komplexen Fälle erfordern mehr Zeit für die Auswertung des Laborberichts. Dies ist jedoch weit-

gehend unabhängig vom verwendeten Testsystem. Ein wesentlicher Vorteil eines Multiplex-Setups gegenüber Singleplex-Systemen besteht darin, dass nur eine Runde von IgE-Tests erforderlich ist, was die diagnostische Abklärung beschleunigt. Bemerkenswert ist, dass die Tatsache, dass ALEX³ 300 Allergene und Extrakte enthält, nicht bedeutet, dass die meisten Patienten auf viele davon positiv testen. Die meisten Testergebnisse zeigen klar definierte Reaktivitätsmuster, die sich auf nur wenige Allergenfamilien beschränken.

POTENZIELL UNNÖTIGE THERAPEUTISCHE MASSNAHMEN

Der vierte Einwand gegen das IgE-Multiplexing besteht darin, dass die Ergebnisse automatisch zu unnötigen Ernährungseinschränkungen führen würden. Wie bei jedem sIgE-Test ist der ALEX³-Testbericht nicht gleichbedeutend mit einer Allergiediagnose. Werden bestätigte allergische

Sensibilisierungen nicht angemessen auf ihre klinische Relevanz hin beurteilt und dem Patienten entsprechend erläutert, können falsche Maßnahmen ergriffen werden. Daher muss die Interpretation der Ergebnisse von Multiplex-sIgE-Tests im Kontext einer detaillierten Anamnese erfolgen. Leitlinien nationaler und internationaler Allergologiegesellschaften bieten klare Anleitungen zum Umgang mit klinisch asymptomatischen IgE-Sensibilisierungen [2]. Um die diagnostische Spezifität des ALEX-Systems weiter zu erhöhen, werden CCD-spezifische IgE-Antikörper standardmäßig blockiert – ein einzigartiges Merkmal des ALEX-Tests. Somit werden solche klinisch irrelevanten Sensibilisierungen ausgeschlossen, während bei weit verbreiteten Singleplex-Systemen die CCD-Falle (d. h. die Erzeugung klinisch irrelevanter Ergebnisse) aufgrund ihrer Allergenpräparation und/oder Festphase (z. B. Cellulose) nicht vermieden werden kann [3].

WIRTSCHAFTLICHE ASPEKTE

Das fünfte Argument gegen Multiplex-IgE-Tests ist natürlich ihr Preis. Es liegt auf der Hand, dass ein Test, der 300 Parameter anstelle von nur einem misst, kostspieliger ist. Betrachtet man jedoch die gesamte Abfolge vom ersten Besuch des Patienten bis zum Abschluss der Behandlung, sieht die Gesamtbilanz anders aus. In mehreren Studien [4] wurde gezeigt, dass die erhöhte Spezifität und die verbesserte Differentialdiagnostik durch die molekulare Allergologie dazu führen, dass unnötige oder sogar falsche AIT-Verschreibungen vermieden werden.

Daher ist es irreführend, die höheren Kosten von Diagnosetools, die hochauflösende Ergebnisse liefern, isoliert vom gesamten diagnostischen und therapeutischen Verfahren zu diskutieren.

BEDENKEN HINSICHTLICH DER SENSITIVITÄT

Ein weiterer Einwand lautet, dass ALEX weniger sensitiv sei. Klinische Studien haben allerdings gezeigt, dass ALEX hinsichtlich seiner Sensitivität, beispielsweise in Bezug auf Hausstaubmilben, mit Singleplex-Tests vergleichbar ist [5]. Eine ähnliche Situation wurde für viele andere wichtige Atemwegsallergene beschrieben [6]. Beide Studien zeigten, dass eine möglicherweise geringere analytische Sensitivität für die meisten Patienten klinisch vernachlässigbar ist.

Multiplexing dient dazu, die Breite und Entwicklung des „IgEoms“ zu verfolgen. Beispielsweise ist in pädiatrischen Populationen die Verfolgung der „Epitopausbreitung“ (die Ausweitung der IgE-Reaktion auf weitere Komponenten desselben Allergens) ein aussagekräftiger Prädiktor für eine persistierende im Gegensatz zu einer vorübergehenden Allergie [7].

ZWEIFEL AM sIgE/tIgE-VERHÄLTNIS

Schließlich sind einige der Ansicht, dass Multiplex-Ergebnisse nicht „quantitativ“ genug sind, um die spezifische IgE-Aktivität (d. h. das sIgE/tIgE-Verhältnis) zu berechnen. ALEX³ quantifiziert jedoch tIgE zwischen 2 und 1000 kU/L sowie sIgE gegenüber einem breiten Spektrum

klinisch relevanter Allergenmoleküle und ermöglicht so die Berechnung der spezifischen IgE-Aktivität in einem Schritt [8]. Dies kann besonders bei „Low-IgE-Produzenten“ nützlich sein, bei denen das Verhältnis von spezifischem IgE zu Gesamt-IgE für die Bestätigung einer Allergie oft klinisch relevanter ist als der absolute sIgE-Spiegel allein [9].

FAZIT

Die aufgeführten Argumente zeigen deutlich, dass ALEX³ ein wirksames Mittel zur Beurteilung des breiten Spektrums der individuellen IgE-Sensibilisierungen eines Patienten ist. Durch die Integration quantitativer Messungen und CCD-Inhibitoren zur Blockierung klinisch irrelevanter Ergebnisse bietet ALEX³ eine diagnostische Genauigkeit, die Singleplex-Methoden nicht erreichen können. ALEX³ ermöglicht es Fachärzten, über allgemeine Diagnosen hinaus zu einem präzisen, patientenorientierten Allergiemanagement zu gelangen, das die diagnostische Abklärung allergischer Erkrankungen revolutioniert.





Die Rolle von Multiplex-IgE-Tests in der Allergiediagnostik

von Constantine Konstantoulas, PhD

EINLEITUNG

Allergische Erkrankungen, darunter Nahrungsmittelallergien, Atemwegsallergien, Insektengiftallergien und Überempfindlichkeiten auf Arzneimittel, stellen weltweit eine erhebliche und wachsende gesundheitliche Belastung dar [10] [11] [12]. Eine genaue Diagnose ist grundlegend für eine wirksame Behandlung und dient als Basis für die Allergenvermeidung, die Auswahl der

Immuntherapie, die Risikostratifizierung und die Patientenaufklärung [13] [14] [15] [16] [17] [18]. Labordiagnostik ergänzt die klinische Beurteilung durch den Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung, doch der optimale Einsatz dieser Instrumente im diagnostischen Prozess ist nach wie vor umstritten [19] [20].

Herkömmliche Diagnosealgorithmen priorisieren in der Regel gezielte Test-

strategien auf der Grundlage von Verdachtsallergenen, die aus der Anamnese abgeleitet werden [2] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [21]. In der Praxis sind allergologische Befunde jedoch häufig komplex und gehen mit Polysensibilisierung, Kreuzreaktivität sowie unvollständigen oder unklaren Expositionsanamnesen einher [20] [22] [23] [24].

Multiplex-IgE-Tests bieten eine umfassende Beurteilung von Sensibilisierungs-

mustern und haben das Potenzial, so manche Schwächen traditioneller Ansätze auszugleichen [1] [20] [25] [26] [27]. Dieser Artikel beschäftigt sich mit der Integration von Multiplex-IgE-Tests in die allergologische Diagnostikkaskade und bewertet die Evidenz, die für ihren Einsatz als diagnostisches Instrument erster Wahl spricht.

DIE KLASSISCHE DIAGNOSTIKKASKADE IN DER ALLERGOLOGIE

Der traditionelle allergologische Diagnostikpfad beginnt mit einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, gefolgt von Ersttests wie Hautpricktests (SPT) und/oder Singleplex-Assays für Serum-IgE [2] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [21].

Diese Tests zielen in der Regel auf eine begrenzte Anzahl vermuteter Allergene ab. Sind die Ergebnisse nicht eindeutig, stehen sie im Widerspruch zu den klinischen Symptomen oder liefern sie keine ausreichende Grundlage für die weitere Behandlung, können die Folgeuntersuchungen erweiterte IgE-Tests, molekulare Diagnostik (CRD), orale Nahrungsmittelprovokationstests, Insektenstich-Provokationstests oder funktionelle Assays wie Basophilen-Aktivierungstests umfassen [18] [20] [28] [29].

Bei diesem schrittweisen Ansatz hängt die diagnostische Genauigkeit stark von der Fähigkeit des Klinikers ab, relevante Allergene vorab auszuwählen; sequenzielle Tests können die Zeit bis zur Diagnose, die Inanspruchnahme von Gesund-

heitsleistungen und die Belastung für den Patienten erhöhen [19] [23] [30].

GRUNDLAGEN DER MULTIPLEX-IgE-TESTUNG

Multiplex-IgE-Assays sind In-vitro-Tests, mit denen sich IgE-Antikörper gegen mehrere Allergenextrakte und molekulare Allergene anhand einer einzigen Serumprobe gleichzeitig messen lassen, wobei oft nur eine minimale Blutmenge erforderlich ist [1] [20] [25] [26] [27]. Viele moderne Multiplex-Systeme verfügen über eine molekulare Diagnostik, die es ermöglicht, zwischen einer echten Sensibilisierung gegenüber primären Allergenen und einer Sensibilisierung aufgrund kreuzreaktiver Proteine oder Kohlenhydratdeterminanten zu unterscheiden. Die Möglichkeit, in einem einzigen analytischen Schritt ein umfassendes Sensibilisierungsprofil zu erstellen, stellt einen Paradigmenwechsel von sequenziellen, hypothesengesteuerten Tests hin zu einer globaleren und datenreicheren Diagnosestrategie dar [27] [31] [32].

AKTUELLE KLINISCHE ANWENDUNGEN

Multiplex-IgE-Tests werden zunehmend als Zweitlinientest oder ergänzendes Instrument bei Patienten mit unklarer Diagnose, atypischer Anamnese oder umfangreichen Sensibilisierungsmustern eingesetzt. Sie werden auch vor einer Allergenimmuntherapie eingesetzt, um die Allergenauswahl zu verfeinern und unnötige oder unwirksame Behandlungen zu vermeiden. Bei Nahrungsmittel- und Insektengiftallergien tragen Multi-

plex-Tests zur Risikostratifizierung bei, indem sie eine Sensibilisierung gegenüber molekularen Allergenen identifizieren, die mit schweren oder systemischen Reaktionen assoziiert sind [27] [33] [34].

Trotz dieser Anwendungsmöglichkeiten kann die Beschränkung von Multiplex-Tests auf spätere Phasen der Diagnostikkaskade deren klinischen Wert einschränken und die Ineffizienzen traditioneller schrittweiser Ansätze aufrechterhalten.

