



# White Paper Erdnussallergie – Teil 2: Diagnostik der Erdnussallergie unter besonderer Berücksichtigung der molekularen Komponentendiagnostik

LEA ALEXANDRA BLUM<sup>1\*</sup>, BIRGIT AHRENS<sup>1,2\*</sup>, LUDGER KLIMEK<sup>3\*</sup>, KIRSTEN BEYER<sup>4</sup>, MICHAEL GERSTLAUER<sup>5</sup>, ECKARD HAMELMANN<sup>6</sup>, LARS LANGE<sup>7</sup>, KATJA NEMAT<sup>8</sup>, CHRISTIAN VOGELBERG<sup>9</sup>, KATHARINA BLÜMCHEN<sup>1</sup>

## Schlüsselwörter

Erdnussallergie,  
Erdnuss-  
spezifisches IgE,  
Erdnuss-Haut-  
Pricktest,  
Ara-h-2-spezifi-  
sches IgE, orale  
Nahrungsmittel-  
provokation,  
diagnostischer  
Algorithmus

<sup>1</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie, Mukoviszidose, Universitätsklinikum, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt, Deutschland; <sup>2</sup>Abteilung Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Deutschland; <sup>3</sup>Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>5</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; <sup>6</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderzentrum Bethel, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland; <sup>7</sup>St. Marien-Hospital, Bonn, Deutschland; <sup>8</sup>Praxis für Kinderpneumologie/Allergologie am Kinderzentrum Dresden (Kid), Dresden, Deutschland; <sup>9</sup>Fachbereich Kinderpneumologie/Allergologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Erdnussallergie ist eine IgE-vermittelte Immunreaktion, welche sich meist im Kindesalter manifestiert und zu leichten Hautreaktionen bis hin zur Anaphylaxie führen kann. Da die Lebensqualität durch die Diagnose einer Erdnussallergie bei Betroffenen stark reduziert ist, sollte immer eine akkurate Diagnosestellung erfolgen.

**Methoden:** Es wurde eine selektive Literaturrecherche in Pubmed durchgeführt und in einem Konsens wurden diagnostische Algorithmen angefertigt.

**Ergebnisse:** Die wichtigsten diagnostischen Schlüsselemente beinhalten eine detaillierte klinische Anamnese, den Nachweis einer erdnusspezifischen Sensibilisierung mittels Haut-Pricktestung und/oder In-vitro-Bestimmung des Erdnuss(extrakt)-spezifischen IgE und/oder der molekularen Komponentendiagnostik sowie des Goldstandards, der doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungs-

mittelprovokation. Über diese Elemente, inklusive der publizierten Cut-off-Werte, wurden diagnostische Algorithmen erstellt für folgende Konstellationen: 1) Verdacht auf primäre Erdnussallergie mit eindeutiger systemischer Soforttypreaktion in der

## Eingang

31. August 2021

## Annahme

29. September 2021

## Englische Fassung

<https://link.springer.com/journal/40629>

\*geteilte Erstautorenschaft

## Abkürzungen

BAT	Basophiler Aktivierungstest
DBPCFC	Doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation
LPT	Lipid-Transfer-Proteine
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PPV	Positiver prädiktiver Wert
Sens	Sensitivität
slgE	Spezifisches Immunglobulin E
Spec	Spezifität
SPT	Haut-Pricktest

Anamnese, 2) Verdacht auf primäre Erdnussallergie mit fraglichen Symptomen, 3) Verdacht auf eine pollenassoziierte Erdnussallergie mit rein oropharyngealen Symptomen in der Anamnese oder 4) Zufallsbefund bei Sensibilisierungstestung und keine Erdnussingestion bislang.

**Schlussfolgerung:** Die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen bei der Ermittlung der Diagnose einer Erdnussallergie sind die klinische Anamnese und der Sensibilisierungsnachweis auch über die komponentenbasierte Diagnostik. Bei unklaren Ergebnissen

sollte allerdings immer der Goldstandard – die orale Provokationstestung – herangezogen werden.

**Zitierweise:** Blum LA, Ahrens B, Klimek L, Beyer K, Gerstlauer M, Hamelmann E, Lange L, Nemat K, Vogelberg C, Blumchen K. White paper peanut allergy – part 2: Diagnosis of peanut allergy with special emphasis on molecular component diagnostics. *Allergo J Int* 2021;30:270–81  
<https://doi.org/10.1007/s40629-021-00190-6>

## Einleitung

Die akkurate Diagnosestellung einer primären, systemischen Erdnussallergie ist von entscheidender Bedeutung für die Betroffenen und deren Angehörigen. Durch eine bestätigte Diagnose können die Betroffenen vor zukünftigen allergischen und auch schweren lebensbedrohlichen Ereignissen geschützt und in ihrer Handlungskompetenz mit der Erkrankung unterstützt werden. Ebenfalls können zurückliegende allergische Reaktionen ätiologisch zugeordnet und gegebenenfalls von sekundären, pollenassoziierten Reaktionen abgegrenzt werden.

Im Falle einer negativen Diagnosestellung werden Ängste abgebaut und der Patient oder die Patientin vor unnötigen oder gar schädlichen Ernährungsrestriktionen bewahrt. Auch im Falle einer positiven Diagnosestellung konnte gezeigt werden, dass hierdurch die Lebensqualität verbessert werden kann, zum Beispiel indem Klarheit bezüglich der Diagnose erreicht wird, oder auch dadurch, dass die Kenntnis der Reaktionsschwelle von schweren allergischen Reaktionen zu Stressabbau führen kann [1, 2].

