

THE XPLORER

NOVEMBER 2022

EDITION # 2

INTERVIEW MIT
PROF. DR. RER.
NAT. MONIKA
RAULF

CCDs im klinischen Alltag

Mehr auf Seite 3

CCDs BEI
INSEKTENGIFT-
ALLERGIE

Gastbeitrag von Dr. rer. nat.
Irene Mittermann

Mehr auf Seite 11



ZUCKERFREIE ALLERGIEDIAGNOSTIK

macroarraydx.com

MADX
MACRO ARRAY DIAGNOSTICS

INHALT

VORWORT

Herausgeber2

HOT TOPIC

CCDs im klinischen Alltag3

LITERATURREZENSION

CCDs – Eine kurze Einführung.....5

Die diagnostische Relevanz von CCDs.....6

Kreuzreaktivität7*„Klassische“ CCDs*.....7*Galaktose- α -1,3-Galaktose (α -Gal)*7*Die Bedeutung von CCDs in der Allergiediagnose*8*CCD-freie Allergie-Diagnose mit dem ALEX²*8

CCD Fallbeispiel.....9

Klinische Vorgeschichte.....9*Aktuelle Situation (2019)*.....9*Auswertung*.....9*ALEX-Testergebnisse*10

CCDs – ein Störfaktor bei Giftallergien.....11

Bienen- und Wespengiftallergene11*N-Glykosylierung*.....12*CCDs*12*Erhöhte Genauigkeit durch CCD-Blockierung*13

INTERVIEW

Status Quo: Life-Science-Unternehmen in Europa.....14

NEUIGKEITEN BEI MADX

E-Learning, Events und Studien17

Die MADx Academy stellt sich vor17*MADx Distributor Convention 2022*.....18ALEX² in neuer globaler Studie zu Fischallergie vertreten.....19

ANHANG

Index20

IMPRESSUM

Urheberrecht22

HERAUSGEBER



LIEBE LESER,

herzlich willkommen zur zweiten Ausgabe von THE XPLORER. Unsere erste Ausgabe im Juni 2022 stand ganz im Zeichen von exotischen Früchten und deren allergenem Potenzial. In dieser Ausgabe liegt unser Fokus auf CCDs (kreuzreaktiven Kohlenhydrat-Determinanten)

und deren Einfluss auf die Allergiediagnostik.

Um dieses Thema näher zu beleuchten, haben wir mit Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf, der Leiterin des Kompetenzzentrums Allergologie/Immunologie am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), über die Rolle der CCD-spezifischen IgE-Antikörper im klinischen Alltag gesprochen.

Darüber hinaus haben wir der diagnostischen Relevanz von CCDs in der Allergiediagnostik ein weiteres Kapitel gewidmet, mit besonderem Fokus auf CCDs bei Insektengiftallergie und wie die Blockierung von CCD-spezifischen Antikörpern die Genauigkeit von Ergebnissen in der In-vitro-Allergiediagnostik erhöht.

Im zweiten Teil von THE XPLORER werden wir Ihnen unsere neu eröffnete Lernplattform, die MADx Academy, näher vorstellen und einen Rückblick auf die erste MADx Distributor Convention geben, die am 5. und 6. September 2022 in Wien stattgefunden hat.

Gute Unterhaltung mit der zweiten Ausgabe von THE XPLORER!

Christian Harwanegg

CEO Macro Array Diagnostics

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





CCDs im klinischen Alltag

Interview mit Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf

Wie sehen Sie die Rolle von CCD-spezifischen IgE-Antikörpern im klinischen Alltag?

Dr. Raulf: Da viele Allergene Glykoproteine sind und diese gehäuft in Pollen, besonders Gräserpollen, in pflanzlichen Nahrungsmitteln, aber auch in Naturlatex und Hölzern sowie in Insekten vorkommen, findet man CCD-spezifische IgE-Antikörper vornehmlich in Seren von Patienten mit multiplen Sensibilisierungen gegen pflanzliche Allergene. Die kreuzreaktiven Kohlenhydrate liegen als Seitenketten und damit relativ exponiert in den Glykoproteinen vor und können so leicht als immunogene Bindungsstellen wirken, d.h. IgE-Antikörper können dort leicht binden. Das erschwert häufig die Identifikation der für eine schwere Symptomatik ursächlichen Allergene. Der Nachweis der

IgE-Antikörper gegen CCDs ist einerseits spezifisch und richtig positiv, korreliert aber nicht mit der Klinik.

Daher gehört es meines Erachtens zum diagnostischen Algorithmus bei polysensibilisierten Personen, zum Beispiel mit einer Naturlatex-Sensibilisierung ohne Hinweis auf einen beruflichen Naturlatexkontakt, eine Testung auf Anti-CCD-Antikörper im Serum durchzuführen. So konnten wir z.B. nachweisen, dass bei Latexallergikern aus dem Gesundheitswesen nur sehr selten spezifisches IgE gegen CCD nachweisbar ist.

Findet man hingegen bei polysensibilisierten Personen Latex-spezifisches IgE ohne nachweisbare Naturlatex-Exposition, so sind in den meisten Fällen auch Anti-CCD-Antikörper vorhanden.

Auch bei Beschäftigten aus der Holzverarbeitenden Industrie mit IgE-Antikörpern gegen Buchen- und Kiefernholz konnten insbesondere bei allen Doppelsensibilisierten ebenfalls spezifische IgE-Antikörper gegen CCD detektiert werden. Bei dieser Studie und der weiteren Charakterisierung der Studiengruppe zeigte sich, dass bei Beschäftigten ohne allergische Symptome die IgE-Bindung überwiegend auf diesen Kohlenhydratstrukturen beruhte. Aus diesen Erfahrungen heraus gehört es bei uns zum Routinealgorithmus, insbesondere bei multiplen IgE-Reaktionen auf pflanzliche Allergene, auch CCDs zu testen.

Testen Sie routinemäßig auf das Vorhandensein von CCD-spezifischen IgE-Antikörpern? Wenn ja, wie häufig finden Sie CCD-positive Seren? Welche Allergenquellen sind besonders häufig im Test CCD-positiv?

” CCD-Inhibition erhöht die Spezifität eines Allergietests.

“

Dr. Raulf: Ja, wir testen routinemäßig auf CCD-spezifisches IgE insbesondere bei Polysensibilisierten, z.B. bei Verdacht auf eine Holzstaub-sensibilisierung und bei Personen mit positiven IgE-Antikörpern gegen Naturlatex, wenn keine berufliche Exposition vorliegt. Unter Polysensibilisierten finden wir häufig, dass auch Antikörper gegen CCDs vorliegen.

Welche Eigenschaften von IgE-Testsystemen haben Einfluss auf die Höhe der CCD-Interferenz?

Dr. Raulf: Insbesondere bei der Verwendung von Multiallergenen, Streifentests und allen Assays in denen auch natürlich gereinigte, insbesondere Nahrungsmittelallergene verwendet werden, ist die CCD-Problematik nach wie vor von großer Bedeutung. Bei Nahrungsmittelallergenquellen ist die Verwendung von Gesamtextrakten nach wie vor relevant und somit auch die darin enthaltenen Glykostrukturen, da für diese Allergenquellen die Komponenten-auflösende Diagnostik noch nicht vollständig zur Verfügung steht, bzw. noch nicht alle Allergene identifiziert und isoliert sind, und verfügbar sind. Man sollte daher immer bedenken, dass eine Differenzierung zwischen Anti-CCD-IgE und proteinspezifischem bzw. peptidspezifischem IgE von großer Bedeutung ist. Damit die klinische Relevanz der Ergebnisse eines Blut-Allergietests gegeben ist, sollten

Multiplextests, die auch Extrakte bzw. aus den Extrakten isolierte Allergenkomponenten verwenden, unbedingt eine Inhibition der Anti-CCD-spezifischen IgE-Antikörper integrieren. Falls die Allergene in rekombinanter Form verfügbar sind, sind diese in der Regel ohne CCD-Komponenten und zu bevorzugen.

Was ist für Sie der Wert der Blockierung von CCD-spezifischen IgE Antikörpern?