MULTIPLEX-IgE-TESTS IN DER ERSTLINIEN-DIAGNOSTIK

VERRINGERRUNG DIAGNOSTISCHER VORANNAHMEN

Gezielte Erstlinientests setzen eine genaue Identifizierung der ursächlichen Allergene allein auf der Grundlage der Anamnese voraus. In der Praxis ist diese Annahme häufig unzutreffend. Multiplex-IgE-Tests minimieren die Verzerrung vor dem Test, indem sie einen unvoreingenommenen Überblick über Sensibilisierungsmuster bieten, was insbesondere bei Patienten mit unspezifischen Symptomen, mehreren vermuteten Auslösern oder begrenzten Expositionsanamnesen von großem Wert ist [20] [30] [35].

FRÜHERKENNUNG VON POLYSENSIBILISIERUNG UND KREUZREAKTIVITÄT

Polysensibilisierung tritt bei atopischen Personen häufig auf und ist mit einer erhöhten Schwere und Komplexität der

Erkrankung verbunden. Multiplex-Tests ermöglichen die frühzeitige Erkennung multipler Sensibilisierungen und kreuzreaktiver Profile, was eine genauere Interpretation positiver IgE-Ergebnisse erleichtert und das Risiko einer Überdiagnose aufgrund isolierter Befunde verringert [20] [30] [35].

DIAGNOSTISCHE EFFIZIENZ UND OPTIMIERTE VERSORGUNGSPFADE

Durch die Bündelung mehrerer potenzieller Tests in einer einzigen Untersuchung können Multiplex-IgE-Tests den diagnostischen Prozess verkürzen und die Notwendigkeit wiederholter Klinikbesuche sowie aufeinanderfolgender Laboranforderungen verringern. Dieser Ansatz hat das Potenzial, die Patientenerfahrung zu verbessern und die Ressourcennutzung innerhalb der Gesundheitssysteme zu optimieren [20] [33] [35] [36].

FRÜHER ZUGANG ZU MOLEKULAREN INFORMATIONEN

Multiplex-Tests, die molekulare Komponenten einbeziehen, liefern bereits in einem frühen Stadium des Diagnoseprozesses klinisch verwertbare Daten. Bei Nahrungsmittelallergien liefern Erkenntnisse über stabile Speicherproteine im Vergleich zu labilen, kreuzreaktiven Komponenten wichtige Informationen für die Risikobewertung und die Entscheidung über Provokationstests. Bei Insektengiftallergien können Daten auf Komponentenebene eine Unterscheidung zwischen primärer Sensibilisierung und Kreuz-

reaktivität ermöglichen, was sich unmittelbar auf die Wahl der Immuntherapie auswirkt [18] [20] [35].

EIGNUNG FÜR SPEZIELLE BEVÖLKERUNGSGRUPPEN

Multiplex-IgE-Tests bieten Vorteile bei Populationen, bei denen Hauttests kontraindiziert oder nicht praktikabel sind, darunter Kleinkinder, Patienten mit großflächigen Ekzemen, Personen, die Antihistaminika erhalten, und solche mit einer Vorgeschichte schwerer Anaphylaxie. Der standardisierte Charakter der Labortests und der geringe Probenbedarf untermauern zudem ihre Rolle als erste diagnostische Untersuchung [20] [33] [35].

ANPASSUNG AN DIE PRÄZISIONSMEDIZIN

Die moderne Allergiebehandlung legt zunehmend Wert auf Präzisionsmedizin und integriert detaillierte immunologische Daten, um eine individualisierte Behandlung zu ermöglichen. Multiplex-IgE-Tests stehen im Einklang mit diesem Ansatz, indem sie bereits früh im diagnostischen Prozess hochauflösende Sensibilisierungsprofile liefern und so maßgeschneiderte und evidenzbasierte klinische Entscheidungen ermöglichen [20] [33] [35].

KLINISCHE UND WIRTSCHAFTLICHE ÜBERLEGUNGEN

Obwohl Multiplex-IgE-Tests im Vergleich zu Singleplex-Assays mit höheren Vorlaufkosten verbunden sein können, sollte die Kosteneffizienz im Hinblick auf

die Gesamtkosten der Diagnostik, die Vermeidung von Folgeuntersuchungen und die Auswirkungen auf die klinischen Ergebnisse bewertet werden. Bei strategischem Einsatz als Erstuntersuchung können Multiplex-Tests die kumulativen Kosten senken, indem sie vermeidbare Tests, Fehldiagnosen und unangemessene Behandlungen verhindern [33] [37].

Die Interpretation von Multiplex-Ergebnissen erfordert entsprechende klinische Fachkenntnisse, da eine Sensibilisierung nicht gleichbedeutend mit einer klinischen Allergie ist. Die Einbeziehung der Anamnese und die Schulung des medizinischen Fachpersonals sind unerlässlich, um die diagnostische Genauigkeit und den klinischen Nutzen zu maximieren [20] [35].

FAZIT

Multiplex-IgE-Tests stellen einen bedeutenden Fortschritt in der Allergiediagnostik dar und bieten umfassende und klinisch aussagekräftige Einblicke in die allergische Sensibilisierung. Obwohl sie traditionell als Zweitlinien-Instrument positioniert sind, gibt es gute Gründe für ihren Einsatz als Erstlinien-Laboruntersuchung bei ausgewählten Patientengruppen. Die Einführung einer „Multiplex-First“-Strategie hat das Potenzial, diagnostische Unsicherheiten zu verringern, Versorgungswege zu optimieren und Ansätze der Präzisionsmedizin im Allergiemanagement zu unterstützen.

Nicht so einfach: Wenn der erste Eindruck trügt

von Julia Sinner, MSc



Auf den ersten Blick kann die Krankengeschichte eines Patienten überschaubar erscheinen, was den behandelnden Arzt dazu veranlasst, die Tests auf einige wenige vermutete Allergene zu beschränken. Diese beiden Fälle veranschaulichen, warum eine „Multiplex-First“-Strategie einen entscheidenden Unterschied macht: Indem der ALEX-Test versteckte Sensibilisierungen aufdeckt, die bei Standardtests möglicherweise übersehen werden, gewährleistet er bereits anhand der allerersten Blutprobe ein umfassendes Diagnosebild und verbessert letztlich die Behandlungsergebnisse für den Patienten.

FALL NR. 1

KLINISCHE VORGESCHICHTE

Der Patient ist ein 39-jähriger Mann, der in den Niederlanden lebt. Seit Jahren litt er unter den klassischen Symptomen einer Rhinokonjunktivitis, die in den Frühlings- und Sommermonaten ihren Höhepunkt erreichten. Seine Anamnese deutete auf eine saisonale Pollenallergie hin, ein recht häufiges Krankheitsbild, das normalerweise einen unkomplizierten Diagnostikverlauf nahelegt. Um die Auslöser zu bestätigen, wurde ein standardmäßiger Hautpricktest (SPT) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine breite Sensibilisierung:

- Bäume: Birke, Hasel, Erle
- Gräser/Unkräuter: Lieschgras, Brennnessel, Spitzwegerich, Ragweed, Beifuß
- Ganzjährige Auslöser: Hausstaubmilben

Allergen	Reaktion	Allergen	Reaktion
Histamin	+	Erle	+
Kontrolle	-	Birke	+
Hausstaubmilben	+	Hasel	+
Lieschgras	+	Pferde	-
Weidelgras	-	Katze	-
Roggen	-	Hund	-
Brennnessel	+	Kaninchen	-
Spitzwegerich	+	Alternaria alternata	-
Ragweed	+	Aspergillus fumigatus	-
Beifuß	+	Cladosporium herbarum	-

Tabelle 1: Ergebnisse des SPT (Fall Nr. 1).

Aufgrund dieser Ergebnisse schien das klinische Bild eindeutig zu sein. Bei dem Patienten wurde eine kombinierte Gras- und Baumpollenallergie diagnostiziert.

DAS KLINISCHE RÄTSEL

Nach der Diagnose begann der Patient mit einer subkutanen Immuntherapie (SCIT) unter Verwendung einer Baummischung (Birke, Hasel, Erle) und einer 10-Gras-Mischung. Nach drei Jahren konsequenter Behandlung waren die Ergebnisse frustrierend uneinheitlich. Während der Patient auf die Graspollen-Immuntherapie deutlich ansprach, hielten die mit Baumpollen verbundenen Symptome weiterhin an. Der „einfache“ Fall war kompliziert geworden: Warum schlug die Baumpollen-Immuntherapie fehl, obwohl der Hautpricktest auf diese Allergene positiv ausfiel?

Eine Neubewertung der niederländischen Pflanzenwelt deckte ein entscheidendes Versäumnis auf: Esche. Trotz ihrer hohen Prävalenz und klinischen Bedeutung in den Niederlanden war die Esche nicht in den ursprünglichen SPT einbezogen worden. Das Ärzteteam stand vor einem Dilemma: Sollte es eine lange, teure Liste einzelner sIgE-Tests anordnen, um auf Birke, Esche, Platane, *Alternaria alternata* und verschiedene Unkräuter zu testen? Um die Unklarheit zu beseitigen, ohne Dutzende von Singleplex-Tests anzuordnen, wurde ein ALEX-Multiplex-Test durchgeführt. Dieser lieferte in einem Schritt eine umfassende molekulare Abbildung des IgE-Profiles des Patienten.

AUSWERTUNG & ERGEBNISSE

Der Multiplex-Test bestätigte die bekannten Sensitivitäten und fügte das „fehlende Puzzleteil“ hinzu. Der Patient zeigte eine starke Positivität für:

- Familie der Betulaceae: Birke, Hasel, Buche
- Familie der Oleaceae: Esche und Olive

Allergenquelle	IgE-Level [kU _A /L]
Birke	2,05
Hasel	0,99
Buche	0,41
Esche	1,10
Olive	1,76

Tabelle 2: Ergebnisse des Multiplex-Allergietests (Fall Nr. 1).

Der ALEX-Test zeigte, dass die „einfache“ Diagnose einer Birkenallergie nur die halbe Wahrheit war. Das schlechte Ansprechen

des Patienten auf die SCIT-Behandlung mit einer Baum-Mischung war wahrscheinlich auf eine signifikante, nicht diagnostizierte Sensibilisierung gegenüber Esche zurückzuführen. In weiten Teilen Nordeuropas ist Esche ein Hauptverursacher von Frühjahrssymptomen, doch da sie zur Familie der Oleaceae gehört, kommt es zu keiner Kreuzreaktion mit der Betulaceae-Mischung, die der Patient erhielt. Die molekularen Daten bewiesen, dass der Patient nicht nur „allergisch gegen Bäume“ war – er war allergisch gegen zwei unterschiedliche Pflanzenfamilien, doch seine Immuntherapie deckte nur eine davon ab. Durch die genaue Identifizierung der spezifischen Beteiligung der Esche konnte das klinische Team endlich das teilweise Fehlschlagen der Immuntherapie erklären und die therapeutische Strategie entsprechend anpassen.