Die Diagnosestellung einer IgE-vermittelten Erdnussallergie basiert auf verschiedenen diagnostischen Schlüsselementen. Aufbauend auf einer gründlichen Anamnese (ggf. mit Ernährungs- und Symptomtagebuch), ist ein zentraler Baustein der Nachweis einer erdnusspezifischen Sensibilisierung. Dies kann mittels Haut-Pricktests oder in vitro durch die Bestimmung des spezifischen IgEs gegen Erdnussextrakt oder gegen einzelne Proteine der Erdnuss im Serum (Komponentendiagnostik) erfolgen. Schließlich gilt die orale Provokationstestung weiterhin als Goldstandard der Diagnostik und als „klinischer Beweis“ der Erdnussallergie [5]. Dabei stellt die doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) trotz zahlreicher diagnostischer Fortschritte in vitro weiterhin den Referenzstandard dar.

## Anamnese sowie Ernährungs- und Symptomprotokoll

Ein grundlegender Baustein bei Verdacht auf Erdnussallergie ist eine sorgfältige allergologische

Anamnese. Die Anamneseerhebung umfasst unter anderem:

- die Eigenanamnese,
- die spezifische Ernährungsanamnese und
- die Familienanamnese.

Die berichteten Symptome sollten mit ihrem örtlichen, zeitlichen und situativen Auftreten erfasst werden. Die letzten zwei bis drei Stunden vor der allergischen Reaktion in Bezug auf Nahrungsmittelverzehr und Augmentationsfaktoren sind hierbei entscheidend. Bei bereits mehrfach aufgetretenen Reaktionen sollten die einzelnen Reaktionen im Detail und möglichst unabhängig voneinander beschrieben werden. Auch potenziell aufgetretene Augmentationsfaktoren sollten bedacht werden, da diese die Reaktionsschwere und den Reaktionsschwellenwert beeinflussen können (**Tab. 1**).

Darüber hinaus sollte insbesondere das anamnestische beziehungsweise aktuelle Vorliegen weiterer Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis erfragt werden, wie eine atopische Dermatitis, eine allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma bronchiale und andere Nahrungsmittelallergien. Vor allem Kinder mit einer atopischen Dermatitis und/oder einer Hühnereiallergie scheinen für eine Erdnussallergie prädisponiert [6, 7]. Bei Verdacht auf eine Erdnussallergie bei Säuglingen und Kleinkindern sollte die bisherige Ernährung des Kindes einschließlich eines jemals erfolgten Erdnusskonsums erfragt werden. Es gilt zu betonen, dass eine Erdnussallergie beim Kleinkind vorliegen kann, ohne dass bisherige Reaktionen beziehungsweise eine Erdnussingestion

**Tab. 1: Mögliche Augmentationsfaktoren [3, 4]**

– körperliche Aktivität
– Infektionen
– Medikamenteneinnahmen (z. B. nicht steroidale Antiphlogistika)
– Schlafmangel
– Alkoholkonsum

den Eltern bekannt sind. Falls andererseits Erdnüsse bereits regelmäßig gegessen und gut vertragen wurden, kann eine primäre Erdnussallergie weitestgehend ausgeschlossen werden.

Aufgrund der genauen Beschreibung der Symptome kann bereits eine Einschätzung erfolgen, ob es sich eher um eine häufiger auftretende, primäre (gegen die Speicherproteine der Erdnuss gerichtete) oder um eine seltene, sekundäre (pollenassoziierte) Erdnussallergie handelt. Auch Koexistenzen sind möglich [8]. Das klinische Bild von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien umfasst eine Vielzahl an Symptomen, welche alle Organsysteme betreffen können, von der Haut (z. B. Urtikaria, Flush, Angioödem), dem Gastrointestinaltrakt (z. B. Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall), den Atemwegen (z. B. Rhinorrhö, Niesen, Husten) bis zum kardiovaskulären System (z. B. kardiovaskulärer Kollaps) [9]. Hautreaktionen vom Soforttyp treten wie bei den meisten anderen Nahrungsmittelallergenen auch bei der primären, systemischen Erdnussallergie vor allem bei Kindern häufig auf. Im Gegensatz dazu werden jedoch vermehrt respiratorische und gastrointestinale Symptome nach Erdnussverzehr im Vergleich zu anderen Nahrungsmittelallergenen beobachtet. Der Reaktions Schweregrad ist dabei sehr variabel und kann von rein lokalen oder milden systemisch allergischen Reaktionen (z. B. Quaddeln, Juckreiz, Erbrechen) bis hin zur Anaphylaxie, zum Beispiel mit Beteiligung der Lunge oder mehrerer Organsysteme gleichzeitig, reichen [9].

Die seltene sekundäre, pollenassoziierte Erdnussallergie kann durch die geografische Pollenverteilung beeinflusst werden [10]. Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien manifestieren sich meist erst ab dem Schulalter und lösen typischerweise eher leichte lokale, (peri)orale Beschwerden aus (z. B. Kribbeln im Mund oder Lippenschwellung), die bereits wenige

Minuten nach Nahrungsmittelkontakt auftreten können [8, 11]. Da Erdnüsse in der Regel nicht, wie zum Beispiel Haselnüsse, roh gegessen werden, mit Ausnahme weniger neuer veganer Produkte, tritt eine sekundäre, pollenassoziierte Erdnussallergie eher selten auf, kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden. Eine eindeutige Anamnese kann zwar auf eine sekundäre, pollenassoziierte Erdnussallergie hinweisen, diese reicht jedoch nicht für eine klare Diagnose aus [8]. So sollten bei Verdacht weitere diagnostische Schritte zum Nachweis spezifischer Sensibilisierungen folgen (**Abb. 4**).