Dr. Raulf: Für die in-vitro Diagnostik haben sich natürliche Glykoproteine wie Bromelain, Meerrettichperoxidase (HRP) und Ascorbat Oxidase als Screening-Tools bewährt, wobei HRP die höhere Sensitivität hat. Mit den genannten Glykoproteinen lässt sich der spezifische Nachweis für Anti-CCD IgE-Antikörpern führen. Außerdem können sie für Inhibitionen, sprich Blockierung von Anti-CCD-spezifischen IgE-Antikörpern, verwendet werden. Allein der Einsatz der CCD-Tools erlaubt allerdings nicht festzustellen, ob die IgE-Bindung an eine bestimmte Allergenquelle ausschließlich auf CCDs beruht oder ob hier noch zusätzliche Peptid epitope erkannt werden bzw. Proteinspezifische IgE-Antikörper beteiligt sind. Die Inhibition von CCD-spezifischen IgE-Antikörpern erhöht die Spezifität eines Allergietests. Ein Screening auf CCD-spezifisches IgE kann sich als aufwändig gestalten und kann

in der Routineapplikation nicht immer durchgeführt werden. Deshalb kann es von Vorteil sein Testsysteme zu verwenden, die diesen Inhibitionsschritt automatisch integrieren. Rekombinante Allergene, die in e.coli hergestellt werden, enthalten in der Regel keine CCD-Epitope und sind daher zu bevorzugen.

Eine weitere Möglichkeit, um CCD-Interferenzen zu umgehen, ist die Verwendung von molekularen Allergenen – welche Erfahrungen haben Sie diesbezüglich gemacht?

Dr. Raulf: Rekombinant hergestellte Allergene eignen sich sehr gut, um diese CCD-Problematik zu umgehen. Allerdings gibt es insbesondere für berufliche Allergene mit der Ausnahme Naturlatex nur für sehr wenige Allergenquellen kommerziell verfügbare rekombinante Einzelallergene. Im Zusammenhang mit der Aufklärung einer Sensibilisierung auf Naturlatex haben wir einen Diagnostikalgorithmus für die Serologie entwickelt, in dem die verfügbaren rekombinanten Latexallergene und auch CCD-Tools eingesetzt werden. Auf diese Weise ist Differenzierung zwischen klinisch relevanter Allergie und Sensibilisierung basierend auf CCDs bzw. anderen Panallergenen möglich, sodass dem Patienten individuelle Präventions- und ggf. Therapieempfehlungen gegeben werden können.

ZUR PERSON

PROF. DR. RER. NAT. MONIKA RAULF

studierte Chemie und Biologie und promovierte an der Fakultät für Biologie, bevor sie eine Professur an der Fakultät für Medizin antrat. Seit 1990 ist sie Leiterin des Kompetenzzentrums Allergologie/Immunologie am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA).

„Polysensibilisierte haben oft auch Antikörper gegen CCDs.“





CCDs – Eine kurze Einführung

Die meisten Proteine in Zellen und Gewebe aller Art sind Glykoproteine¹, d.h. Proteine², an die eine oder mehrere Zuckerketten kovalent gekoppelt sind. Aufgrund des großen Repertoires an Monosacchariden und der zahlreichen Möglichkeiten, wie sie miteinander verbunden werden können, gibt es eine riesige Anzahl solcher Kohlenhydrat-Seitenketten. Auffallend ist, dass nur eine Handvoll bestimmter Muster beschrieben wurde, die beim Menschen eine spezifische IgE-Reaktion auslösen³, entweder aufgrund bestimmter Verknüpfungsmuster oder Monosaccharide, die beim Menschen nicht vorkommen.⁴

Die häufigsten Zuckerstrukturen, die an IgE-Reaktionen beteiligt sind, sind die „klassischen“ kreuzreaktiven Kohlenhydrat-determinanten (CCDs), die in vielen verschiedenen Allergenquellen sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs vorkommen.³ Bemerkenswert ist, dass IgE-Antikörper, die

an CCD-Strukturen binden, nur gelegentlich an der Auslösung von Allergiesymptomen beteiligt sind.

Zur Erklärung dieses seltenen Phänomens wurden im Wesentlichen zwei Konzepte vorgeschlagen: Erstens wurde angenommen, dass CCD-spezifisches IgE eine geringe Affinität zu seiner Zielstruktur aufweist und daher nicht in der Lage sein sollte, eine stabile Vernetzung des an Effektorzellen gebundenen IgE zu bewirken, die für die Aktivierung der letzteren erforderlich ist. Im Gegensatz zu dieser Annahme zeigte eine mit Hasen-Antiseren durchgeführte Studie hohe Bindungsaffinitäten⁵, allerdings waren diese Ergebnisse aus methodischen Gründen (Affinitätsmessung auf der Grundlage polyklonaler Seren, kontroverse Ergebnisse bei verschiedenen Nagetieren) nicht ganz schlüssig. Die zweite Hypothese ging von einem zu großen Abstand zwischen benachbarten zuckerbasierten IgE-Bindungsstellen

auf der Oberfläche des Glykoproteins aus, der mit einer effizienten und stabilen IgE-Verknüpfung unvereinbar ist.⁴ Das Verständnis dieser Mechanismen wird durch Fälle von Patienten, bei denen eine Diskrepanz zwischen der CCD-induzierten Basophilenaktivierung in-vitro bei gleichzeitigem Fehlen jeglicher, CCD-vermittelter klinischer Reaktivität festgestellt wurde, noch weiter getrübt.⁶

Da jedoch CCD-spezifische IgE-Antikörper bei mehr als 30 % der Pollenallergiker und sogar bei 5 % der nichtallergischen Bevölkerung nachweisbar sind⁷, führen sie bei der serologischen Allergiediagnose häufig zu irreführenden Ergebnissen, wenn Allergenextrakte, die häufig CCDs enthalten, oder CCD-haltige natürliche Allergene verwendet werden. In dieser Ausgabe werden Methoden zur Überwindung dieser Einschränkung beschrieben.

Die diagnostische Relevanz von CCDs

Kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten (CCDs) sind Zuckerstrukturen, die in verschiedenen Pollen, Früchten, Getreidesorten, Nüssen, Gewürzen und Insektengiften vorkommen und bei bis zu 30 % der Allergiker eine IgE-Produktion auslösen können, was als ernstes Problem angesehen werden kann.^{7, 8} CCDs können vom menschlichen Immunsystem als fremd eingestuft werden und bei einigen Personen die Bildung von IgE-Antikörpern auslösen.⁹ Man geht davon aus, dass IgE-Antikörper, die mit CCD-Epitopen reagieren, eine begrenzte oder gar keine klinische Bedeutung haben, was zum Teil auf ihre geringe Avidität (Stärke der Mehrfachbindung zwischen Antikörper und Antigen) und marginale biologische Aktivität zurückzuführen ist. In in-vitro Tests sagen CCD-reaktive IgE-Antikörper weder die Entwicklung klinischer Symptome bei Allergenexposition

voraus, noch sind sie mit dem Schweregrad der Erkrankung verbunden.^{10, 11}

Die CCD-Reaktivität kann sich jedoch auf die diagnostische Genauigkeit der quantitativen Messung von IgE-Antikörpern in der Serumanalyse eines Patienten auswirken und somit das Ergebnis der IgE-Tests erheblich beeinflussen. CCDs sind eine häufige Ursache für falsch erhöhte und falsch-positive Testergebnisse in in-vitro Tests, bei denen glykosylierte natürliche Allergene oder Extrakte verwendet werden. Solche Extrakte können Glykoproteine enthalten, die mit dem IgE des Patienten reagieren können. Bei Pflanzen- und Insektengiftallergenen ist die relevante Epitopstruktur eine α -1,3-Fucose am Asn-verknüpften Zuckerrest der sogenannten N-Glykane. Aufgrund ihrer weiten Verbreitung werden N-Glykane, die dieses Epitop tragen, als CCDs bezeichnet.