ZUSAMMENFASSUNG

- Standard-Testpanels können regional bedeutende Allergene (wie Esche in den Niederlanden) übersehen. Ist das Panel unvollständig, ist auch die Diagnose unvollständig.
- Sich überschneidende Bestäubungszeiten können das Vorliegen mehrerer unterschiedlicher Sensibilisierungen verschleiern.
- Der Erfolg der SCIT hängt davon ab, dass der primäre Sensibilisator gezielt behandelt wird. In diesem Fall wurde der Patient wegen einer Allergie gegen Birke und Erle behandelt, seine Eschenallergie blieb jedoch unbehandelt.
- Multiplex-Tests ermöglichten einen „Weitwinkelsblick“ auf das IgE-Profil des Patienten und identifizierten die Oleaceae-Sensibilisierung, die beim anfänglichen SPT übersehen worden war.
- Wenn ein Patient nicht wie erwartet auf die Immuntherapie anspricht, sollte man über das Standardpanel hinausblicken. Molekulare Diagnostik kann die verborgenen Auslöser aufdecken, die Hautpricktests oft übersehen.

FALL NR. 2

KLINISCHE VORGESCHICHTE

Der Patient ist ein 18 Monate alter Junge ohne Vorgeschichte allergischer Reaktionen oder chronischer Gesundheitsprobleme. Bis vor Kurzem entwickelte er sich prächtig, ohne dass Ernährungsbeschränkungen oder regelmäßige Medikamente erforderlich waren. Auch seine Familienanamnese war unauffällig; bei seinen unmittelbaren Verwandten wurden keine atopischen Erkrankungen berichtet.

DIE KLINISCHE HERAUSFORDERUNG

Der „einfache“ Fall begann, als das Kleinkind innerhalb kurzer Zeit zwei Episoden schwerer systemischer Reaktionen erlitt. Beide Vorfälle ereigneten sich nach dem Verzehr eines Sandwichs mit mehreren Zutaten, darunter Thunfisch, Schinken, Ei, Salat und Butter. Die Symptome waren alarmierend: Angioödem (akute Gesichtsschwellung) und Dyspnoe (Atemnot). Auf den ersten Blick schien die Diagnose eindeutig: eine klare Nahrungsmittelallergie. Angesichts der alarmierenden Art der Reaktionen lag der Fokus auf den gängigen Hochrisikoallergenen wie Weizen, Fisch, Ei, Milch und Fleisch. Diese anfängliche Annahme wurde jedoch schnell infrage gestellt, als der Singleplex-sIgE-Test keinen einzigen Auslöser identifizieren konnte. Das klinische Team befand sich in einer diagnostischen Sackgasse; die Symptome waren unbestreitbar, doch der wahre Auslöser blieb schwer fassbar, verborgen hinter einer Maske negativer Testergebnisse. Mit einem Kind, das Gefahr lief, lebensbedrohliche Reaktionen zu erleiden, ohne dass eine Ursache identifiziert werden konnte, befand sich die Familie in einer schwierigen Lage. Die daraus resultierende Angst, dass jede Mahlzeit ein Risiko darstellen könnte, machte Antworten dringend erforderlich. Um einen mühsamen Trial-and-Error-Ansatz zu vermeiden oder das Kind einer unnötig restriktiven Diät zu unterziehen, war ein umfassenderer diagnostischer Ansatz erforderlich. Es wurde ein ALEX-Multiplex-IgE-Test durchgeführt, um gleichzeitig auf eine Vielzahl potenzieller Auslöser zu testen.

AUSWERTUNG & ERGEBNISSE

Die Multiplex-Ergebnisse zeigten ein spezifisches Sensibilisierungsmuster, das bei den ersten Tests übersehen worden war:

- Kürbiskerne: 2,47 kU_A/L
- Sesam: 1,69 kU_A/L
- Mohn: 0,83 kU_A/L

Allergenquelle	IgE-Level [kU _A /L]
Kürbiskerne	2,47
Mohn	0,83
Sesam	1,69
Gesamt-IgE	<20

Tabelle 3: Ergebnisse des Multiplex-Allergietests (Fall Nr. 2).

Zwar wurden die Reaktionen durch ein Sandwich ausgelöst, doch die Auslöser waren nicht die Hauptzutaten wie Schinken oder Thunfisch, sondern vielmehr die Körner, die häufig in handwerklich hergestelltem Brot oder Mehrkornbrot enthalten sind. Besonders relevant ist das Vorhandensein von IgE gegen 2S-Albumin-Speicherproteine. Diese Proteine sind dafür bekannt, hitzestabil und verdauungsresistent zu sein, was selbst in geringen Mengen oft zu schweren systemischen Reaktionen führt.

ZUSAMMENFASSUNG

- Der Fall zeigt, dass bei pädiatrischer Anaphylaxie die naheliegendsten Verdächtigen nicht immer die tatsächlichen Auslöser sind.
- Herkömmliche Singleplex-Tests auf häufige Allergene fielen negativ aus, wodurch der Patient einem Risiko ausgesetzt blieb.
- Multiplex-Tests identifizierten in einem einzigen Schritt drei spezifische Auslöser (Sesam, Mohn und Kürbiskerne).
- Durch die Identifizierung der genauen molekularen Auslöser konnte die Familie eine Ausschlussdiät vermeiden, bei der unnötigerweise auf Milch, Eier, Fisch, Weizen oder Fleisch verzichtet worden wäre.
- Stattdessen gewährleistete die gezielte Vermeidung bestimmter Samen die Sicherheit des Kindes, ohne seine Lebensqualität unnötig einzuschränken.

Das Allergie-Puzzle entschlüsseln

Komplexe Ergebnisse mit RAVEN² sicher interpretieren

von Eszter Sarzsinszky, MSc



Sobald ein moderner Allergiebericht in einer vielbeschäftigten Praxis auf dem Schreibtisch landet, bringt er oft eine Mischung aus diagnostischer Hoffnung und praktischer Herausforderung mit sich. Wir haben den Übergang von traditionellen Einzelallergentests in das Zeitalter der molekularen Multiplex-Diagnostik erfolgreich vollzogen. Heute liefert eine einzige Blutprobe, die mit einem umfassenden Panel wie ALEX³ analysiert wird, ein unglaublich hochauflösendes Bild des Immunsystems eines Patienten, wobei Hunderte von Allergenextrakten und einzelne Moleküle gleichzeitig getestet werden.

Dieser technologische Sprung bringt jedoch eine deutliche Herausforderung mit sich. Wenn man einen Bericht öffnet und positive Treffer findet, die über Pollen, Lebensmittel und Tierhaare verstreut sind, stellt sich sofort eine schwierige Aufgabe: Wie trennt man das echte klinische Signal vom biologischen Hintergrundrauschen während eines standardmäßigen 15-minütigen Termins?

UMGANG MIT DER DATENFLUT

Um diese Datenflut zu verstehen, müssen wir die biologische Realität der Kreuzreaktivität betrachten. Die Natur ist hocheffizient und recycelt häufig

erfolgreiche Strukturdesigns. Das bedeutet, dass bestimmte Proteinfamilien über verschiedene Pflanzen- oder Tierarten hinweg hochkonserviert sind. Wenn ein Patient eine primäre Allergie entwickelt, produziert sein Immunsystem IgE-Antikörper gegen ein bestimmtes Protein. Diese Antikörper binden jedoch oft an strukturell ähnliche Proteine in völlig anderen Quellen. Auf dem Papier scheint der Patient auf eine Liste verschiedener Auslöser allergisch zu reagieren. In Wirklichkeit verträgt er die meisten dieser Quellen jedoch sehr gut. Die Fehlinterpretation dieser Kreuzreaktionen als primäre, gefährliche Allergien ist eine häufige Falle, die Patienten zu angstauslösenden und unnötigen Ernährungsbeschränkungen zwingen kann.

Genau diese Lücke soll RAVEN² schließen. RAVEN² ist über den RAPTOR Server verfügbar und fungiert als digitaler klinischer Begleiter, der auf Anfrage automatisch in den ALEX-Bericht aufgenommen wird. Es handelt sich um eine deterministische, regelbasierte Interpretationssoftware, die streng auf wissenschaftlich belegter molekularer Allergologie basiert. Anstatt den Arzt Dutzende von molekularen Allergenen manuell mit den in Lehrbüchern beschriebenen Proteinfamilien abgleichen zu lassen, übernimmt die Software die aufwendige analytische Arbeit. Der Arzt gibt lediglich die spezifischen allergischen Symptome des Patienten und deren saisonales Auftreten ein.

RAVEN² integriert dann diese reale Krankengeschichte mit den molekularen Rohdaten, um eine klare, umsetzbare Darstellung zu erstellen. Mit dem neuesten Software-Update enthält der Bericht neben RAVEN² auch die ursprüngliche RAVEN-Interpretation, wodurch sichergestellt wird, dass grundlegendes Lehrbuchwissen weiterhin leicht zugänglich bleibt.

RAVEN²: EIN PRAKTISCHES BEISPIEL

Um zu verstehen, wie dies den diagnostischen Arbeitsablauf verändert, stellen Sie sich ein sehr realistisches Szenario aus der Perspektive eines Allgemeinmediziners vor. Sie bereiten sich auf eine Konsultation mit einem 43-jährigen männlichen Patienten vor. In seiner Krankengeschichte sind leichte Augenreizungen und mäßige Nasensymptome sowohl in den Frühlings- als auch

in den Sommermonaten vermerkt. Der Patient vermutet, dass seine Sommersymptome durch Roggenpollen verursacht werden. Darüber hinaus klagt er über ähnliche ganzjährige Symptome, bei denen er fest überzeugt ist, dass sie durch den Kontakt mit Hunden ausgelöst werden. Bemerkenswert ist, dass er keine allergischen Reaktionen auf Lebensmittel angibt. Um diagnostische Klarheit zu gewinnen, ordnen Sie einen ALEX³-Multiplex-Test an. Von den 300 getesteten Parametern sind neun positiv.