### Erdnuss(extrakt)-spezifisches IgE

Die Bestimmung des Erdnuss(extrakt)-spezifischen IgE im Serum ist ein bedeutender Baustein zum Nachweis für eine Sensibilisierung gegenüber Erdnuss und bietet die Möglichkeit, hier im gleichen Zuge die molekulare Komponentendiagnostik einzuschließen. In mehreren Studien wurden Cut-off-Werte des Erdnuss(extrakt)-spezifischen IgEs in Bezug auf das Vorliegen einer primären, systemischen Erdnussallergie untersucht (**Tab. 2**). Der negative prädiktive Wert („negative predictive value“, NPV) für einen Cut-off-Wert von < 0,35 kU/l Erdnuss(extrakt)-spezifischem IgE liegt zwischen 85 % und 100 % je nach Studie und betrachteter Population. Wenn ein Patient ein Erdnuss(extrakt)-spezifisches IgE von < 0,35 kU/l aufweist, aber anamnestisch die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass er an einer primären, systemischen Erdnussallergie leidet, kann zusätzlich ein Pricktest erfolgen. Es ist äußerst unwahrscheinlich, dass eine vorliegende Sensibilisierung in beiden Sensibilisierungstestungen nicht diagnostiziert wird. Diese Vorgehensweise ist allerdings bislang in keiner Studie verifiziert worden.

Der Nachweis von Erdnuss(extrakt)-spezifischen IgE-Antikörpern von ≥ 0,35 kU/l stellt per se keinen

**Tab. 2: Zusammenfassung der bisherigen Literaturdaten möglicher Cut-off-Werte für Erdnuss(extrakt)-spezifisches IgE für die Diagnose einer primären Erdnussallergie**

Referenz	n = x (n <sub>tolerant</sub> = x, n <sub>allergisch</sub> = x)	Land	Alter	Cut-off (kU/l)	Sens. (%)	Spez. (%)	PPV (%)	NPV (%)
Peters et al. 2013 [14]	435 (290, 145)	Australien	Kleinkinder MW: 1,5–1,7 Jahre	≥ 15 ≥ 34	- 14	- 99	82 [12] 95	69
Dang et al. 2012 [36]	200 (100, 100)	Australien	Kleinkinder MW: 1–1,2 Jahre	≥ 0,35 ≥ 14,9	91 26	68 98	- -	- -
Sampson und Ho 1997 [13]	196 (60, 136)	USA	Kinder MW: 5,2 Jahre	≥ 0,35 ≥ 10,7	97 76	38 88	78 94	85 62
Nicolaou et al. 2010 [15]	81 (52, 29)	Großbritannien	Kinder 8 Jahre	≥ 0,35 ≥ 15	95 58	93 100	31 92	100 99
Beyer et al. 2015 [12]	210 (120, 90)	Deutschland	Kinder Median: 4,5 Jahre	≥ 0,35 ≥ 10	95 65	26 86	50 77	91 75

MW, Mittelwert; NPV, „negative predictive value“ (negativer prädiktiver Wert); PPV, „positive predictive value“ (positiver prädiktiver Wert); Sens., Sensitivität; Spez., Spezifität

Beweis für eine klinisch relevante Erdnussallergie dar. Der 95%ige positive prädiktive Wert („positive predictive value“, PPV) liegt, je nach Studienpopulation, zwischen 11 und 34 kU/l Erdnuss(extrakt)-spezifischem IgE (**Tab. 2**). Auch in Deutschland wurde der Parameter „Erdnuss(extrakt)-spezifisches IgE“ auf mögliche Cut-off-Werte untersucht [12]. Es wurden 210 Kinder mit Verdacht auf Erdnussallergie an sieben deutschen Zentren zur Abklärung einer Erdnussallergie analysiert. Alle Kinder erhielten eine serologische Testung und eine orale Erdnussprovokation. In dieser Studie konnte jedoch nur eine 80%ige Wahrscheinlichkeit für ein Erdnuss(extrakt)-spezifisches IgE von 87,9 kU/l definiert werden, da die Werte für einen 90%igen oder 95%igen PPV bei > 100 kU/l und folglich über der üblichen oberen Detektionsgrenze lagen. Somit konnte in dieser Studie für die deutsche Bevölkerung kein zuverlässiger Cut-off-Wert des Erdnuss(extrakt)-spezifischen IgEs für das Vorliegen einer klinisch relevanten systemischen Erdnussallergie ermittelt werden. Allgemein liegt eine große Variabilität zwischen den PPV der unterschiedlichen Studien vor. Im Vergleich konnten Sampson und Ho einen 94%igen PPV bei einem Erdnuss(extrakt)-spezifischen IgE von  $\geq 10,7$  kU/l feststellen [13], während Beyer et al. bei einem ähnlichen Erdnuss(extrakt)-spezifischen IgE von  $\geq 10,0$  kU/l einen wesentlich geringeren PPV von 77 % erreichten [12]. Allerdings muss bei diesen Ergebnissen auch die zeitliche Differenz der beiden Studien betrachtet werden.