Die Mitbestimmung von IgE-Antikörpern, die gegen CCD-Strukturen gerichtet sind, kann einen irreführenden Eindruck von einer klinisch relevanten Polysensibilisierung vermitteln und zu einer ungenauen Diagnose und, in weiterer Folge, zur Empfehlung einer nicht-indizierten Immuntherapie führen. Abhilfe für die IgE-basierte In-vitro-Diagnostik schaffen nicht-glykosylierte rekombinante Allergenkomponenten oder spezifische CCD-Inhibitoren. Das hohe Potenzial rekombinanter Allergene wird im Rahmen der molekularen Allergiediagnostik durch Allergenarrays mit insgesamt fast 300 Allergenen und Extrakten optimal ausgeschöpft, während CCD-Inhibitoren die Spezifität der konventionellen extraktbasierten Diagnostik erhöhen. Reagenzien für den Nachweis und die Hemmung der Bindung von CCD-spezifischen IgE-Antikörpern von CCDs aus Pflanzen und Insekten wurden entwickelt, während Werkzeuge für galaktosehaltige kreuzreaktive

Kohlenhydratdeterminanten (GalCDs) aus Milch und Fleisch hinterherhinken.¹²

KREUZREAKTIVITÄT

Kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten sind, wie der Name schon sagt, für viele verschiedene Kreuzreaktionen verantwortlich. Bei der IgE-Kreuzreaktivität binden Antikörper an Proteine, Kohlenhydrate oder Glykoproteine, die identische oder ähnliche antigene Eigenschaften haben. Dies kann zum einen auf eine hohe Sequenzähnlichkeit (lineare Epitope) und zum anderen auf die Ähnlichkeit der 3D-Struktur (Konformationsepitope) zurückzuführen sein.

„KLASSISCHE“ CCDs

Die CCDs des Pflanzenreichs, der Arthropoden (Gliederfüßer) und der Mollusken (Weichtiere)

lassen sich im Wesentlichen in zwei Typen unterteilen: MMXF und MUXF. Dabei handelt es sich um N-Glykane mit α -1,3-gebundener Fucose, wie sie vor allem bei Insekten und im gesamten Pflanzenreich – nicht aber bei Säugetieren – vorkommen. Bei Pflanzen kann eine zusätzliche Xylose an Position 2 des Glykanrückgrats (β -1,2-gebundene Xylose) ebenfalls eine antigene Determinante darstellen.

Die Kohlenhydrate liegen als Seitenketten vor, sind also exponiert und stellen eine Bindungsstelle für IgE-Antikörper dar und sind für Kreuzreaktionen verantwortlich. Da Pflanzenallergene meist Glykoproteine sind und häufig in Pollen, insbesondere Gräserpollen, sowie in pflanzlichen Lebensmitteln und Naturlatex vorkommen, werden gegen CCDs gerichtete IgE-Antikörper vor allem in Seren von Patienten mit Mehrfachsensibilisierungen gegen Pflanzenallergene gefunden.

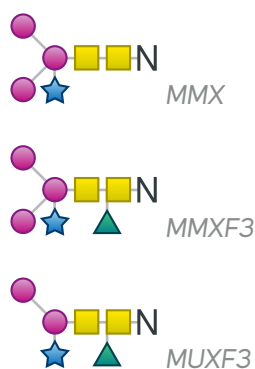
Da CCD-spezifische IgE-Antikörper weitgehend klinisch irrelevant sind, können sie jedoch die Allergiediagnose erschweren.

GALAKTOSE- α -1,3-GALAKTOSE (α -GAL)

Eine weitere kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminante wurde als mögliche Ursache für anaphylaktische Reaktionen auf ein rekombinantes Glykoprotein-Medikament (Cetuximab) beschrieben, das die Bezeichnung α -1,3-Galaktose trägt.¹³ Diese galaktosehaltige Determinante (GalCD, galaktosehaltige kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminante) wurde in mehreren Fällen als Auslöser für verzögerte allergische Reaktionen auf rotes Fleisch vermutet.¹⁴ GalCDs sind Zuckerstrukturen auf Zellen und Geweben von Säugetieren, ausgenommen Primaten und Menschen, die nicht in der Lage sind, den Zuckerrest auf natürliche Weise im Körper zu produzieren. Daher können GalCDs in bestimmten Fällen klinische Relevanz haben und Fleischallergien auslösen – möglicherweise als Folge von Zeckenstichen.¹⁵

Gegenwärtig verdichten sich die Hinweise auf rotes Säugetierfleisch, Zeckenstiche und Helminthenbefall als Ursache für eine Sensibilisierung gegen GalCDs. Amerikanische Forscher gehen davon aus, dass die Betroffenen zuvor Stiche der amerikanischen Zecke (*Amblyomma americanum*) erlitten haben. Das Kohlenhydrat ist im Speichel der amerikanischen Zecke enthalten und könnte somit die spezifische Immunreaktion gegen das Molekül erklären. Der genaue Mechanismus ist jedoch bisher unklar geblieben.

Pflanzen



Insekten



Säuger (außer Primaten)



LEGENDE

- N-Acetylglukosamin
- ◆ Galaktose
- ▲ Fucose

- Mannose
- ★ Xylose

Allergien gg. α -Gal sind im Gegensatz zur echten Fleischallergie (Allergie gg. den Proteinanteil aus Muskelfleisch) auf Rind-, Lamm-, Wild- und Schweinefleisch beschränkt. Innereien enthalten eine deutlich höhere Konzentration von α -Gal als reines Muskelfleisch. Das Zuckermolekül ist jedoch in keiner Art von Geflügel oder Fisch vorhanden, so dass beim Verzehr von Geflügel oder Fisch keine allergischen Reaktionen auftreten.

Bei Milch- und Fleischextrakten führen GalCDs jedoch wahrscheinlich häufig zu falsch-positiven Ergebnissen.

DIE BEDEUTUNG VON CCDs IN DER ALLERGIEDIAGNOSE

In der Literatur wird das Vorhandensein von Anti-CCD-Antikörpern bei bis zu 30 % der Allergiker beschrieben. Daher ist es wichtig, das mögliche Vorhandensein von CCD-spezifischen IgE-Antikörpern in einer Serumprobe eines Patienten zu berücksichtigen.

Die Blockade dieser sIgE-CCD-Antikörper führt zu Ergebnissen mit höherer klinischer

Spezifität, insbesondere in Bezug auf Pflanzen, pflanzliche Nahrungsmittel, Mollusken und Insektengifte.^{16 17}

CCD-FREIE ALLERGIE-DIAGNOSE MIT DEM ALEX²

Um die in-vitro-Allergiediagnostik zu verbessern, hat Macro Array Diagnostics einen CCD-Blocker integriert, der CCD-spezifische Antikörper adsorbiert. Der CCD-Blocker ist standardmäßig in jedem ALEX²-Testkit integriert, ohne dass ein zusätzlicher Inkubationsschritt erforderlich ist.

Der CCD-Blocker ist in dem Serumverdünnungsmittel enthalten, das im ersten Testschritt zur Verdünnung der Serumprobe verwendet wird. Wenn die Serumprobe dann auf die ALEX²-Kartusche aufgetragen wird, können nur freie IgE-Antikörper an die Allergene binden, für die sie spezifisch sind. CCD-spezifisches IgE wird durch den CCD-Blocker gebunden und kann sich daher nicht mit den auf der Festphase des Tests vorhandenen CCD-Strukturen verbinden. Somit verhindert

der CCD-Blocker die Bindung von CCD-spezifischen Antikörpern an CCDs auf natürlichen Allergenen oder in CCD-haltigen Allergenextrakten, und nur IgE-Antikörper mit Spezifität gegen den Proteinanteil können an die Allergene bzw. Extrakte auf der Testoberfläche binden, was zu einem IgE-Signal ohne CCD-Interferenz führt. Nach einem Waschschritt wird eine Farbreaktion ausgelöst, die zu einer spezifischen Messung von ausschließlich allergenspezifischen IgE-Antikörpern führt.

Der wichtige Effekt der CCD-Blockierung wird deutlich, wenn man die Ergebnisse eines ALEX²-Tests mit und ohne CCD-Blockierung vergleicht. Der Test ohne CCD-Blockierung führt zu mehreren falsch-positiven Testergebnissen, die mit jenen von rein extraktbasierten Tests vergleichbar sind. Der mit dem CCD-Blocker durchgeführte ALEX²-Test eliminiert falsch positive Testergebnisse aufgrund von CCD-Interferenzen, vermeidet klinisch irrelevante Ergebnisse und ist für präzise In-vitro-Allergietests unerlässlich. Genauere Tests führen zu einer genaueren Behandlung.