Nachfolgend finden Sie eine Übersicht über die identifizierten Sensibilisierungen, bevor eine klinische Interpretation vorgenommen wird:

Allergenkategorie	Identifizierte Sensibilisierungen (ausgewählte Moleküle)
Baumpollen	Birke (Bet v 1: 5,96 kU _A /L) Erle (Aln g 1: 6,68 kU _A /L) Eiche (Que a 1: 6,42 kU _A /L)
Graspollen	Lieschgras (Phl p 1: 6,26 kU _A /L) Mais (Zea m 1: 1,39 kU _A /L)
Lebensmittel (Obst und Nüsse)	Haselnuss (Cor a 1.0401: 12,33 kU _A /L) Apfel (Mal d 1: 0,58 kU _A /L)
Lebensmittel (Hülsenfrüchte)	Soja (Gly m 4: 1,86 kU _A /L) Erdnuss (Ara h 8: 1,28 kU _A /L)
Tierisches Epithel	Hund (Can f 1, 2, 3, 4, 6: negativ)

Tabelle 4: Auszug aus den ALEX³-Ergebnissen (9 positive Parameter)

Betrachtet man ausschließlich die oberen Zeilen dieser Rohdaten, könnte man zunächst annehmen, dass dieser Patient ein komplexes, vielschichtiges Allergieprofil aufweist, das eine strikte Vermeidung von Nüssen, Hülsenfrüchten und Äpfeln erfordert, während die Frage der vermuteten Hundeallergie verwirrenderweise unberücksichtigt bleibt. Anstatt dieses Geflecht von positiven Befunden manuell zu analysieren, verarbeiten Sie die Daten mit RAVEN² und fügen die vom Patienten angegebene Krankengeschichte hinzu. Die klinische Darstellung ändert sich augenblicklich, wodurch Fehlannahmen des Patienten korrigiert und unnötige Maßnahmen verhindert werden.

Symptomkategorie	RAVEN ² -Analyseergebnis
Saisonal (Frühling)	Die angegebenen leichten Augen- und mäßigen Nasensymptome lassen sich durch die beobachtete echte Sensibilisierung gegen Birke (Bet v 1) und die Kreuzsensibilisierung gegen Erle erklären. Es wird vermutet, dass die Birke die Hauptursache für die Kreuzsensibilisierung gegen andere Bäume der Ordnung <i>Fagales</i> ist.
Saisonal (Sommer)	Der Patient vermutete Roggenpollen als Auslöser. Es wurde jedoch keine echte Sensibilisierung gegenüber Roggen festgestellt. Die berichteten Sommersymptome werden stattdessen durch eine echte Sensibilisierung gegenüber Lieschgras (Phl p 1) ausgelöst, welches auch die Hauptquelle für die Kreuzsensibilisierung gegenüber anderen Gräsern darstellt.
Ganzjährig	Der Patient berichtete über Symptome, die vermutlich durch den Kontakt mit Hunden verursacht wurden. Es wurde jedoch keine echte Sensibilisierung gegenüber Hunden festgestellt.
Nahrungsmittel	Der Patient berichtete über keine lebensmittelbedingten Symptome. Die Software erkannte ein breites kreuzreaktives PR-10-Muster (Aln g 1, Ara h 8, Bet v 1, Cor a 1.0401, Gly m 4, Mal d 1). Da PR-10-Proteine hitzeempfindlich sind und der Patient asymptomatisch ist, handelt es sich hierbei um klinisch irrelevante Laborphänomene, die durch die primäre Birkenallergie bedingt sind.

Tabelle 5: Automatisierte klinische Interpretation durch RAVEN²

Zunächst analysiert die Software die Atemwegsbeschwerden im Frühjahr. Sie hebt eine starke, echte Sensibilisierung gegenüber Bet v 1 hervor, dem Hauptallergen in Birkenpollen. In der molekularen Allergologie bedeutet eine echte Sensibilisierung, dass das Immunsystem direkt durch diese spezifische Quelle ausgelöst wurde. RAVEN² bestätigt, dass dies der primäre immunologische Auslöser für seine Frühjahrsbeschwerden ist. Als Nächstes korrigiert die Software ein Missverständnis des Patienten. Der Patient war fest davon überzeugt, dass Roggenpollen seinen Sommer ruinierten und Hunde seine ganzjährigen Probleme verursachten. RAVEN² stellt eindeutig fest, dass weder gegenüber Roggen noch gegenüber Hunden eine echte IgE-Reaktivität vorliegt. Stattdessen identifiziert es Lieschgras (Phl p 1) als immunologische Ursache und erklärt, dass die tatsächliche Reaktion des Patienten auf Roggen eine symptomatische Kreuzreaktion ist, die durch seine primäre Sensibilisierung gegenüber Lieschgras ausgelöst wird.

Schließlich befasst sich die Software mit der alarmierenden Liste positiver Ergebnisse bei Lebensmitteln. RAVEN² erkennt sofort

das zugrunde liegende molekulare Muster: Die spezifischen Lebensmittelmoleküle, die positiv getestet wurden, wie Mal d 1 in Äpfeln, Ara h 8 in Erdnüssen, Cor a 1.0401 in Haselnüssen und Gly m 4 in Soja, gehören alle zur PR-10-Proteinfamilie. PR-10-Proteine sind strukturelle Homologe des Hauptallergens von Birkenpollen Bet v 1, also im Wesentlichen molekulare Doppelgänger. Die Software stellt eindeutig fest, dass die Antikörper des Patienten im Labor lediglich mit diesen ähnlich geformten Proteinen kreuzreagieren, weil er stark auf Birkenpollen sensibilisiert ist. Da PR-10-Proteine durch Kochen und Verdauung leicht abgebaut werden und der Patient zudem keine Symptome berichtete, stuft RAVEN² die Befunde als harmlose Kreuzreaktionen ein.

BESSERE BEHANDLUNGSERGEBNISSE

Mit dieser RAVEN²-Auswertung ändert sich die Herangehensweise des Arztes an die Konsultation grundlegend. Er kann sich nun zuversichtlich mit dem Patienten zusammensetzen, um einen klaren, umsetzbaren Diagnose- und

Behandlungsplan zu erstellen. Es wird einfach zu erklären, dass die Hauptprobleme Birken- und Lieschgrasallergien sind, die mit einer ursächlichen Behandlung wie der spezifischen Allergenimmuntherapie wirksam bekämpft werden können. Darüber hinaus hilft diese Erkenntnis, die Angst des Patienten vor Hunden zu lindern, indem bestätigt wird, dass er keine echte Hundeallergie hat. Am wirkungsvollsten ist vielleicht, dass der Arzt auf die umfangreiche Liste der vertragenen Lebensmittel im Bericht verweisen und dem Patienten versichern kann, dass er seine Ernährung überhaupt nicht umstellen muss. Das Ziel der molekularen Allergiediagnostik besteht nicht darin, mehr Daten zu generieren, sondern bessere Behandlungsergebnisse für den Patienten zu ermöglichen. Ein Multiplex-Test liefert eine unglaublich detaillierte Karte, doch ohne Legende kann diese Karte einen vielbeschäftigten Kliniker leicht in die Irre führen. RAVEN² dient als diese unverzichtbare Legende. Indem komplexe, vielschichtige immunologische Reaktionen in strukturierte, risikobewertete und leicht verständliche Berichte übersetzt werden, stellt RAVEN² sicher, dass sich jeder Arzt ganz auf das Wesentliche konzentrieren kann: die klare, sichere und gezielte Versorgung des Patienten, der ihm gegenübersteht.

ECHTE SENSIBILISIERUNG VS. KLINISCHE KREUZREAKTIVITÄT

- **Echte Sensibilisierung:** In der molekularen Allergologie bezieht sich „echt“ auf die ursprüngliche immunologische Quelle der Sensibilisierung – das Allergen, das das Immunsystem des Patienten ursprünglich dazu veranlasst hat, IgE-Antikörper zu produzieren. Der Begriff impliziert nicht, dass andere Reaktionen weniger real sind; er identifiziert lediglich, wo die Allergie ihren Ursprung hat.
- **Kreuzreaktivität:** Eine Kreuzreaktion tritt auf, wenn vorhandene IgE-Antikörper an ein strukturell ähnliches Protein aus einer anderen Quelle binden. Dies ist kein harmloses Laborartefakt – es kann bei Patienten zu echten klinischen Reaktionen führen.
- **Beispiel Tropomyosin:** Ein Patient kann eine echte Sensibilisierung gegenüber dem Tropomyosin der Hausstaubmilbe (Der p 10) aufweisen. Da das Tropomyosin der Garnele (Pen m 1) strukturell sehr ähnlich ist, können dieselben Antikörper eine Kreuzreaktion auslösen. Diese Proteine sind hitzestabil, sodass der Verzehr von Garnelen dennoch schwere Reaktionen wie eine Anaphylaxie auslösen kann.
- **Klinische Implikationen:** Die echte Sensibilisierung zeigt, wo die Allergie ihren Ursprung hat, und hilft bei der Ausrichtung kausaler Behandlungen wie der Immuntherapie, während symptomatische Kreuzreaktionen die Allergene identifizieren, die ein Patient im Alltag meiden muss, um sicher zu sein.

Extrakte und molekulare Allergene auf einem Chip – Konkurrenz oder Koexistenz

von Dr. Christian Lupinek und
Dr. Irene Mittermann

Bei einigen Allergenquellen enthält der ALEX³-Test sowohl den Extrakt als auch eine oder mehrere molekulare Allergene. Beispiele hierfür sind Pekannuss (Car i-Extrakt, Car i 1, Car i 2 und Car i 4), Gänsefuß (Che a-Extrakt und Che a 1) oder Ragweed (Amb a-Extrakt, Amb a 1 und Amb a 4). Dies wirft manchmal die Frage auf, ob das Vorhandensein von zwei oder mehr Spots, die die gleiche Spezifität von IgE-Antikörpern anziehen, zu einem niedrigeren Signalpegel dieser Spots führen kann oder ob ein oder mehrere Spots aufgrund dieser Konkurrenz negativ werden können.

Eine häufig geäußerte Sorge ist, dass der Extrakt IgE-Antikörper auf Kosten der molekularen Allergene aus derselben Allergenquelle „kapern“ könnte (Abbildung 1A). Sollte eine solche Konkurrenz jedoch überhaupt auftreten, wäre es genau umgekehrt, da der „reine“ Allergen-Spot wesentlich mehr Kopien dieses Allergens enthält als der aufgetragene Extrakt, der eine Mischung verschiedener Allergene darstellt. Ein weiterer Fall, der theoretisch zu einer Konkurrenz zwischen verschiedenen Spots auf demselben Array führen könnte, ist das Vorhandensein mehrerer Mitglieder derselben Allergenfamilie, die aufgrund gemeinsamer Epitope ein hohes Maß an Kreuzreaktivität aufweisen. Beispiele für dieses Phänomen sind Profilin, Polcalcine, Tropomyosine und PR-10-Allergene.