### Molekulare Komponentendiagnostik

Laut WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Comitee [16] enthalten Erdnüsse (*Arachis hypogaea*) 18 bisher bekannte Proteine, wobei die klinische Relevanz nur zum Teil klar ist. Die spezifische Sensibilisierung gegen sechs der als klinisch relevant eingestuft Allergene (Ara h 1, 2, 3, 6, 8 und 9) kann momentan in Deutschland über eine kommerzielle Testung durch die molekulare Komponentendiagnostik untersucht werden. Die Allergene können in unterschiedliche Nahrungsmittelallergenfamilien eingeteilt werden (**Tab. 3**). Derzeit existieren Strukturdaten für Ara h 1, 2, 3, 5, 6 und 8 [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

Allergene in einem Nahrungsmittel gelten dann als Majorallergene, wenn sie im Serum von mehr als 50 % der allergischen Bevölkerung durch spezifische IgE-Antikörper erkannt werden. Die Majorallergene in Erdnüssen sind Ara h 1 und Ara h 3 (Mitglieder der Cupin-Superfamilie) sowie Ara h 2 und Ara h 6 (Mitglieder der Prolamin-Superfamilie) [19, 20, 23]. Minorallergene werden bei weniger als 50 % der allergischen Bevölkerung erkannt. Zu den Minorallergenen in Erdnüssen gehören zum

**Tab. 3: Nahrungsmittelallergenfamilien**

Allergenfamilie	Allergene
Cupin-Superfamilie	Ara h 1 und 3
Prolamin-Superfamilie	Ara h 2, 6, 7 und 9
Profilin	Ara h 5
PR-10-Protein	Ara h 8
Oleosine	Ara h 10, 11, 14 und 15
Defensine	Ara h 12 und 13

Beispiel Ara h 5 aus der Profilin-Proteinfamilie und Ara h 8 aus der Bet-v-1-Familie [20, 21, 22].

### Ara h 2-spezifisches IgE

Für die Diagnostik der primären, systemischen Erdnussallergie hat sich vor allem das Ara-h-2-spezifische IgE als ein wichtiger diagnostischer Marker vor der Bestimmung von spezifischen IgE gegen Ara h 1, Ara h 3 und Ara h 6 durchgesetzt. In mehreren Studien wurden Cut-off-Werte für Ara-h-2-spezifisches IgE untersucht, diese kamen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen und deuten – ähnlich den Daten für die Bestimmungen des Erdnuss(extrakt)-spezifischen IgE – auf altersbezogene, geografische und/oder auch analytisch bedingte Unterschiede hin (**Tab. 4**).

Untersuchungen zu Cut-off-Werten von  $\geq 0,35$  kU/l Ara-h-2-spezifischem IgE auf die Vorhersagekraft für eine positive orale Provokation ergaben PPV zwischen 77 % und 100 % für Cut-off-Werte zwischen 4 kU/l und 10 kU/l Ara-h-2-spezifischem IgE [12, 24]. In einer deutschlandweiten Studie konnten mittels einer univariaten logistischen Regression geschätzte Wahrscheinlichkeiten für eine positive orale Provokation in Bezug auf die Ara-h-2-spezifische IgE-Diagnostik berechnet werden [12]. So lag die 90%ige Wahrscheinlichkeit einer primären, systemischen Erdnussallergie bei Kindern dieser Population bei 14,4 kU/l Ara-h-2-spezifischem IgE und eine 95%ige Wahrscheinlichkeit bei 42,2 kU/l Ara h 2-spezifischem IgE [12].

Ein Ara-h-2-spezifischer IgE-Wert von < 0,35 kU/l wird in der klinischen Praxis fälschlicherweise als Ausschlussresultat einer primären, systemischen Erdnussallergie gewertet. Allerdings besitzt dieser Cut-off-Wert keinen ausreichenden NPV (Spannweite in Studien: 73–90%; **Tab. 4**). Dies hängt damit zusammen, dass einige Patienten mit einer primären, systemischen Erdnussallergie nicht gegen Ara h 2 sensibilisiert sind, aber IgE-Antikörper gegen die anderen Speicherproteine wie Ara h 1, Ara h 3 oder Ara h 6 ausschließlich bilden [25]. Auch deutet eine Sensibilisierung gegen Ara h 2 auf eine primäre systemische Erdnussallergie hin, die be-

**Tab. 4: Zusammenfassung der bisherigen Literaturdaten der Cut-off-Werte für Ara-h-2-spezifisches IgE für die Diagnose einer primären Erdnussallergie**

Referenz	n = x (n <sub>tolerant</sub> = x, n <sub>allergisch</sub> = x)	Land	Alter	Cut-off (kU/l)	Sens. (%)	Spez. (%)	PPV (%)	NPV (%)
Beyer et al. 2015 [12]	210 (120, 90)	Deutschland	Median: 4 Jahre	≥ 0,35 ≥ 10 ≥ 42,2	86 65	86 86	80 77	88 75
				95% Wahrscheinlichkeit				
Klemans et al. 2013 [24]	100 (53, 47)	Niederlande	Median: 6 Jahre	≥ 0,35 ≥ 5	91 55	72 98	74 96	90 71
Kansen et al. 2020 [32]	154 (59, 95)	Niederlande	Median: 27 Jahre	≥ 1,75	52	100	100	56
Codreanu et al. 2011 [33]	237 (71, 166)	Frankreich	Mittel: 8,4 Jahre	≥ 0,23	93	97	–	–
Eller und Bindslev-Jensen 2013 [34]	205 (30, 175)	Dänemark	Mittel: 5,6 Jahre	≥ 1,28	76	97	–	–
Nicolaou et al. 2010 [15]	81 (52, 29)	Großbritannien	Kinder, 8 Jahre	≥ 0,35	100	96	–	–
Lieberman et al. 2013 [35]	167 (61, 106)	USA und Schweden	Median: 11,7 Jahre	≥ 0,35	80	92	94	73
Dang et al. 2012 [36]	200 (100, 100)	Australien	Median: 1 Jahr	≥ 0,35	81	93	–	–
Kim et al. 2016 [37]	48 (26, 22)	Südkorea	> 1 Jahr	≥ 4	32	100	100	63