CCD Fallbeispiel

Eva, 19 Jahre, aus Nord-West-Europa

KLINISCHE VORGESCHICHTE

Eva leidet seit ihrer Kindheit an einer allergischen Rhinitis, verursacht durch eine Allergie gegen Gräserpollen und Hausstaubmilben. Darüber hinaus werden keine Allergien, sonstigen Erkrankungen bzw. regelmäßige Medikamenteneinnahme angegeben. Evas Mutter wurde geraten, Erdnüsse und Nüsse während ihrer Schwangerschaft zu vermeiden. Bis jetzt hat Eva ebenfalls sowohl Erdnüsse als auch Nüsse gemieden, aber Spuren dieser Nahrungsmittel wurden in der Vergangenheit konsumiert. Als Kind litt sie an atopischer Dermatitis und wurde bei Infektionen der Atemwege bis zum Alter von 12 Jahren mit Asthmamedikamenten behandelt. Es konnten keine Informationen zu Allergien bei direkt verwandten Personen erhoben werden.

AKTUELLE SITUATION (2019)

Letztes Jahr suchte Eva einen Allgemeinmediziner auf, weil sie nach dem Verzehr eines asiatischen Gerichts Bauchschmerzen und Durchfall hatte. Sie fragte den Hausarzt, ob eine Allergie gegen Erdnüsse die Ursache für ihre Symptome sein könnte. Der Hausarzt ordnete spezifische IgE-Tests (Einzelbestimmungen)

Allergenquelle	IgE Level [kU _A /L]
Mandel	67.0
Haselnuss	33.2
Erdnuss	21.1
Kokosnuss	6.6
Paranuss	0.74

an, die folgende Ergebnisse zeigten: Die Patientin wurde danach an einen Allergologen überwiesen, der die in-vitro Tests ca. einen Monat nach den ersten Testergebnissen (Januar 2019) wiederholte und dieselben Resultate beobachtete.

Hauttests wurden durchgeführt und zeigten positive Ergebnisse für Gräserpollen und Hausstaubmilben. Prick-to-Prick-Tests mit frischen Nüssen - Mandel, Paranuss, Cashew, Haselnuss, Macadamia, Pekannuss, Erdnuss und Pistazie - zeigten negative Ergebnisse.

Die Provokationstestung mit Erdnuss (offene orale Nahrungsmittel-Challenge) zeigte ebenfalls ein negatives Ergebnis.

Ein ALEX-Test wurde angeordnet, um die spezifischen IgE-Tests von Dezember 2018 und Januar 2019 neu zu bewerten.

AUSWERTUNG (Ergebnisse auf S. 10)

- Die Ergebnisse des Hauttests wurden auf molekularer Ebene für Gräserpollen und Hausstaubmilben bestätigt.
- Die wichtigsten Gräserpollenallergene Lol p 1 und Phl p 1 waren positiv, wodurch eine genuine Sensibilisierung gegen Gräserpollen bestätigt wird. Bei Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik ist eine AIT gegen Gräserpollen indiziert.
- Pollenextrakt aus Roggen zeigte ein positives Ergebnis aufgrund von Kreuzreaktivität zu den Lieschgras-Komponenten Phl p 1 und Lol p 1.
- Die Hausstaubmilbenallergene Der f 1 und Der p 1 waren positiv, entsprechend einer genuine Sensibilisierung gegen Hausstaubmilbe. Bei Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik ist eine AIT indiziert.
- In seltenen Fällen ist Der p 5 das einzige positive molekulare Allergen bei milbensensibilisierten Patienten, die Implikationen für die Verschreibung einer AIT sind noch nicht erforscht.
- Ves v 5, ein Hauptbestandteil von Wespengift, war ebenfalls positiv. Da der Patient keine Wespenallergie als Auslöser der Symptome erwähnte, ist die Sensibilisierung höchstwahrscheinlich klinisch irrelevant.
- Sämtliche getesteten pflanzlichen Lebensmittel, darunter mögliche Auslöser von starken allergischen Reaktionen, wie Erdnuss oder Baumnüsse, die mit dem traditionellen Test (Singleplex) System positiv waren, waren negativ.
- Bisher gemiedene Lebensmittel können in den Speiseplan der Patientin wieder aufgenommen werden.

ALEX-TESTERGEBNISSE

ZUSAMMENFASSUNG

- Der ALEX-Allergietest bestätigte die Ergebnisse der Hauttests.
- In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik kann eine Indikation für eine AIT gegen Gräserpollen- und Milbenallergie gestellt werden.
- Die automatische CCD-Blockierung des ALEX-Tests reduzierte die Anzahl der klinisch irrelevanten Ergebnisse drastisch: **von 110 auf 10.**
- CCD-spezifische IgE-Antikörper können einen starken Einfluss auf die Testergebnisse haben.
- Wesentlich bessere Übereinstimmung der Ergebnisse mit CCD-Blockierung mit dem klinischen Bild.
- Der interpretative Aufwand des Arztes wurde durch die Blockierung von CCD-spezifischen Antikörpern erheblich verringert.



CCDs – ein Störfaktor bei Giftallergien

Stiche von Honigbienen und Wespen können bei Insektengiftallergikern IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, die sich als lokale bis hin zu schweren systemischen allergischen Reaktionen äußern können. Eine Insektengiftallergie ist eine der wichtigsten Ursachen für lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen bei Erwachsenen, und schwere Reaktionen können als erste Manifestation nach einem Stich auftreten.^{18, 19} Die Prävalenz großer lokaler Reaktionen (LLR) beträgt bis zu 26 % in der erwachsenen Bevölkerung. LLR sind als Schwellungen mit einem Durchmesser von mehr als 10 cm definiert, die bis zu 48 Stunden anhalten. Nach epidemiologischen Daten haben zwischen 3 und 8 % der Erwachsenen und 1% der Kinder eine Vorgeschichte mit schweren Stichreaktionen. Schwere allergische Reaktionen auf Insektengifte betreffen verschiedene Organe und umfassen generalisierte Schwellungen und Juckreiz, Urtikaria, Angioödem,

Durchfall, Erbrechen, Engegefühl in der Brust, Kurzatmigkeit mit Anschwellen des Rachens und Bronchospasmus. Somit könnten die Haut, die Atemwege, der Magen-Darm-Trakt und das Herz-Kreislauf-System betroffen sein. In den Vereinigten Staaten werden jedes Jahr mindestens 40-100 tödliche Stichreaktionen gemeldet, und es ist wahrscheinlich, dass weitere Todesfälle nicht erkannt und daher nicht gemeldet werden.²⁰ Leider gibt es keine Surrogatmarker, mit denen sich vorhersagen ließe, wer nach einem Stich eine systemische Reaktion erleidet und ob diese schwerwiegend sein wird oder nicht.²¹ Insekten, die häufig schwere allergische Reaktionen hervorrufen, gehören zur Ordnung der Hautflügler (Hymenoptera) und zur Familie der Apidae (*Apis mellifera*, Honigbiene), Vespidae (*Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*, Wespe) oder Vespinae (*Polistes dominula*, Papierwespe).

BIENEN- UND WESPENGIFT-ALLERGENE

Die in Hymenopteragiften enthaltenen Allergene können eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ I auslösen, die durch allergenspezifische Immunglobulin E (IgE)-Antikörper vermittelt wird und einen Risikofaktor für nachfolgende allergische Reaktionen darstellt. Insektengiftallergien treten weltweit auf und können mit verschiedenen sozialen Einschränkungen und Beeinträchtigungen der täglichen Aktivitäten verbunden sein. Leider haben die meisten Patienten Schwierigkeiten, das stechende Insekt richtig zu identifizieren. Bis zu 50 % der Patienten mit einer Hymenoptera-Allergie weisen bei serologischen Tests mit Bienen- und Wespengiftextrakten doppelt positive Ergebnisse auf. Dies wirft das Problem auf, das relevante Gift für eine Immuntherapie

zu identifizieren, insbesondere bei Patienten, die nur auf ein Gift schwer reagieren.²²

Neben einer gründlichen klinischen Anamnese ist der Test auf spezifische IgE-Reaktivität gegenüber gereinigten natürlichen oder rekombinanten Giftallergenen zu einem wichtigen diagnostischen Mittel geworden, um das krankheitsverursachende Insekt zu identifizieren. Die Identifizierung des die allergische Reaktion auslösenden Insekts ist jedoch für die Auswahl des richtigen Giftes für eine erfolgreiche Immuntherapie unerlässlich.