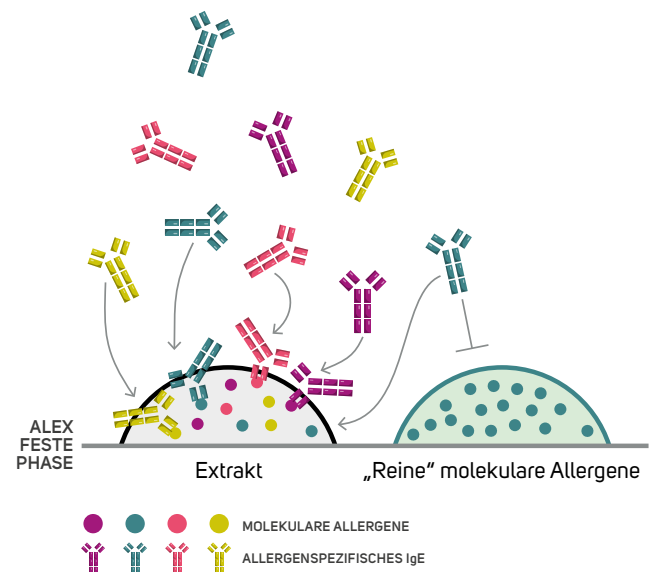


Abbildung 1A

Vor etwa 40 Jahren, zu Beginn der Mikroarrays, wurde die Biophysik dieses einzigartigen Assay-Typs eingehend untersucht. Ein gemeinsames Merkmal dieser Tests ist, dass nur geringe Mengen des spezifischen Testreagenzes (z. B. Allergene), das sich spezifisch mit dem jeweiligen Analyten (z. B. IgE) verbindet, auf der festen Phase immobilisiert werden. Folglich werden nur wenige Kopien des in der biologischen Probe enthaltenen Analyten gebunden, während der überwiegende Teil in der flüssigen Phase verbleibt (Abbildung 1B). Da der immobilisierte Bindungspartner auf einen kleinen Fleck konzentriert ist, was ein starkes lokales Signal verursacht, können solche Tests eine hohe Sensitivität aufweisen [38] [39].

Diese theoretischen Überlegungen lassen sich direkt auf den ALEX-Test übertragen: Unter der Annahme, dass a) ein Spot etwa 1 ng Allergen fasst und b) die durchschnittliche Affinität (K_D) der IgE-Antikörper in der Probe im Bereich von 1 nM liegt, würde der Rückgang des Gehalts an freiem IgE in der Probe in der Größenordnung von einigen Prozent liegen [40]. Diese theoretischen Werte hängen jedoch nicht nur von der durchschnittlichen Affinität von IgE ab, sondern auch vom Molekulargewicht des immobilisierten Allergens.

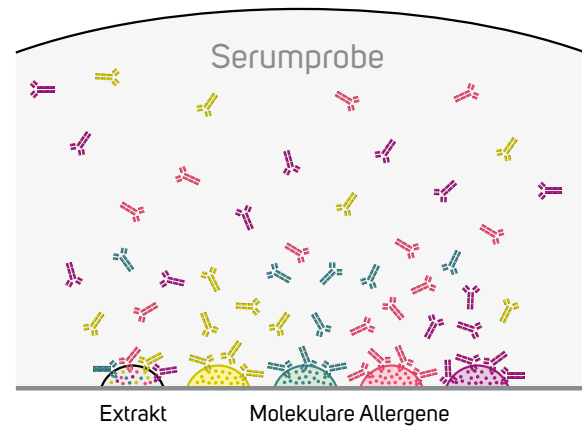


Abbildung 1B

Um experimentell nachzuweisen, dass beim ALEX³-Test keine relevante Interferenz zwischen verschiedenen Spots besteht, die dieselbe IgE-Spezifität anziehen, wurden daher die folgenden Experimente durchgeführt (Abbildung 2): Es wurden zwei spezielle Forschungsarrays auf Basis der ALEX-Technologie hergestellt, die a) entweder nur einen Extrakt einer definierten Allergenquelle oder den Extrakt zusammen mit Komponenten derselben Allergenquelle (Pekannuss-Extrakt vs. molekulare Allergene Car i 1, 2 und 4; Abbildung 2A), b) entweder eine oder 10 Replikate desselben Allergens (Bet v 1; Abbildung 2B) oder c) entweder ein oder sechs Mitglieder derselben Allergenfamilie mit hoher Kreuzreaktivität (Profilin; Abbildung 2C) enthielten.

Verschiedene Seren mit Reaktivität gegenüber diesen jeweiligen Allergenen oder Extrakten und sIgE-Spiegeln im Bereich von 0,4 bis 38 kU_A/L wurden auf diesen experimentellen Arrays getestet. Bei allen getesteten Seren lagen die durchschnittlichen Veränderungen des sIgE, wenn konkurrierende Spots auf demselben Array enthalten waren, zwischen -5 % und -15 %, d. h. eindeutig innerhalb des akzeptablen Bereichs der Interassay-Variation für Mikroarrays von 20 %. In keinem der getesteten Seren wurde ein Signal nahe dem Cut-off-Wert (0,3 kU_A/L) negativ.

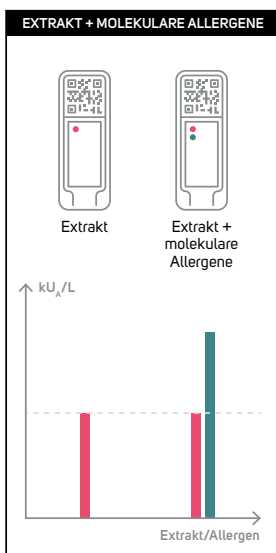


Abbildung 2A

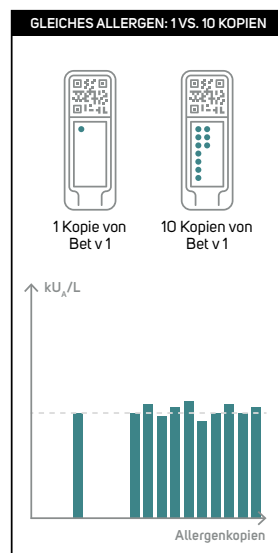


Abbildung 2B

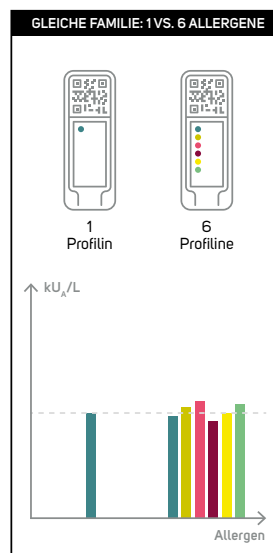


Abbildung 2C

Wie experimentell gezeigt wurde, führt die Konkurrenz zwischen verschiedenen Spots, die kreuzreaktive molekulare Allergene enthalten, aufgrund des Designs des ALEX³-Tests weder zu falsch negativen Ergebnissen noch zu einer wesentlichen Verringerung der spezifischen IgE-Signalintensität.

Ist ALEX zu europäisch?

Erweiterung der Allergenabdeckung mit ALEX³

von Dr. Raffaella Campana

Da sich die Allergiediagnostik in Richtung Multiplex-Testplattformen entwickelt hat, erwarten Ärzte zunehmend Instrumente, die das breite Spektrum an Allergenen widerspiegeln, denen Patienten im Alltag ausgesetzt sind. Der ALEX-IgE-Multiplex-Test hat sich aufgrund seiner umfassenden Abdeckung einen hervorragenden Ruf erworben. Er ermöglicht die gleichzeitige Beurteilung der spezifischen IgE-Sensibilisierung gegenüber zahlreichen molekularen Allergenen und Allergenextrakten und liefert zudem eine integrierte Gesamt-IgE-Messung aus einer einzigen Patientenprobe. Durch die Kombination einer umfassenden Allergenabdeckung mit praktischer Anwendbarkeit bietet ALEX Klinikern einen detaillierten und klinisch aussagekräftigen Überblick über das Sensibilisierungsprofil eines Patienten.

Gleichzeitig wird in einigen klinischen Diskussionen immer wieder die Auffassung geäußert, dass Multiplex-Allergietests wie ALEX möglicherweise „zu europäisch“ seien, da sie die in gemäßigten Klimazonen üblichen Allergenexpositionen widerspiegeln, während die in anderen Teilen der Welt vorkommenden unterrepräsentiert sind. Diese Auffassung verdeutlicht eine umfassendere Herausforderung in der Allergiediagnostik, nämlich die Frage,

wie die Vielfalt der globalen Allergenexposition innerhalb eines einzigen vordefinierten Testpanels dargestellt werden kann. Daten aus Regionen wie Südafrika veranschaulichen, wie sich Sensibilisierungsmuster von europäischen Datensätzen unterscheiden können, und zeigen die Grenzen auf, denen jedes festgelegte Panel in unterschiedlichen geografischen Kontexten unterliegen kann ^[41]. Mit der Einführung von ALEX³ verdient diese Wahrnehmung eine Neubewertung.

WOHER KOMMT DIE WAHRNEHMUNG DES EUROZENTRISMUS?

Die molekulare Allergiediagnostik wurde ursprünglich von der europäischen Allergenforschung geprägt, und frühe Multiplex-Tests, darunter ALEX, konzentrierten sich auf Allergene, die in Europa intensiv untersucht wurden ^[37]. Infolgedessen wurden prominente Allergenfamilien wie PR-10-Proteine, Profiline und Samen-Speicherproteine aus gut charakterisierten europäischen Quellen zu zentralen Bestandteilen dieser wegweisenden molekularen Diagnostik ^{[35] [37]}. Für Kliniker in Europa und Regionen mit ähnlichem Klima stellte dies einen bedeutenden Fortschritt in der diagnostischen Präzision dar. Allerdings werden Muster der allergischen Sensibilisierung durch die

geografische Region, den genetischen Hintergrund und Umwelteinflüsse beeinflusst. Wenn Patienten eine überzeugende Anamnese, aber selbst bei einem breit angelegten Multiplex-Test nur begrenzte IgE-Befunde aufweisen, kann dies den Eindruck erwecken, dass bestimmte „lokale“ Allergene fehlen. Diese Lücke wurde manchmal als eurozentrische Verzerrung interpretiert, anstatt als Einschränkung eines vordefinierten Diagnostikpanels. Wichtig ist, dass dies keine spezifische Einschränkung von ALEX ist. Kein Multiplex-Assay kann die volle Komplexität der weltweiten Allergenexposition erfassen. Die Herausforderung besteht darin, eine breite Allergenabdeckung mit einer praktischen klinischen Interpretation über verschiedene Populationen hinweg in Einklang zu bringen.

NEUGESTALTUNG UND ERWEITERUNG VON ALEX FÜR DIE GLOBALE ALLERGIEDIAGNOSTIK

Mit ALEX³ entwickelt sich die Multiplex-Allergiediagnostik von historisch gewachsenen Panels hin zu einem datengestützten Ansatz, der auf Ergebnissen aus der Praxis basiert. Die Analyse von fast 400.000 ALEX²-Testergebnissen aus über 90 Ländern ^[1] ermöglichte es den Molekularallergie-Experten bei MADx, zu ermitteln, welche

Allergene am aussagekräftigsten waren, welche redundant waren und wo eine zusätzliche Abdeckung erforderlich war. Das neu gestaltete Panel enthält neue molekulare Allergene, darunter bisher wenig beachtete Proteinfamilien (z. B. Glutenine, Hämocyanine) und klinisch gefragte Komponenten wie α -Gal, ein mit Zeckenbissen in Verbindung gebrachtes Kohlenhydrat, das verzögerte allergische Reaktionen auf rotes Fleisch auslösen kann, sowie erweiterte Speicherproteine. ALEX³ enthält nun 23 Nussallergene (+ 4 Extrakte), die lebensbedrohliche Reaktionen auslösen können, sowie 17 Hülsenfruchtallergene (+ 2 Extrakte), wodurch die Erkennung komplexer und kreuzreaktiver Sensibilisierungsmuster über verschiedene Allergenquellen hinweg verbessert wird [42].