NPV, „negative predictive value“ (negativer prädiktiver Wert); PPV, „positive predictive value“ (positiver prädiktiver Wert); Sens., Sensitivität; Spez., Spezifität

reits in der Kindheit beginnt. Es scheint, dass Jugendliche, die nach dem 14. Geburtstag erstmalig allergisch auf Erdnuss reagieren, nicht gegen die Speicherproteine sensibilisiert sind [25]. Bei einer effizienten Anwendung der molekularen komponentenbasierten Diagnostik kann die Notwendigkeit zur Durchführung von oralen Provokationen reduziert werden (**Abb. 1–4**). Es ist jedoch wichtig, dass die molekulare komponentenbasierte Diagnostik jeweils individuell unter Berücksichtigung patientenimmanenter Faktoren und der vorliegenden Anamnese interpretiert werden.

Über Erdnuss(extrakt)-spezifisches IgE, Ara-h-2-spezifisches IgE und gegebenenfalls den Haut-Pricktest lassen sich zwar Schlüsse zu der Reaktionsdosis, jedoch nicht eindeutig zu dem Schweregrad der Reaktion unter Provokation ziehen [26]. So korreliert zum Beispiel der Quaddeldurchmesser oder Ara-h-2-spezifisches IgE invers mit der Reaktionsdosis unter der oralen Provokation [26]. Der Schweregrad der allergischen Reaktion unter oraler Provokation korreliert allerdings nicht mit dem Quaddel-Durchmesser des Pricktests oder dem Ara-h-2-spezifischen IgE [8, 26]. Zwei andere Studien aus Dänemark und Finnland konnten allerdings konträr dazu zeigen, dass Ara-h-2-spezifisches IgE alleine, aber auch die kombinierte Bestimmung von Ara-h-2- und Ara-h-6-spezifischem IgE mögliche prädiktive Biomarker für eine schwere allergische Reaktion sein können [27, 28]. Des Weiteren scheint es, dass eine gleichzeitige Sensibilisierung gegenüber mehreren Erdnussallergenkomponenten (z. B. gegen Ara h 1, 2 und 3) mit dem

Schweregrad der allergischen Reaktion unter Provokation korreliert [29, 30, 31]. Allerdings gibt es bisher keinen eindeutigen Biomarker, der die Schwere der Reaktion unter oraler Provokation oder auch akzidenteller Reaktion bei Patienten mit primärer, systemischer Erdnussallergie vorhersehen kann.

#### Weitere komponentenbasierte IgE-Diagnostik

Andere Erdnusskomponenten, einschließlich Ara h 1, 3 und 6, können ebenfalls diagnostische Hilfestellung leisten [25]. Ara h 6 scheint eine ähnliche diagnostische Bedeutung wie Ara h 2 zu haben [38]. Die Sensibilisierung gegen Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 3 tritt in der Regel bereits in der Kindheit als Marker der primären systemischen Erdnussallergie auf [25]. Dahingegen sind Ara h 5 und Ara h 8 kreuzreagierende Proteine. Ara h 8 kann auch als Markerproteine für eine sekundäre, Pollen-assoziierte Erdnussallergie genutzt werden (**Abb. 4**) [21, 22]. So deutet eine Sensibilisierung gegenüber Ara h 8, dem Bet-v-1-Homologon, auf eine gleichzeitige Birkenpollensensibilisierung hin. In der EuroPrevall-Studie waren erdnusstolerante Probanden häufig gegen Ara h 8 oder dem Ara h 9 sensibilisiert und zeigten keine Sensibilisierung gegen die Speicherproteine Ara h 1, 2 oder 3 [25]. In einer schwedischen Studie wurden 144 Patienten mit einer Sensibilisierung gegen Ara h 8 (≥ 0,35 kU/l), aber keiner Sensibilisierung gegen Ara h 1, Ara h 2 oder Ara h 3 (< 0,35 kU/l) untersucht. Insgesamt reagierte nur ein Studienteilnehmer syste-

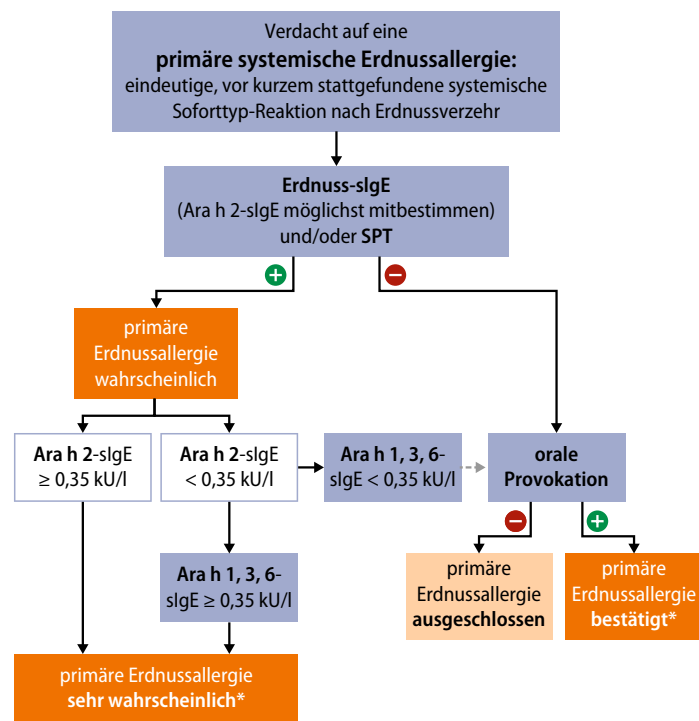
misch, während 14 Patienten nur oropharyngeale Symptome bei einer Erdnussprovokation aufwiesen [11]. Ara h 9 ist ein Lipidtransferprotein (LTP). Die Sensibilisierung gegen diese LTPs kommt gehäuft im südeuropäischen Raum vor und kann hinweisend auf eine Erdnussallergie mit auch systemischen, schweren Symptomen sein [25].