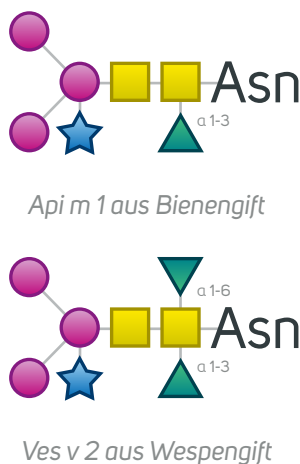
In den letzten 25 Jahren haben molekularbiologische Verfahren die Identifizierung und Charakterisierung von Bienen- und Wespengiftallergenen ermöglicht. Bei Bienengiftallergenen sind Phospholipase A2 (Api m 1), Hyaluronidase (Api m 2) und Icarapin (Api m 10) die häufigsten Allergene. Phospholipase A1 (Ves v 1) und Antigen 5 (Ves v 5) sind wichtige Wespengiftallergene.²⁰ Alle wichtigen Bienengiftallergene sind hoch immunogene Glykoproteine, die aus einer Polypeptidkette (Protein) mit angehängten Kohlenhydratgruppen bestehen. Api m 1, Api m 2 und Api m 10 sowie die Wespengiftallergene Ves v 2 (Hyaluronidase) und Ves v 3 (Dipeptidyl-Peptidase IV) tragen Kohlenhydrate. Es ist wichtig zu wissen, dass die glykosylierten Allergene über Protein- und/oder Kohlenhydrat-Epitope IgE-Antikörper von allergischen Patienten binden können. Im Gegensatz zu den wichtigsten Bienengiftallergenen sind Ves v 1 und Ves v 5, die wichtigsten Wespengiftallergene, nicht glykosyliert.

N-GLYKOSYLIERUNG

Die N-Glykosylierung ist eine posttranslationale Modifikation von eukaryotischen Proteinen, bei der Oligosaccharideinheiten

an die Aminosäurereste von Asparagin (Asn, N) angehängt werden. N-Glykanverzweigungen können je nach Organismus oder Zelltyp aus verschiedenen Kohlenhydratgruppen wie Mannose, Fucose und Xylose bestehen. Fucose ist beispielsweise in gleicher Weise in glykosylierten Proteinen aus Pollen, pflanzlichen Nahrungsmitteln und Insektengift vorhanden.²³ Bei einigen Proteinen ist die N-Glykosylierung für die korrekte Faltung, die Funktion und die Halbwertszeit des Proteins notwendig und kann für die Zellanhaftung oder Protein-Ligand-Interaktionen entscheidend sein.

N-Glykosylierung bei Api m 1 und Ves v 2



RELEVANTE MONOSACCHARINE

- N-Acetylglukosamin
- Mannose
- ▲ Fucose
- ★ Xylose

CCDs

Es wurde festgestellt, dass Kohlenhydratreste, insbesondere α -1,3-Fucose, die an den N-Glykan-Kern gebunden ist, hoch immunogen sind und bei etwa 20 % der allergischen Patienten eine IgE-Immunantwort auslösen können. Da glykosylierte Allergene aus Pollen, pflanzlichen Lebensmitteln und Insektengiften die gleichen Kohlenhydratbestandteile aufweisen, bilden die Zuckerreste hochgradig kreuzreaktive IgE-Epitope und werden daher als kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten (CCD) bezeichnet. CCDs können eine IgE-Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Wespengift, aber auch zwischen nicht verwandten Allergenquellen wie Pollen, pflanzlichen Lebensmitteln, Schimmelpilzen, Latex und sogar Helminthen (parasitäre Würmer) und Milben verursachen.²⁴ Die klinische Relevanz und allergene Aktivität von kohlenhydratgerichtetem IgE ist gering, was bedeutet, dass CCD-spezifisches IgE in den allermeisten Fällen keine Symptome verursacht. Daher kann CCD-spezifisches IgE zu falsch-positiven und irreführenden In-vitro-diagnostischen Testergebnissen führen. Extrakte, die aus natürlichen Allergenquellen gewonnen werden, können glykosylierte Proteine enthalten, die CCD-spezifisches IgE binden können. Bei der Verwendung von Allergenextrakten oder glykosylierten Allergenen können positive IgE-Ergebnisse allein auf dem Nachweis von CCD-spezifischem IgE beruhen. Seren, die CCD-spezifisches IgE enthalten, zeigen häufig IgE-Reaktivität auf eine Vielzahl von Extrakten aus Pollen, Gemüse, Obst und Insektengift sowie auf gereinigte natürliche glykosylierte Allergene. Auf der Grundlage dieser falsch-positiven Testergebnisse können

Patienten falsche Ernährungsempfehlungen und sogar eine ungerechtfertigte Immuntherapie erhalten²⁵.

Insbesondere bei Insektengiftallergien spielt das Vorhandensein von CCDs eine immer wichtigere Rolle bei der Allergiediagnose. Mehr als 50 % der Patienten zeigen eine doppelte IgE-Positivität gegenüber Bienen- und Wespengiftextrakten²⁶. Daher ist es schwierig, eine echte Co-Sensibilisierung gegen beide Gifte von einer Kreuzreaktivität mit homologen Allergenen in beiden Giften (z. B. Api m 2, Ves v 2) oder einer Kreuzreaktivität durch IgE, das gegen klinisch irrelevante Kohlenhydratepitope gerichtet ist, zu unterscheiden. Beispielsweise können Patienten, die gegen Gräserpollen allergisch sind, eine IgE-Reaktion auf N-Glykane aufweisen, die zu einer Kreuzreaktion mit Bienengiftallergenen (z. B. Api m 1) führen kann, obwohl die Patienten nicht auf Bienengift allergisch waren. Umgekehrt ist Bienengift ein starker Auslöser von CCD-spezifischem IgE, das mit Pollenglykoproteinen kreuzreagieren kann.

ERHÖHTE GENAUIGKEIT DURCH CCD-BLOCKIERUNG

CCD-spezifisches IgE kann in Serumproben durch Verwendung eines natürlichen glykosylierten Proteins wie Bromelain aus der Ananas oder Meerrettichperoxidase bestimmt werden. Dieser CCD-Test zeigt das Vorhandensein von kohlenhydratspezifischem IgE an, aber durch Testen der gleichen Serumproben auf glykosylierte Allergene oder Allergenextrakte kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Seren ausschließlich CCD-spezifisches IgE oder zusätzlich peptidspezifisches IgE enthalten.²⁵

Um die Probleme der CCDs zu umgehen, wurden die Allergene als nicht-glykosylierte Proteine in *E. coli* exprimiert, aber es wurde beobachtet, dass in einigen Fällen die nicht-glykosylierten Allergene eine falsche Faltung und damit eine geringere IgE-Reaktivität aufweisen als die natürlich glykosylierten Varianten. Um falsch-positive Testergebnisse zu vermeiden, die durch CCD-spezifisches

IgE verursacht werden, kann ein CCD-Blocker verwendet werden. Der CCD-Blocker besteht aus einem nicht allergenen Protein- oder Peptidgerüst, an das mehrere N-Glykan-Ketten gebunden sind. Durch Zugabe eines CCD-Blockers zur Serumprobe kann das Kohlenhydrat-spezifische IgE an den CCD-Blocker binden. In Waschschritten werden der CCD-Blocker und das Kohlenhydrat-spezifische IgE entfernt und nur das Peptid-spezifische IgE wird im Test nachgewiesen. Auf diese Weise bleiben die Ergebnisse für relevante Allergene positiv und „echte Sensibilisierungen“ können bewertet werden. Somit sind CCD-Blocker ein nützliches Instrument, um die Spezifität des Tests zu erhöhen und die Zahl der falsch-positiven Testergebnisse zu verringern.