Zu diesen neuen Komponenten gehören tierische und pflanzliche Lebensmittel (einschließlich Früchte wie Bananen) sowie Atemwegsallergene und Gifte, die außer-europäische Ernährungsgewohnheiten, Umweltexpositionen und Tierkontakte widerspiegeln. So wurden beispielsweise Meeresfrüchteallergene, die für Küsten- und asiatische Bevölkerungsgruppen relevant sind, erweiterte Tierallergene aus häuslicher und beruflicher Exposition sowie Pflanzenallergene jenseits der traditionell untersuchten europäischen Pollenquellen aufgenommen.

Insgesamt verdeutlicht die Neugestaltung und Erweiterung des ALEX-Tests, wie sich ein Multiplex-Allergietest von einem eurozentrischen Fokus zu einem global relevanten Diagnosewerkzeug entwickeln kann, das Ärzten weltweit einen umfassenden, klinisch aussagekräftigen Überblick über die Sensibilisierungsprofile von Patienten bietet.

IMPLIKATIONEN FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

Für Kliniker liegt der praktische Wert von ALEX³ in seiner Fähigkeit, epidemiologische Erkenntnisse mit der individuellen Patientenanamnese zu verknüpfen. Ein global ausgerichtetes Allergenpanel erhöht die Wahrscheinlichkeit, klinisch relevante Sensibilisierungen zu identifizieren, insbesondere bei Patienten mit komplexen Expositionsgeschichten über verschiedene Regionen hinweg. Die erweiterte Nutzung molekularer Allergene unterstützt eine präzisere Interpretation von Sensibilisierungsmustern und hilft bei Entscheidungen hinsichtlich Vermeidungsstrategien, Risikobewertung und der Auswahl der Allergenimmuntherapie. Die integrierte Gesamt-IgE-Messung, die nun quantitativ zwischen 2 und 1000 kU_A/L und bei höheren Werten semiquantitativ angegeben wird, trägt zusammen mit einer verbesserten

Assay-Standardisierung ebenfalls zur konsistenten Leistungsfähigkeit des Tests bei. Dennoch bleibt selbst der umfassendste Multiplex-Test ein diagnostisches Instrument und kein Ersatz für das klinische Urteilsvermögen. Ein positives Ergebnis deutet auf eine IgE-Sensibilisierung hin, doch muss die Diagnose einer Allergie stets im Kontext der klinischen Symptome und der Anamnese des Patienten interpretiert werden. Ebenso schließen negative Ergebnisse eine Allergie nicht aus, und unerklärliche Symptome sollten weiterhin dazu veranlassen, regional relevante oder neu auftretende Allergene in Betracht zu ziehen, die möglicherweise noch nicht im Testpanel vertreten sind. Laufende Aktualisierungen des Testpanels und Validierungen unter realen Bedingungen bleiben für die Aufrechterhaltung der klinischen Relevanz unerlässlich.

DAS WICHTIGSTE AUF EINEN BLICK

- Allergiesensibilisierungsmuster variieren je nach geografischer Region und Umweltexposition.
- Die Auffassung, dass Multiplex-Diagnostika „eurozentrisch“ seien, spiegelt möglicherweise sowohl ihre historische Entwicklung in der europäischen Allergenforschung wider als auch die Herausforderung, die globale Allergenvielfalt in einem einzigen Test zu erfassen.
- ALEX³ wurde unter Verwendung von Realweltdaten aus fast 400.000 Tests aus mehr als 90 Ländern neu konzipiert, um die globale Allergenabdeckung zu verbessern.
- Das erweiterte Panel umfasst zusätzliche molekulare Allergene, die vielfältige Expositionen durch Ernährung, Umwelt und Beruf widerspiegeln.
- Wie bei allen Allergiediagnostika sollten Laborbefunde stets im Kontext der Anamnese und der Expositionsgeschichte interpretiert werden.

ECHTE PATIENTEN. ECHTE LÖSUNGEN.

ALEX IM EINSATZ IN DER ALLTAGSDIAGNOSTIK

Von rätselhaften Polysensibilisierungen bis zu überraschenden Allergieauslösern – entdecken Sie, wie Multiplex-Diagnostik Kliniker dabei unterstützt, fundierte Entscheidungen zu treffen

SCANNEN &



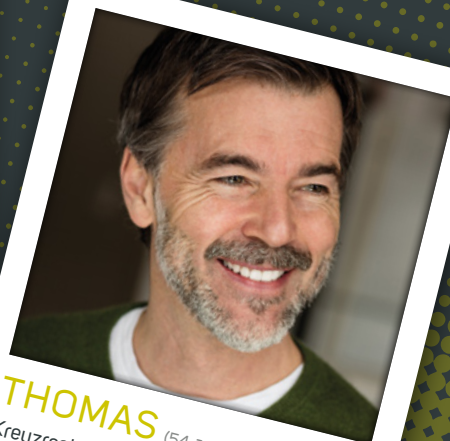
EINBLICKE
GEWINNEN



EVA (19 Jahre / Nord-West-Europa)
Keine falsch positiven Ergebnisse mehr:
die Auswirkungen der CCD-Blockade
verstehen



ALEXANDER (35 Jahre / Tschechien)
Ein rätselhaftes Phänomen:
der Zusammenhang zwischen Zeckenbissen
und Fleischallergie



THOMAS (54 Jahre / Österreich)
Kreuzreaktivität und Co.:
mit Fragen zur Polysensibilisierung
richtig umgehen



Multiplex-Tests in der modernen klinischen Praxis

Interview mit Prof. Dr. med. Schmid-Grendelmeier

Sie gehörten zu den Ersten, die Multiplex-Tests in der klinischen Praxis angewendet haben. Welche Argumente haben Sie damals überzeugt?

Prof. Dr. Schmid-Grendelmeier:

Das Besondere an Multiplex-Tests ist, dass man damit mehrere Gruppen molekularer Allergene gleichzeitig untersuchen kann. Das liefert wertvolle Erkenntnisse über Kreuzreaktivitäten und Allergenbeziehungen und hilft, das Risiko einer Anaphylaxie besser einzuschätzen. Andernfalls müsste man viele einzelne sIgE-Tests durchführen, was weitaus zeitaufwendiger und letztlich kostspieliger ist. Im Gegensatz dazu ermöglicht mir der Multiplex-Test, in einem einzigen Schritt ein breites Spektrum an Ergebnissen zu erhalten. Dies ist auch für Patienten von Vorteil, die sichergehen wollen, dass möglichst viele Allergene abgedeckt sind. Ich kann ihnen versichern, dass mehr als 200 Allergene gleichzeitig analysiert werden können.

In der täglichen klinischen Praxis sind Multiplex-Tests zudem eine wertvolle

Ergänzung zum Hautpricktest (SPT), der in der Regel nur 12 bis 14 Allergene umfasst. Während der SPT sofortige Ergebnisse liefert, bieten Multiplex-Tests einen viel umfassenderen und tieferen Einblick. Oft werden dadurch Auslöser identifiziert, die weder der Arzt noch der Patient zunächst in Betracht gezogen hatten.

Welche Rolle spielen Multiplex-Tests in Ihrer aktuellen klinischen Praxis? Hat die Skepsis unter Allergologen abgenommen?

Prof. Dr. Schmid-Grendelmeier:

In der Schweiz befinden wir uns in einer sehr privilegierten Lage, da Multiplex-Tests von der Krankenkasse erstattet werden – sie sind also fast schon zur Routine geworden. Allerdings ist Fachwissen bei der Interpretation der Ergebnisse entscheidend.

Wenn es beispielsweise darum geht, ob ein Patient allergisch gegen Katzen ist, kann der Multiplex-Test gleichzeitig – über Lipocaline – aufzeigen, ob auch Sensibilisierungen gegenüber Hunden

oder Pferden vorliegen. Für Ärzte ist es wichtig, sowohl mit Singleplex- als auch mit Multiplex-Ansätzen vertraut zu sein.

Multiplex-Tests sind zweifellos eine wertvolle Ergänzung der Diagnostik und oft der erste – und manchmal der einzige – Schritt, den ich unternehme. Der ALEX-Test misst auch das Gesamt-IgE, sodass in vielen Fällen keine weiteren Tests erforderlich sind.

Für Sie ist der Multiplex-Test also nicht nur eine Ergänzung, sondern ein zentraler Bestandteil der serologischen Diagnostik. Für welche Patientengruppen gilt das besonders?

Prof. Dr. Schmid-Grendelmeier:

Zum Beispiel für Patienten mit Anaphylaxie – insbesondere, wenn der Auslöser unbekannt ist. Multiplex-Tests sind auch sehr nützlich bei potenziellen Auslösern wie Latex oder verschiedenen Lebensmitteln sowie bei polysensibilisierten Patienten, zum Beispiel bei solchen mit sowohl saisonalen als auch ganzjährigen Inhalationsallergien.

Sie können auch hilfreich sein, wenn der Verdacht besteht, dass die Symptome des Patienten gar nicht durch eine Allergie verursacht werden, sondern vielleicht durch eine Unverträglichkeit oder ein Magen-Darm-Problem. In solchen Fällen kann der Test wertvolle Hinweise darauf geben, welche weiteren Untersuchungen erforderlich sein könnten.

Gibt es Patientengruppen, bei denen Sie einen Multiplex-Test nicht in Betracht ziehen würden?

Prof. Dr. Schmid-Grendelmeier:

Bei Patienten mit einer klar definierten, isolierten Allergie gegen Hymenoptergifte würde ich Multiplex-Tests generell nicht einsetzen. Gleiches gilt für Patienten mit streng saisonalen Symptomen – zum Beispiel nur von Mai bis Juli –, bei denen das klinische Bild bereits recht eindeutig ist. Andererseits finde ich Multiplex-Tests äußerst nützlich bei der Beurteilung von Allergien gegen essbare Insekten. Diese einzeln zu testen wäre sehr arbeitsintensiv, während sie im ALEX-Panel bereits enthalten sind – das ist ein großer Vorteil.

Obwohl solche Fälle nicht sehr häufig sind, habe ich im letzten Jahr zwei Patienten mit ungeklärter Anaphylaxie behandelt, bei denen sich essbare Insekten als tatsächlicher Auslöser herausstellten.

Welche Erfahrungen haben Sie mit CCD-freier Diagnostik gemacht?