Auch ein Vorliegen einer Sensibilisierung auf Oleosin-Komponenten wie Ara h 10, 11, 14 oder 15 scheint auf eine schwerere, systemische Erdnussallergie hinzuweisen. Patienten mit nur milden, oropharyngealen Symptomen wiesen keine Sensibilisierung gegen Oleosin-Komponenten auf [39]. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen müssen dies allerdings noch bestätigen.

### Erdnuss(extrakt)-Pricktestung

In der Praxis kann auch zunächst ein „Ausschluss-test“ oder auch „Suchtest“ in Form eines Haut-Pricktests, bei zum Beispiel moderater bis schwerer atopischer Dermatitis oder fraglicher Anamnese für eine allergische Reaktion, durchgeführt werden. Dies hat den Vorteil, dass das Ergebnis noch während der Vorstellung des Patienten vorliegt und mitgeteilt werden kann. Falls allerdings absolute Kontraindikationen zur Durchführung eines Pricktests [40], wie ein aktuell unkontrolliertes Asthma bronchiale, oder eine relative Kontraindikation [41], wie zum Beispiel Zustand nach einer schweren (intensivpflichtigen) Anaphylaxie, vorliegen oder die Auswaschphase von Medikamenten, wie zum Beispiel Antihistaminika, aktuell nicht eingehalten werden kann, dann sollte auf jeden Fall eine serologische Sensibilisierungsabklärung stattfinden und auf die Pricktestung verzichtet werden. Auch bei einer eindeutigen Anamnese für eine primäre, systemische Erdnussallergie kann sofort eine serologische Abklärung erfolgen (Abb. 1). Grundsätzlich besitzen Haut-Pricktests als diagnostisches Mittel für Nahrungsmittelallergien eher eine hohe Sensitivität und einen hohen NPV [5, 8]. Negative Ergebnisse haben also üblicherweise eine bessere Aussagekraft als positive Testergebnisse, da oft eine geringe Spezifität und ein niedriger PPV vorliegen beziehungsweise ein aussagekräftiges Ergebnis mit hohem PPV erst ab großen Quaddeldurchmessern auftritt. In Tab. 5 sind Studien zusammengefasst, welche die Sensitivität, Spezifität, den PPV und den NPV des Pricktests in Bezug auf die orale Provokation als Goldstandard untersucht haben (Tab. 5).

Bei einem Cut-off Wert von  $\geq 3$  mm Quaddel-Durchmesser für das Vorliegen (oder Nichtvorliegen) einer Erdnussallergie wurde in den aufgelisteten Studien ein NPV zwischen 76 % und 100 % erhoben (Tab. 5). Ein negatives Testergebnis (Quaddelgröße  $< 3$  mm) kann somit eine mögliche Erdnussallergie nicht immer gänzlich ausschließen. Bei



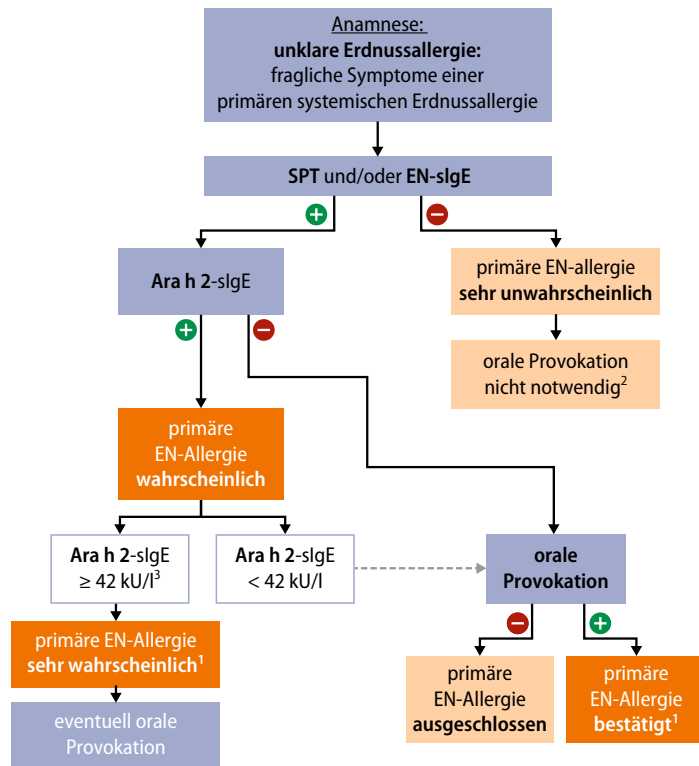
\*Bei fallendem spezifischen IgE (EN oder Ara h 2) eventuell zukünftige Provokation (z. B. ein bis zwei Jahre keine akzidentelle Reaktion und Ara-h-2-spezifisches IgE fallend)  
EN, Erdnuss; sIgE, spezifisches Immunglobulin E; SPT, skin-prick test (Haut-Pricktest)

Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine primäre, systemische Erdnussallergie mit vor kurzem stattgefunderer Soforttypreaktion nach Erdnussverzehr (modifiziert nach [63])

einer Diskordanz von eindeutiger, kürzlich positiver Anamnese und einem negativen Haut-Pricktest-Ergebnis sollte somit zusätzlich immer eine serologische Sensibilisierungsdiagnostik durchgeführt und gegebenenfalls eine Provokation erwogen werden.