ZUSAMMENFASSUNG

- Bis zu 50 % der Patienten mit einer Hymenoptera-Allergie weisen bei serologischen Tests mit Bienen- und Wespengiftextrakten doppelt positive Ergebnisse auf.
- Es ist schwierig, eine echte Co-Sensibilisierung gegen beide Gifte von einer Kreuzreaktivität mit homologen Allergenen oder einer Kreuzreaktivität, die gegen CCDs gerichtet ist, zu unterscheiden.
- CCD-Blocker sind ein nützliches Instrument, um die Spezifität des Tests zu erhöhen und die Zahl von falsch-positiven Testergebnissen zu verringern.

Status Quo: Life-Science-Unternehmen in Europa

mit Dr. Christian Harwanegg, CEO von MADx

Wie einfach oder wie schwierig ist es, als Life-Science-Unternehmen in Europa und Österreich eine Finanzierung zu bekommen?

Christian Harwanegg: Life Science ist eine sehr breit gefächerte Branche. Unternehmen, die unter dieser Bezeichnung arbeiten, können alles herstellen, von Arzneimitteln über Implantate, Software, Tiergesundheitsprodukte, usw. Und dann gibt es natürlich auch noch Diagnostikunternehmen wie MADx. Aus meiner Erfahrung als CEO von MADx würde ich sagen, dass es aus mehreren Gründen ziemlich schwierig ist, ein Diagnostikunternehmen zu finanzieren. Zum einen ist der Markt sehr klar definiert oder wird zumindest so wahrgenommen. Es gibt in der Regel bereits bestehende Wettbewerbssituationen und Preisstrukturen, spezifische Segmente, und in den meisten entwickelten Volkswirtschaften müssen die Krankenkassen die Kosten decken. Diese Beschränkungen bestehen immer.

Als ich verschiedenen Investoren das MADx Geschäftsmodell als einfach zu implementierendes und nahezu narrensicheres Geschäftsmodell vorstellte, kam oft die Frage auf: „Wenn es so einfach ist und

der Markt so innovationsschwach und von monopolistischen Strukturen geprägt ist, warum hat es dann noch niemand gemacht?“

Angenommen, man erhält eine Förderung, welche Probleme können dennoch auftreten?

Christian Harwanegg: Es gibt eine gute öffentliche Förderstruktur in Europa, aber es müssen noch bestimmte finanzielle Mittel zur Verfügung stehen. Kleine und mittlere Unternehmen werden zum Beispiel mit bis zu 70 % gefördert, aber man braucht natürlich trotzdem die vollen 100 %. Für ein IT-Start-up, das nur ein paar Laptops und Server benötigt, ist das durch Unterstützung von Freunden und Familie erreichbar. Für ein Diagnostikunternehmen kostet die Grundausstattung eines kleinen Teams ohne Hightech-Geräte einen fünfstelligen Eurobetrag. Rechnet man spezielle Laborgeräte oder für den eigenen Bedarf entwickelte Instrumente hinzu, kommt man schnell in den sechs- bis siebenstelligen Bereich. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, einen geeigneten Standort zu finden, der den Anforderungen und Vorschriften

entspricht, der Platz bietet, um mit der Zeit zu wachsen, und der bezahlbar ist. In Österreich gibt es viel zu wenige Laborstandorte, und in Wien kosten sie 25 bis 30 Euro pro m². Das ist das Zwei- bis Fünffache eines "normalen" Büroraums, je nachdem, wie weit draußen man bereit ist, sich anzusiedeln. Die Erreichbarkeit des Standortes ist auch wichtig, um qualifizierte Mitarbeiter zu motivieren, für Sie zu arbeiten.

Wie lange dauert es im Durchschnitt, bis ein Unternehmen im Bereich Life-Sciences rentabel wird?

Christian Harwanegg: Das hängt vor allem davon ab, wie träge der Markt ist, in dem man sich bewegt. Der klassische Zyklus bei Medizinprodukten beginnt mit der Produktentwicklung und der Produktregistrierung mit den erforderlichen Zulassungen. Der Zulassungsprozess kann komplex sein und wird von externen und klinischen Studien begleitet, die viel Zeit und Geld kosten können. Sobald Sie das Produkt legal verkaufen können, müssen Sie einen Partner für die Vermarktung und den Vertrieb des Produkts auf den vielversprechenden Märkten finden, es sei denn, Sie wollen sofort erfahrenes Verkaufspersonal einstellen.

Für Investoren ist das uninteressant, denn: Von der Idee bis zum Prototyp, bis das Produkt eine gewisse Marktreife hat, muss man auf dem europäischen Markt bestenfalls drei bis fünf Jahre rechnen. Wenn man in den USA oder China Fuß fassen will, dauert es noch einmal drei bis fünf Jahre länger und es gibt einen zusätzlichen Aufwand durch die regulatorischen Prozesse, die man durchlaufen muss. Diese Länder haben in der Regel höhere Eintrittsbarrieren als Europa. Nach dem Markteintritt müssen Sie jedoch den Markt überzeugen, Ihr Produkt zu kaufen. Für die medizinischen Fachkräfte ist der Wechsel mit Aufwand verbunden, der oft von einem Unternehmen bezahlt werden muss. Die Entscheidungen werden von einem komplexen Konsortium aus Ärzten, Verwaltungsangestellten, IT-Mitarbeitern, Juristen und Verkaufsleitern getroffen. Die Produktleistung muss von unternehmensexternen unabhängigen Anwendern nachgewiesen werden, vorzugsweise durch wissenschaftliche Veröffentlichungen in Fachzeitschriften – was weitere zwei bis drei Jahre dauern kann.

Aus der Sicht der Investoren vergehen also leicht fünf bis acht Jahre, in denen das Unternehmen unterstützt werden muss – ohne

zu wissen, ob das Produkt wirklich ein kommerzieller Erfolg sein wird. Die Investoren in der Branche sind heute an Geschäftsmodellen interessiert, die unendlich schnell skalierbar sind. Ein Beispiel wären Geschäftsmodelle, die durch Digitalisierung hoch skalierbar sind und ohne große rechtliche und technische Hürden in vielen Ländern eingeführt werden können. Im Gegensatz dazu gibt es bei Diagnostika, Medizintechnik und pharmazeutischen Produkten eine gewisse Marktbegrenzung, da es nur eine begrenzte Anzahl von Patienten gibt, die ein bestimmtes Produkt benötigen (oder es sich leisten können), und nur ein bestimmter Anteil des Geldkuchens aus dem gesamten Kuchen der Gesundheitsausgaben zur Verfügung steht.

Welche Schwierigkeiten gibt es auf dem europäischen Markt?

Christian Harwanegg: Viele innovative und wertvolle Unternehmen werden in Europa gegründet und finanziert, entweder durch europäische Programme oder durch lokale Finanzierung und Subventionen. Eines der großen Probleme aus meiner Sicht ist, dass Unternehmen, die in Europa jahre- oder jahrzehntelang mit öffentlichen Geldern subventioniert wurden, oft an US-amerikanische oder chinesische Konzerne verkauft werden, sobald sie profitabel sind. Diese stellen dann die Innovation ein, verlagern die Produktion in Schwellenländer oder Länder der Dritten Welt und schöpfen die Gewinne ab – um weitere Unternehmen zu kaufen.

In Ländern wie China und Russland werden öffentliche Aufträge in der Regel an einheimische Hersteller vergeben. Nur wenn es keinen anderen Hersteller gibt, geht der Auftrag an einen ausländischen Hersteller. Während in diesen Ländern der Grundsatz „Ich zuerst“ gilt, ist der europäische Markt viel offener. So kann beispielsweise jeder amerikanische oder chinesische Hersteller sein CE-gemarktes Produkt sofort auf dem europäischen Markt einführen und verkaufen. Damit ein europäischer Diagnostik-Anbieter in den chinesischen Markt eintreten

kann, muss in den meisten Fällen eine lokale Produktionseinheit gegründet werden. In Ländern wie Russland kann die Registrierung eines einzigen diagnostischen Produkts fünf- bis sechstellige Eurobeträge kosten. In den USA hat die FDA die Zulassungsanträge für diagnostische Produkte seit mehr als zwei Jahren geschlossen – das bedeutet, dass ein neues Produkt, das 2020 in Europa auf den Markt kommt, wahrscheinlich nicht vor 2026 auf den US-Markt kommen wird.