Prof. Dr. Schmid-Grendelmeier:

Die im ALEX-Test verwendete automatische CCD-Blockierung macht die Ergebnisse spezifischer, was ich sehr schätze. Die klinische Relevanz von CCDs wird nach wie vor diskutiert, und es gibt nur wenige Fälle, in denen sie einen echten Einfluss zu haben scheinen. Insgesamt ist es jedoch eindeutig von Vorteil, CCD-freie Ergebnisse zu erhalten.

Eine häufige Kritik an Multiplex-Tests ist, dass nicht alle nachgewiesenen Sensibilisierungen klinisch relevant sind und dass die Ergebnisse schwer zu erklären sein können. Wie gehen Sie damit in der Praxis um?

Prof. Dr. Schmid-Grendelmeier:

Ich erkläre meinen Patienten im Voraus, dass der Test sehr empfindlich ist und

Sensibilisierungen nachweisen kann, die zwar auf eine Veranlagung hindeuten, aber keine Symptome verursachen. Diese Befunde müssen nicht unbedingt berücksichtigt werden. Das lässt sich in der Regel recht gut erklären, erfordert jedoch Erfahrung seitens des Arztes.

Ich persönlich ziehe es vor, mehr Informationen zu haben und diese ausführlich mit dem Patienten zu besprechen, anstatt etwas Wichtiges zu übersehen. Schwieriger wird es, wenn ein Patient mit einer anaphylaktischen Reaktion vorstellig wird und alle Testergebnisse unklar bleiben.

Zum Schluss: Haben Sie eine Lieblingsallergienfamilie?

Prof. Dr. Schmid-Grendelmeier:

Ich finde Tropomyosine und Argininkinasen besonders faszinierend. Sie kommen in Meeresfrüchten und Insekten vor und spielen in tropischen Regionen eine große Rolle. Ich interessiere mich auch sehr für Pilzallergene, insbesondere Malassezia.



„Ich habe lieber zu viele Informationen, als etwas Wichtiges zu übersehen.“

ZUR PERSON

PROF. DR. MED. PETER SCHMID-GRENDELMEIER

ist Professor für Dermatologie und Allergologie und ehemaliger Leiter der Allergieabteilung der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich. Seine Forschung konzentriert sich auf allergische Hauterkrankungen, und er ist Autor von Hunderten wissenschaftlichen Publikationen in den Bereichen Dermatologie und Immunologie.

WISSENSCHAFTLICH FUNDIERT

FORSCHUNGSBASIERT.
KONTINUIERLICH WEITERENTWICKELT.

Fundierte Studien.
Validierte Methodik.
Entdecken Sie die wissenschaftlichen
Grundlagen des Multiplex-Allergietests
mit ALEX.



madx.com/science/publications



Next-Gen-Allergietestung im Laboralltag

Interview mit Dr. Caroline Parker

Wie verändert ein Testpanel mit 80 % molekularen Allergenen aus Laborsicht die „diagnostische Sicherheit“, die Sie einem Kliniker bieten können?

Dr. Parker: Der Übergang von der Verwendung von Allergenextrakten zu überwiegend molekularen Allergenen hat die diagnostische Präzision, die wir Klinikern bieten können, grundlegend verändert. Bei herkömmlichen extraktbasierten Tests spiegelt ein positives Ergebnis oft eine Sensibilisierung gegenüber einer Mischung aus Proteinen wider – von denen einige klinisch relevant und andere kreuzreaktiv sind –, was Unsicherheit darüber schafft, ob ein Patient tatsächlich eine signifikante Allergie hat. Im Gegensatz dazu identifizieren molekulare Allergietests IgE-Reaktionen auf einzelne allergene Proteine. Dies verbessert die diagnostische Sicherheit, da Labore eine echte Primärsensibilisierung von Kreuzreaktivität unterscheiden, das Risiko hinsichtlich der Symptomschwere einstufen und eine klarere Korrelation mit der Anamnese herstellen können, da molekulare Profile oft enger mit den Symptomen und Expositionsmustern der Patienten übereinstimmen. Die Betrachtung eines klinisch aussagekräftigen Sensi-

bilisierungsprofils bereits bei der ersten Konsultation ermöglicht es Ärzten, gezielte therapeutische Maßnahmen zu verordnen, ohne mehrere Testrunden durchführen zu müssen. Ein weiterer wichtiger Vorteil der Erweiterung des ALEX³-Arrays um zusätzliche molekulare Allergene sind konsistentere Ergebnisse. Rohextrakte können variieren, da der Allergehalt je nach Ausgangsmaterial, Herstellungsverfahren und dem Abbau instabiler Proteine unterschiedlich ist. Molekulare Allergene bieten dagegen eine konsistentere Zusammensetzung, eine bessere Standardisierung der Assays und eine höhere laborübergreifende Zuverlässigkeit, was dazu beiträgt, widersprüchliche Ergebnisse zu reduzieren und Ärzten zuverlässigere diagnostische Informationen zu liefern.

CCDs (Cross-reactive Carbohydrate Determinants) sind seit Langem ein Dorn im Auge der Allergiediagnostik. Wie transformativ ist die Integration der automatischen CCD-Blockierung zur Reduzierung von falsch-positiven Ergebnissen in einer Hochdurchsatzumgebung?

Dr. Parker: Sie ist sehr transformativ, insbesondere in Hochdurchsatz-Labor-

umgebungen, da wir sicher sein können, dass es zu einer signifikanten Reduzierung von falsch-positiven Ergebnissen kommt. Wir bieten Patienten und Ärzten klarere Sensibilisierungsprofile und eine verbesserte klinische Interpretierbarkeit, was Folgeuntersuchungen reduziert. Aus unserer Perspektive als Diagnoselabor entfernt die CCD-Blockierung effektiv Hintergrundrauschen aus dem Datensatz, sodass das wahre molekulare Sensibilisierungsmuster zum Vorschein kommt. Für Ärzte, die unsere Leistungen nutzen, bedeutet dies zuverlässigere, klinisch aussagekräftigere Berichte, die sich im Kontext der Anamnese des Patienten leichter interpretieren lassen.

Molekulares Multiplexing liefert oft mehr als 100 Datenpunkte pro Durchlauf. Wie helfen die RAPTOR Server Analysis Software und die RAVEN Interpretation Software dabei, all diese Informationen in einen klaren, umsetzbaren Bericht zu übersetzen, den ein Allgemeinmediziner nutzen kann?

Dr. Parker: Unser Ziel als Labor ist es nicht, lediglich rohe IgE-Daten zu liefern, sondern aus diesen Informationen ein klares, klinisch verwertbares Sensibilisie-



rungsprofil zu erstellen. Die RAPTOR Server Analysis Software und das integrierte Auswertungsprogramm RAVEN Interpretation Software spielen dabei eine entscheidende Rolle. Beide Lösungen unterstützen Ärzte, indem sie klinisch relevante Sensibilisierungskuster identifizieren und primäre Allergene von kreuzreaktiven Komponenten unterscheiden. So kann die Software beispielsweise Moleküle mit bekannten klinischen Syndromen verknüpfen, potenzielle Kreuzreaktivitätsmuster zwischen Lebensmitteln und Pollen aufzeigen und all diese Informationen in einem einzigen Bericht bereitstellen. Unsere Berichte können den Kliniker zudem auf potenzielle Risikoindikatoren aufmerksam machen, indem sie Moleküle kennzeichnen, die mit systemischen Reaktionen oder schweren Allergien assoziiert sind. Im Wesentlichen wird die Berichterstellung vereinfacht, um komplexe Multiplex-Daten in einen übersichtlichen narrativen Be-

richt zu übersetzen, und wir können den Nutzern strukturierte Zusammenfassungen bereitstellen, die für die klinische Entscheidungsfindung geeignet sind. Anstatt Hunderte von isolierten Zahlen zu erhalten, erhalten Kliniker ein klinisch kontextualisiertes Sensibilisierungsprofil, das direkt in das Gespräch mit dem Patienten integriert werden kann.

Manche betrachten Multiplex-Tests als „Luxus“. Wie argumentieren Sie gegenüber Krankenhausverwaltungen, dass ein umfassendes molekulares Testpanel kosteneffizienter ist als eine sequenzielle Teststrategie, die oft mehrere Patientenbesuche erfordert?

Dr. Parker: Der erste Eindruck ist, dass molekulare Multiplex-Tests teurer sind als einzelne Allergentests. Betrachtet man jedoch den gesamten Patientenverlauf, sieht die wirtschaftliche Bilanz oft genau umgekehrt aus. Herkömmliche sequenzielle Tests umfassen in der Regel

eine Erstkonsultation, gefolgt von einem begrenzten Screening-Panel und Folgeterminen zur Besprechung der Ergebnisse, wobei zusätzliche gezielte Tests und möglicherweise weitere Konsultationen erforderlich werden. Dieser Ansatz kann zu mehreren Patientenbesuchen, wiederholten Blutabnahmen, steigenden Laborkosten und einer verzögerten Diagnose führen. Im Gegensatz dazu kann ein umfassendes molekulares Panel bei der ersten Konsultation sofort ein vollständiges Sensibilisierungsprofil liefern, die Notwendigkeit von Folgeuntersuchungen verringern, wiederholte Termine minimieren und die klinische Entscheidungsfindung beschleunigen. Aus Sicht des Gesundheitssystems ergeben sich die Kosteneinsparungen oft aus weniger Konsultationen, insgesamt weniger Tests und schnelleren Behandlungsentscheidungen. Für Privatpatienten kann dieser Ansatz niedrigere Gesamtkosten und schnellere Antworten bedeuten.

Wie wirken sich Dutzende von Singleplex-Tests, die durch einen einzigen molekularen Multiplex-Assay ersetzt werden, der 80 % des diagnostischen Bedarfs abdeckt, auf die Kosten, die Komplexität und das Nachhaltigkeitsprofil Ihres Labors aus?

Dr. Parker: Aus labortechnischer Sicht wird die Komplexität reduziert, sodass anstelle der Verwaltung großer Bestände an einzelnen Allergenreagenzien eine einzige standardisierte Testplattform zum Einsatz kommt. Durch den Einsatz unseres MAX 9K lassen sich die Betriebskosten senken, da die Automatisierung den Zeitaufwand für das Laborpersonal und manuelle Pipettierschritte verringert, das Fehlerrisiko senkt und uns mehr Vertrauen in die Genauigkeit der Ergebnisse gibt. Laborfläche ist immer knapp, und so reduzieren der geringere Lager- und Speicherbedarf von Multiplex-Panels den Kühlbedarf und den durch Verfallsdaten bedingten Abfall drastisch. Der MAX 9K ist zudem einfach zu bedienen – und die geschlossene Bauweise des Systems eignet sich gut für unsere molekularbiologische Einrichtung. Aus

Sicht der Nachhaltigkeit zeichnet sich der MAX 9K im Vergleich zu anderen Technologien durch einen geringeren Energieverbrauch, weniger Plastikmüll und geringe Reagenzienmengen aus. Für ein privates Labor bedeutet dies niedrigere Betriebskosten, vereinfachte Logistik und einen geringeren ökologischen Fußabdruck bei gleichbleibend hoher diagnostischer Leistung.