Je größer der Quaddel-Durchmesser beim Haut-Pricktest, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass wirklich eine klinisch relevante Erdnussallergie vorliegt. So wurde in unterschiedlichen Studien untersucht, ob eventuell ein Cut-off-Wert im Pricktest definiert werden kann, der mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine positive orale Provokation vorhersagen kann (Tab. 5).

In den hier zusammengefassten Studien lag der PPV für einen Quaddel-Durchmesser/Cut-off-Wert von zum Beispiel  $\geq 8$  mm zwischen 78 % und 100 %. Die unterschiedlichen Werte des PPV in den verschiedenen Studien deuten auf verschiedene Einflussfaktoren, wie das Alter der Patienten und/oder die Ausprägung der kreuzreaktiven Sensibilisierung gegenüber Baum-, Gräser- und Beifußpollen in der jeweils betrachteten Population hin. Ebenfalls ist kritisch zu bedenken, dass in den Studien unterschiedliche Pricktestlösungen und -nadeln zum Einsatz kamen sowie methodische Unterschiede



<sup>1</sup>Bei fallendem spezifischem IgE (EN oder Ara h 2) eventuell zukünftige Provokation (z. B. ein bis zwei Jahre keine akzidentelle Reaktion und Ara-h-2-spezifisches IgE fallend)

<sup>2</sup>Orale Provokation kann auf Wunsch zur genaueren Diagnose durchgeführt werden (z. B. Angst des Patienten/Eltern),

<sup>3</sup>≥ 42 kU/l entspricht einer 95%igen Wahrscheinlichkeit einer primären, systemischen Erdnussallergie; EN, Erdnuss; slgE, spezifisches Immunglobulin E; SPT, skin-prick test (Haut-Pricktest)

**Abb. 2:** Diagnostischer Algorithmus bei einer unklaren Erdnussallergie – fragliche Symptomatik (modifiziert nach [63])

nicht ausgeschlossen werden können. Somit ist die Aussagekraft einer „Vergleichbarkeit“ der Daten sehr eingeschränkt.

Für die deutsche Population und untersucht in einem größeren Patientenpool fehlen Daten für die Bestimmung eines eindeutigen Cut-off-Wertes im Pricktest mit einem 95%igen Vorhersagewert für eine positive Reaktion nach oraler Provokation.

### Kreuzreaktivität zwischen Erdnuss und anderen Hülsenfrucht- und Baumnussallergenen

Obwohl bei einer Erdnussallergie auch eine serologische Kreuzreaktivität mit Nachweis spezifischer IgE gegenüber mehreren Baumnüssen und/oder Hülsenfrüchten vorliegen kann, bedeutet dies nicht, dass eine solche Kreuzsensibilisierung klinisch relevant ist. Tatsächlich haben circa 50 % der Erdnussallergiker/innen positive Haut-Pricktests auf andere Hülsenfrüchte, aber weniger als 5 % sind nach dem Verzehr von anderen Hülsenfrüchten klinisch symptomatisch [46]. Ohne eine gute Anamnese und

eine orale Provokationstestung kann es schwierig sein, genaue Meidungsempfehlungen zu geben – die Folge können unnötige pauschale Eliminationsdiäten sein [47].

Früher wurde davon ausgegangen, dass eine Kreuzreaktivität nur zwischen Proteinen der gleichen Familie auftritt, hauptsächlich aufgrund der strukturellen und sequenziellen Identität [46, 48]. Tatsächlich besteht die Kreuzreaktivität oft zwischen Proteinen, die eine hohe Homologie in Struktur und Sequenz aufweisen, jedoch gibt es auch IgE-Kreuzreaktivität zwischen nicht homologen Proteinfamilien bei Nahrungsmittelallergien [46, 49, 50]. Diese können auf kreuzreaktive Epitope basieren, die durch die Peptidsequenz und andere physikalischen und chemischen Eigenschaften einer IgE-Bindungsstelle bedingt sind [50, 51]. Eine Kreuzreaktion mit bekannten Epitopen von Ara h 2 wurde so für ein hoch kreuzreaktives IgE-Epitop in Jug r 2, dem Walnuss-Vicilin, identifiziert [50].

### Orale Provokationstestung

Der Goldstandard der Diagnose einer primären Erdnussallergie ist die standardisierte, doppelblinde, placebokontrollierte orale Provokationstestung (DBPCFC). Eine orale, titrierte Erdnussprovokation kann auch offen durchgeführt werden. Diese Variante sollte jedoch nur bei einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit eines negativen Ergebnisses in Betracht gezogen werden. Besonders mit steigendem Alter und vermehrter Angst vor der zu erwartenden Reaktion, bei Beurteilung einer Spätreaktion (z. B. Beurteilung einer Verschlechterung der atopischen Dermatitis) oder im Anschluss einer unklaren offenen Provokation sollte die doppelblinde placebokontrollierte orale Provokation durchgeführt werden [52].