” Investoren wollen Geschäftsmodelle, die unendlich schnell skalierbar sind. “

Was sind die Voraussetzungen, um als Diagnostikunternehmen langfristig erfolgreich zu sein?

Christian Harwanegg: In erster Linie muss das Produkt funktionieren und die grundlegenden Anforderungen für den vorgesehenen Einsatz erfüllen. Im Falle von MADx wollen wir jedem Patienten einen korrekten und vollständigen Allergietest anbieten, der im besten Fall auch noch günstiger ist als die Konkurrenzprodukte der Branche. Das sichert die Markterweiterung und den langfristigen Erfolg.

Aber auch hier gibt es einige unnatürliche, historisch gewachsene Barrieren. Zum Beispiel finden Ausschreibungen nur in bestimmten periodischen Abständen statt. Ein potenzieller Kunde, der vor einem Jahr den Zuschlag erhalten hat, ist für den Hersteller also erst in drei, fünf oder gar sieben Jahren erreichbar. Die Ausschreibungskriterien werden oft von Kundengruppen erstellt, die von den dominierenden Anbietern gefüttert wurden und nicht das beste Produkt einsetzen, sondern die Vorgaben für einen bestimmten Hersteller festsetzen wollen. In der Diagnostik werden in der Regel längerfristige Verträge mit den Kunden geschlossen; 5-Jahres-Verträge sind keine Seltenheit. Dies gewährleistet Verfügbarkeit und Preisstabilität für beide Seiten. Der Hersteller kann sein Produktionsvolumen sichern und besser kalkulieren, während der Kunde die Sicherheit hat, dass es für einen bestimmten Zeitraum keine massiven Preiserhöhungen geben wird und er sich keine großen Sorgen um äußere Einflüsse wie Inflation oder Wechselkurse machen muss.

Wenn Sie einen Wunsch frei hätten, um den langfristigen Erfolg von MADx zu sichern, wie würde dieser lauten?

Christian Harwanegg: Ich würde mir mehr Flexibilität und Weitsicht in den Gesundheitssystemen wünschen. Es muss eine Strategie festgelegt werden, wie man langfristig besser mit der Diagnose von Gesundheitsproblemen oder Krankheiten umgehen kann.

Wir leben in einem wirtschaftlichen und politischen System, in dem Entscheidungen kurzfristig (1 bis 4 Jahre) getroffen werden und der Schwerpunkt auf kurzfristigen Kostensenkungen oder Gewinnmaximierung liegt. Stattdessen sollten wir uns fragen, wie wir die Gesundheit der Bevölkerung langfristig am besten sicherstellen können. Eine Gesundheitsinitiative ist ein langfristiges Projekt, von dem kein Entscheidungsträger sofort profitiert. Im Gegenteil, es braucht eine ganze Generation von Ärzten, Studien und Kohorten, die das Lob und die Anerkennung für diese Initiativen selbst nicht mehr erleben werden. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist es schwierig nachzuweisen, dass eine gesundheitspolitische Maßnahme einen eindeutig positiven Effekt auf das Bevölkerungswachstum, den Klimawandel und den Lebensstil hatte.

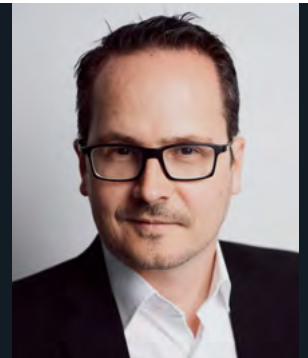
Deshalb ist es aus Unternehmenssicht notwendig, kurzfristig wettbewerbsfähig zu sein, aber auch eine klare langfristige Vision zu verfolgen, die Jahrzehnte umfassen kann.

ZUR PERSON

DR. CHRISTIAN HARWANEGG

studierte Molekulargenetik an der Universität Wien. 1999 schloss er sich einem Team von Unternehmen an und erwarb 2003 seinen Dokortitel. Er hat seine gesamte berufliche Laufbahn mit der Entwicklung aller Aspekte von Allergietests in einem Multiplex-Setup verbracht.

„Gesundheits-
systeme
brauchen mehr
Flexibilität &
Weitsicht.“





E-Learning, Events und Studien

DIE MADX ACADEMY STELLT SICH VOR

Wir haben den Start der MADx Academy bereits in der letzten Ausgabe von THE XPLORER angekündigt – jetzt ist sie online und die ersten User sind bereits auf der Plattform unterwegs.

Die MADx Academy ist eine e-Lernplattform, die Ärzte sowie Distributoren in das MADx-Universum einführt und das Verständnis nicht nur für unsere Technologie und Produkte, sondern auch für die Allergologie im weiteren Sinne vertieft.

Was können Nutzer also von der MADx Academy erwarten? Es handelt sich um eine Plattform, die darauf abzielt, Aspekte der Allergologie in einem gut verständlichen, kurzen Videoformat zu vermitteln. Zu jedem Lernprogramm (z. B. „Allergene“) gehören verschiedene Module (z. B. „Latex“). Zu jedem Modul gibt es eine Prüfung, mit der man den Inhalt wiederholen kann und bei richtiger Beantwortung ein digitales Zertifikat erhält. Darüber hinaus werden wir spannende Fallstudien auf der Plattform präsentieren. Unser Ziel ist es, den Horizont auf dem Gebiet der molekularen Allergiediagnostik zu erweitern und somit einen Schritt voraus zu sein.



MADx DISTRIBUTOR CONVENTION 2022

Nach zwei eher ungewöhnlichen Jahren war es endlich an der Zeit, wieder zusammenzukommen, sich persönlich auszutauschen und einen Ausblick auf die kommenden Jahre zu geben.

Deshalb haben wir am 5. und 6. September 2022 die erste globale MADx Distributor Convention veranstaltet und Teilnehmer aus fünf Kontinenten eingeladen, gemeinsam zwei wunderbare Tage im Herzen der schönen Stadt Wien zu verbringen.

Einige Highlights dieser Veranstaltung waren:

- Podiumsdiskussion zum Thema „Future of allergologist | Economic and social impact of allergy | Future of digital patient care“ mit Prof. Eva Untersmayr-Elsenhuber, Dr. Paul Scheidegger, Prof. Petra Zieglmayer und MADx CEO Dr. Christian Harwanegg
- Schulungen zu den Produkten, Systemen, Software sowie Marketing und Sales
- Preisverleihung für die Vertriebspartner des Jahres mit unseren Gewinnern von BioVendor (Tschechische Republik & Slowakei), DASIT S.p.A (Italien) und ALPCO (USA)
- Neuigkeiten und Ankündigungen
- Freizeitaktivitäten in Wien & Führung durch das MADx HQ
- Entspanntes Abendessen zusammen im Restaurant Labstelle
- Viele spannende Gespräche zwischendurch
- Und vieles mehr!

Das Team von MADx hat sich sehr gefreut, so viele Vertriebspartner aus der ganzen Welt bei dieser Veranstaltung begrüßen zu dürfen und freut sich schon jetzt auf zukünftige Events dieser Art.

Wir möchten uns bei allen Teilnehmern für ihr Kommen und ihr herzliches Feedback zur ersten MADx Distributor Convention bedanken! Wir sind stolz auf die Partnerschaften, die wir bisher aufgebaut haben und freuen uns darauf, gemeinsam daran zu arbeiten, weltweit die Nummer 1 bei Multiplex-Allergietests zu werden.