Was ist Ihr Lieblingsmolekül und warum?

Dr. Parker: Das wäre Ara h 2, eines der wichtigsten Speicherproteine der Erdnuss. Ara h 2 ist eines der deutlichsten Beispiele dafür, wie die molekulare Diagnostik die klinische Praxis verändert. Bei extraktbasierten Tests kann eine Erdnussallergie aufgrund von Kreuzreaktivität mit anderen Proteinen schwer zu interpretieren sein. Eine Sensibilisierung gegenüber Ara h 2 ist jedoch stark mit einer echten Erdnussallergie und einem höheren Risiko für systemische Reaktionen verbunden. Für Kliniker hilft der Nachweis von Ara h 2 bei der Beantwortung der entscheidenden Frage: „Handelt es sich um eine echte Erdnussallergie

oder nur um Kreuzreaktivität?“ Diese Klarheit kann unnötige Ernährungseinschränkungen vermeiden, Patienten identifizieren, die eine strikte Vermeidung und Notfallmedikation benötigen, und in einigen Fällen die Notwendigkeit oraler Provokationstests verringern. Es gibt ein weiteres Molekül, das in unserer Laborpraxis zunehmend an Bedeutung gewonnen hat und nun in ALEX³ enthalten ist. α -Gal wird mit dem α -Gal-Syndrom in Verbindung gebracht, einer verzögerten allergischen Reaktion auf das Fleisch von Säugetieren, die Stunden nach dem Verzehr auftreten kann. Aufgrund des ungewöhnlichen Zeitpunkts und der vielfältigen Symptome suchen Patienten oft jahrelang nach einer Diagnose. Seit wir ALEX³ einsetzen, haben wir bei mehreren Patienten, die seit Jahren unter ungeklärten allergischen Symptomen litten, eine zuvor nicht erkannte α -Gal-Sensibilisierung festgestellt. Sie erhielten schließlich eine angemessene Behandlung, was den praktischen Wert der Einbeziehung neuer und klinisch relevanter Allergene in molekulare Testpanels unterstreicht.



„Molekulare Allergene verbessern die Diagnosesicherheit.“

ZUR PERSON

DR. CAROLINE PARKER, B.Med.Sc., PhD

ist Gründerin und wissenschaftliche Leiterin des Forensic Genomics Innovation Hub (FGHI) in Southampton, Großbritannien. Sie verfügt über mehr als 20 Jahre Erfahrung in den Bereichen private Forensik, DNA-Tests für Familien, klinische Genetik und Infektionskrankheiten in Europa und Südafrika. Ihr Ziel ist es, Menschen dabei zu helfen, ihre Gesundheit zu schützen, indem sie wissenschaftlich und klinisch validierte Tests anbietet, die Unsicherheiten in Bezug auf ihr emotionales und körperliches Wohlbefinden beseitigen können.

Referenzen

- 1 Lupinek, C., et al., Big Data-Driven Evolution of a Diagnostic Multiplex IgE-Test: Enhancing Accuracy and Efficacy in Allergy Diagnostics. *Int J Mol Sci*, 2025. 26(9).↪↪↪↪
- 2 Ansotegui, I.J., et al., IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*, 2020. 13(2): p. 100080.↪↪↪
- 3 Hemmer, W., et al., ImmunoCAP cellulose displays cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) epitopes and can cause false-positive test results in patients with high anti-CCD IgE antibody levels. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. 141(1): p. 372-381.e3.↪
- 4 Peveri, S., et al., Molecular diagnostics improves diagnosis and treatment of respiratory allergy and food allergy with economic optimization and cost saving. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2019. 47(1): p. 64-72.↪
- 5 Koch, L., et al., IgE multiplex testing in house dust mite allergy is utile, and sensitivity is comparable to extract-based singleplex testing. *Allergy*, 2020. 75(8): p. 2091-2094.↪
- 6 Koch, L., et al., Molecular allergy diagnosis is sensitive and avoids misdiagnosis in patients sensitized to seasonal allergens. *Clin Transl Allergy*, 2023. 13(3): p. e12231.↪
- 7 Hamilton, R.G., et al., Evolution Toward Chip-Based Arrays in the Laboratory Diagnosis of Human Allergic Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023. 11(10): p. 2991-2999.↪
- 8 MacroArray Diagnostics GmbH. ALEX³ Allergy Xplorer: Instructions for Use [Internet]. Vienna: MacroArray Diagnostics GmbH; [cited 2026 Mar 18]. Available from: <https://www.madx.com/extras> ↪
- 9 Matricardi, P.M., The Very Low IgE Producer: Allergology, Genetics, Immunodeficiencies, and Oncology. *Biomedicines*, 2023. 11(5).↪
- 10 Pawankar, R., Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J*, 2014. 7(1): p. 12.↪
- 11 Platts-Mills, T.A., The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(1): p. 3-13.↪
- 12 Alska, E., et al., Global Burden of Allergies: Mechanisms of Development, Challenges in Diagnosis, and Treatment. *Life (Basel)*, 2025. 15(6): p. 878-900.↪
- 13 Cox, L., et al., Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 127(1 Suppl): p. S1-55.↪↪↪

- 14 Muraro, A., et al., EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 739-743.↩ ↩ ↩
- 15 Muraro, A., et al., EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 2014. 69(8): p. 1008-1025.↩ ↩ ↩
- 16 Pajno, G.B., et al., EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 799-815.↩ ↩ ↩
- 17 Boyce, J.A., et al., Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*, 2011. 31(1): p. 61-75.↩ ↩ ↩
- 18 Sturm, G.J., et al., EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 744-764.↩ ↩ ↩ ↩
- 19 Hamilton, R.G. and J. Oppenheimer, Serological IgE Analyses in the Diagnostic Algorithm for Allergic Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015. 3(6): p. 833-840; quiz 841-842.↩ ↩
- 20 Dramburg, S., et al., EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*, 2023. 34 Suppl 28: p. e13854.↩ ↩ ↩ ↩ ↩ ↩ ↩ ↩ ↩ ↩ ↩
- 21 Bousquet, J., et al., Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*, 2012. 67(1): p. 18-24.↩ ↩
- 22 Hamilton, R.G. and J. Kleine-Tebbe, Molecular Allergy Diagnostics: Analytical Features That Support Clinical Decisions. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015. 15(9): p. 57.↩
- 23 Burbach, G.J., et al., GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*, 2009. 64(10): p. 1507-1515.↩ ↩
- 24 Valenta, R., et al., Food allergies: the basics. *Gastroenterology*, 2015. 148(6): p. 1120-1131.e4.↩
- 25 Antsotegui, I.J., et al., A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J*, 2020. 13(2): p. 10091-10137.↩ ↩
- 26 Matricardi, P.M., et al., Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. 143(3): p. 831-843.↩ ↩
- 27 Turkalj, M., I. Banic, and G. Fressl Juros, Component-Resolved and Multiplex-Specific IgE Diagnostics: Utility in Anaphylaxis and Beyond. *Children (Basel)*, 2025. 12(7): p. 933-949.↩ ↩ ↩ ↩
- 28 Santos, A.F., et al., EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*, 2025. 80(1): p. 14-36↩

- 29 Pascal, M., et al., Basophil Activation Test: Bridging Allergy and Oncology for Diagnostic, Therapeutic and Prognostic Applications in AllergoOncology: An EAACI Position Paper. *Allergy*, 2025. 80(8): p. 2097-2112. ↪
- 30 Kleine-Tebbe, J., P.M. Matricardi, and R.G. Hamilton, Allergy Work-Up Including Component-Resolved Diagnosis: How to Make Allergen-Specific Immunotherapy More Specific. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016. 36(1): p. 191-203. ↪ ↪ ↪
- 31 Celakovska, J., et al., Analysis of Results of Specific IgE in 100 Atopic Dermatitis Patients with the Use of Multiplex Examination ALEX²-Allergy Explorer. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(10): p. 5286-5318. ↪
- 32 Nosslinger, H., et al., Multiplex Assays in Allergy Diagnosis: Allergy Explorer 2 versus ImmunoCAP ISAC E112i. *Diagnostics (Basel)*, 2024. 14(10): p. 976-987. ↪
- 33 Jakob, T., et al., Molecular allergy diagnostics using multiplex assays: methodological and practical considerations for use in research and clinical routine: Part 21 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int*, 2015. 24: p. 320-332. ↪ ↪ ↪ ↪ ↪
- 34 Scala, E., et al., A qualitative and quantitative comparison of IgE antibody profiles with two multiplex platforms for component-resolved diagnostics in allergic patients. *Clin Exp Allergy*, 2021. 51(12): p. 1603-1612. ↪
- 35 Canonica, G.W., et al., A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*, 2013. 6(1): p. 17. ↪ ↪ ↪ ↪ ↪ ↪ ↪
- 36 San Miguel-Rodriguez, A., et al., Component-resolved diagnosis in allergic disease: Utility and limitations. *Clin Chim Acta*, 2019. 489: p. 219-224. ↪
- 37 Matricardi, P.M., et al., Molecular allergy diagnosis enabling personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol*, 2025. 156(3): p. 485-502. ↪ ↪ ↪
- 38 Ekins, R.P., Multi-analyte immunoassay. *J Pharm Biomed Anal*. 1989. 7(2): p. 155-168. ↪
- 39 Templin, M.F., et al., Protein microarray technology. *Trends Biotechnol*. 2002. 20(4): p. 160-166. ↪
- 40 Ekins, R.P., Chu, F.W., Multianalyte microspot immunoassay—microanalytical “compact disk” of the future. *Clin Chem*. 1991. 37(11): p. 1955-1967. ↪
- 41 Pedretti, S., et al., Analysis of the multicomponent ALEX array data to examine patterns of sensitization in Cape Town, South Africa. *Front Allergy*. 2025. 6: p. 1572509. doi: 10.3389/falgy.2025.1572509. ↪
- 42 MacroArray Diagnostics GmbH. ALEX [Internet]. Vienna: MacroArray Diagnostics GmbH; [cited 2026 Mar 18]. Available from: <https://www.madx.com/products/alex> ↪

URHEBERRECHT

© 2026. Alle Rechte vorbehalten.

Herausgeber

MacroArray Diagnostics
Lemböckgasse 59, Top 4
1230 Wien, Österreich

Wissenschaftlicher Content

Dr. Raffaella Campana
Mag. Peter Forstenlechner
Constantine Konstantoulas, PhD
Dr. Christian Lupinek
Dr. Irene Mittermann
Eszter Sarzsinszky, MSc
Julia Sinner, MSc

Nicht-wissenschaftlicher Content/Lektorat/Übersetzung

Tanja Judmann, MA

Brand/Design

Mag. Barbara Schwarz