Höchste Umsatzquote 2021 – BioVendor



Newcomer des Jahres 2022 – ALPCO



Erster Distributor im MADx Netzwerk – DASIT



ALEX² in neuer globaler Studie zu Fischallergie vertreten

Im September wurde die erste umfassende multinationale Fischstudie mit ALEX² unter dem Titel „Identification of Potentially Tolerated Fish Species by Multiplex IgE Testing of a Multinational Fish-Allergic Patient Cohort“ veröffentlicht.

Für diese Studie wurden Seren von 263 Patienten mit Fischallergie aus Österreich, China, Dänemark, Luxemburg, Norwegen und Spanien in einer Forschungsversion unseres ALEX²-Multiplex-IgE-Assay untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, wie der Einsatz der ALEX²-Technologie die Präzision der Fischallergiediagnostik verbessert und dazu beiträgt, für jeden Patienten verträglichen Fisch zu identifizieren und so unnötige Diätbeschränkungen zu vermeiden.

Die vollständige Zusammenfassung dieser Studie ist über [Pubmed](#), [ScienceDirect](#) und [ResearchGate](#) verfügbar.

INDEX

- 1 Raju TS. Co-and Post-translational Modifications of Therapeutic Antibodies and Proteins. John Wiley & Sons; 2019.
- 2 An HJ, Froehlich JW, Lebrilla CB. Determination of glycosylation sites and site-specific heterogeneity in glycoproteins. *Curr Opin Chem Biol.* 2009;13(4):421-426.
- 3 Platts-Mills TA, Hilger C, Jappe U, et al. Carbohydrate epitopes currently recognized as targets for IgE antibodies. *Allergy.* 2021;76(8):2383-2394.
- 4 Homann A, Schramm G, Jappe U. Glycans and glycan-specific IgE in clinical and molecular allergology: Sensitization, diagnostics, and clinical symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):356-368.
- 5 Jin C, Bencurova M, Borth N, et al. Immunoglobulin G specifically binding plant N-glycans with high affinity could be generated in rabbits but not in mice. *Glycobiology.* 2006;16(4):349-357.
- 6 Mari A, Ooievaar-de Heer P, Scala E, et al. Evaluation by double-blind placebo-controlled oral challenge of the clinical relevance of IgE antibodies against plant glycans. *Allergy.* 2008;63(7):891-896.
- 7 Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129(4):286-295.
- 8 Holzweber F, Svehla E, Fellner W, Dalik T, Stubler S, Hemmer W, et al. Inhibition of IgE binding to cross-reactive carbohydrate determinants enhances diagnostic selectivity. *Allergy* 2013; 68:1269–1277 <https://doi.org/10.1111/all.12229> PMID: 24107260
- 9 Hemmer W. Human IgE antibodies against cross-reactive carbohydrate determinants. In: Kosma P, Muller-Loennies S (Eds.), *Anticarbohydrate Antibodies. From Molecular Basis to Clinical Application.* Springer Wien, 2012, pp. 181–202
- 10 Ahrezem O, Ibanez MD, Lopez-Torreon G, Sanchez-Monge R, Sastre J, Lombardero M, et al. Orange germin-like glycoprotein Cit s 1: an equivalent allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139:96–103 <https://doi.org/10.1159/000090384> PMID: 16357490
- 11 Malandain H, Giroux F, Cano Y. The influence of carbohydrate structures present in common allergen sources on specific IgE results. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39:216–220. PMID: 18236996
- 12 Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int* 2016; 25:98–105 <https://doi.org/10.1007/s40629-016-0115-3> PMID: 27656353
- 13 Chung CH, Mirakhor B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, Murphy BA, Satinover SM, Hosen J, Mauro D, Slebos RJ, Zhou Q, Gold D, Hatley T, Hicklin DJ, Platts-Mills TA. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13;358(11):1109-17. doi: 10.1056/NEJMoa074943. PMID: 18337601; PMCID: PMC2361129.
- 14 Jappe U, Minge S, Kreft B, Ludwig A, Przybilla B, Walker A, Varga R, Seidel P, Biedermann T, Anemüller W, Kromminga A, Ruëff F, Merk H, Wagner N, Treudler R, Worm M, Waldmann I, Saloga J, Becker WM, Goldmann T, Platts-Mills TA, Homann A. Meat allergy associated with galactosyl- α -(1,3)-galactose (α -Gal)-Closing diagnostic gaps by anti- α -Gal IgE immune profiling. *Allergy.* 2018 Jan;73(1):93-105. doi: 10.1111/all.13238. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28670695; PMCID: PMC7254904.

- 15 Commins SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS, Kocan KM, Fahy JV, Nganga LW, Ronmark E, Cooper PJ, Platts-Mills TA. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 May;127(5):1286-93.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.019. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21453959; PMCID: PMC3085643.
- 16 Sinson E, Ocampo C, Liao C, Nguyen S, Dinh L, Rodems K, et al. Cross-reactive carbohydrate determinant interference in cellulose-based IgE allergy tests utilizing recombinant allergen components. *PLoS One* 2020;15:e0231344.
- 17 Hemmer W, Altmann F, Holzweber F, Gruber C, Wantke F, Wohrl S. 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;141:372–81.
- 18 Worm M., Moneret-Vautrin A., Scherer K., Lang R., Fernandez-Rivas M., Cardona V., Kowalski M.L., Jutel M., Poziomkowska-Gesicka I., Papadopoulos N.G., Beyer K., Mustakov T., Christoff G., Bilo M.B., Muraro A., Hourihane J.O., Grabenhenrich L.B. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*, 2014;69:1397-1404.
- 19 Dhami S., Zaman H., Varga E.M., Sturm G.J., Muraro A., Akdis C.A., Antolín-Amérigo D., Bilò M.B., Bokanovic D., Calderon M.A., Cichocka-Jaros E., Oude Elberink J.N., Gawlik R., Jakob T., Kosnik M., Lange J., Mingomataj E., Mitsias D.I., Mosbech H., Ollert M., Pfaar O., Pitsios C., Pravettoni V., Roberts G., Ruëff F., Sin B.A., Asaria M., Netuveli G., Sheikh A. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2017;72:342-365.
- 20 Golden DBK. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:261-72.
- 21 Gattinger P., Lupinek C., Kalogiros L., Silar M., Zidarn M., Korosec P., Koessler C., Novak N., Valenta R., Mittermann I. The culprit insect but not severity of allergic reactions to bee and wasp venom can be determined by molecular diagnosis. *PLoS One*, 2018, Jun 25;13(6):e0199250. doi: 10.1371/journal.pone.0199250.
- 22 Eberlein B., Krischan L., Darsow U., Ollert M., Ring J. Double positivity to bee and wasp venom: Improved diagnostic procedure by recombinant-allergen based IgE-testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:155-61.
- 23 Platts-Mills TA., Hilger C., Jappe U., Van Hage M., Gadermaier G., Spillner E., Lidholm J., Keshavarz B., Aalberse RC., Van Ree R., Goodman RE., Pomes A. Carbohydrate epitopes currently recognized as targets for IgE antibodies. *Allergy*, 2021;76:2383-2394.
- 24 Gattinger P., Mittermann I., Lupinek C., Hofer G., Keller W., Bidovec-Stojkovic U., Korosec P., Koessler C., Novak N., Valenta R. Recombinant glycoproteins resembling carbohydrate-specific IgE epitopes from plants, venom and mites. *EbioMedicine*, 2019;39:33-43.
- 25 Aberer W., Holzweber F., Hemmer W., Koch L., Bokanovic D., Fellner W., Altmann F. Inhibition of cross-reactive carbohydrate determinants (CCDs) enhances the accuracy of in vitro allergy diagnosis, *Allergologie select*, 2017;2:141-149.
- 26 Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honeybee and *Vespa* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m 1 and Ves v 5. *Allergy*, 2009;64:543-8.

Urheberrecht

© 2022. Alle Rechte vorbehalten.

Herausgeber

Macro Array Diagnostics GmbH
Lemböckgasse 59/Top 4, A-1230 Wien

Wissenschaftlicher Content

Mag. Peter Forstenlechner,
Dr. Christian Lupinek,
Dr. Irene Mittermann
Dr. Sandra Wieser

Nicht-wissenschaftlicher Content/Lektorat/ Englische Übersetzung

Tanja Judmann, MA

Brand/Design

Mag. Barbara Hamza