Obwohl falsch-positive Placeboreaktionen selten sind (ca. 3 %), zeigte eine Arbeit, dass hiervon mit 4 % vermehrt kleinere Kinder (Alter ≤ 1,5 Jahre) betroffen sind, im Gegensatz zu älteren Kindern (Alter > 1,5 Jahre; 1,5 %) [53]. Dies wiederum betont ebenfalls die Bedeutung einer DBPCFC-Testung auch im Säuglings- und Kleinkindsalter.

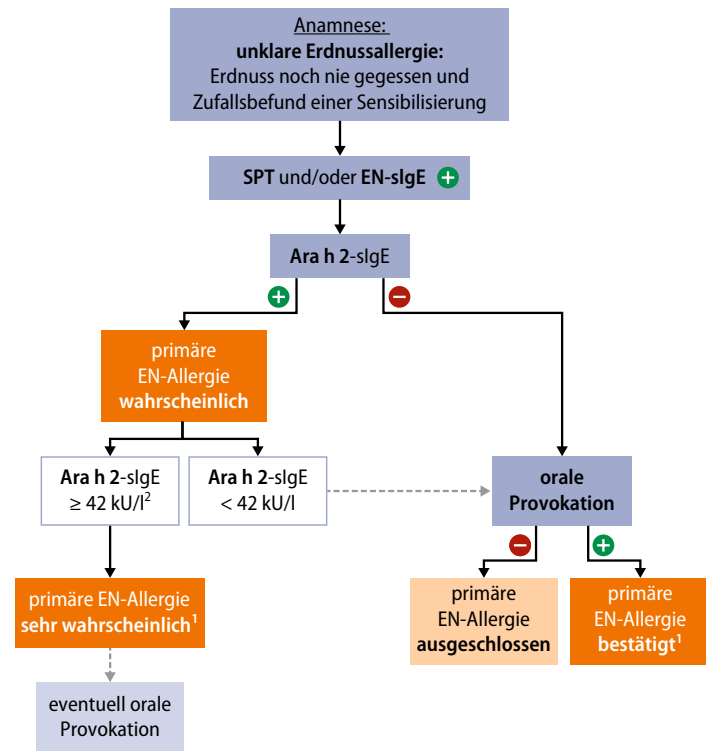
Zu der standardisierten Durchführung und Bewertung der oralen Provokationstestung liegen nationale [54] und internationale Protokolle wie das PRACTALL-Protokoll [52] vor. Das Hauptziel ist die eindeutige Diagnosestellung einer primären Erdnussallergie anhand objektiver Symptome. Die diagnostischen Algorithmen, wann eine orale Provokation sinnvoll ist und wann nicht, sind in **Abb. 1–4** dargestellt. Weitere Indikationen für eine Erdnussprovokation stellen zum Beispiel die Abklärung einer eventuell spontan eingetretenen Toleranzentwicklung dar – auch wenn dies nur bei etwa 20 % der Erdnussallergiker bis zum Schulalter eintritt [55].

Eine weitere Indikation zur Durchführung einer Provokation kann eine Immuntherapie für Erdnussallergie darstellen, um den Therapieerfolg und mögliche Veränderung der Reaktionsdosis zu messen [56].

Eine orale Provokation sollte immer unter ärztlicher Aufsicht und mit geschultem Personal durchgeführt werden, da es zu allergischen Reaktionen kommen kann. Vor der oralen Provokation sollten der Patient beziehungsweise die Eltern über die Vorgehensweise aufgeklärt werden und hierzu eine schriftliche Einwilligung geben. Der Patient sollte infektfrei sein und keine allergischen Symptome im Sinne von Provokationsabbruchkriterien, wie zum Beispiel allergische Rhinokonjunktivitis oder Urtikaria, aufweisen. Falls Komorbiditäten, wie eine atopische Dermatitis oder Asthma, vorliegen, sollte diese Erkrankung in einem kontrollierten Zustand sein. Zusätzlich sollten Antihistaminika mindestens 72 Stunden vor der oralen Provokation abgesetzt werden. Die Asthmadauertherapie oder proaktive lokale Steroidtherapie bei atopischer Dermatitis sollten beibehalten werden. Ein Plan mit gewichtsadaptierten Notfallmedikamenten sollte vor Beginn der Provokation erstellt und je nach Indikationsstellung ein intravenöser Zugang gelegt werden.

In sieben titrierten Schritten werden semilogarithmisch ansteigende Dosen von Erdnuss zum Beispiel in Form von Erdnussmehl verabreicht (Tab. 6). Der zeitliche Abstand beträgt jeweils 20–30 Minuten zwischen den Gaben. Placebo und Allergen werden in randomisierter und verblindeter Reihenfolge an unterschiedlichen Tagen gegeben. Weder der Patient/die Patientin beziehungsweise die Eltern noch die Ärzte/Ärztinnen oder die Pflegekräfte wissen um die genaue Abfolge. Falls die sieben titrierten Konzentrationsstufen vertragen werden, sollte eine einmalige kumulative Gabe an einem späteren Tag erfolgen. Die kumulative Gabe kann somit falsch-negativen Ergebnissen vorbeugen, da etwa 13 % der Patient/innen erst auf eine kumulative Gesamtmenge des Allergens reagieren [57]. Eine klinische Überwachung durch geschultes Personal sollte während der gesamten Provokation sowie zwei Stunden nach der letzten Gabe stattfinden. Erst nachdem alle Provokationen – also die mit Placebo oder Erdnussallergen sowie gegebenenfalls die kumulative Gabe des Allergens – stattgefunden haben, wird der Test entblindet und der Patient/in beziehungsweise die Eltern über die Ergebnisse aufgeklärt [52].

Sobald während der Provokationstestung eine Symptomatik auftritt, wird anhand standardisierter klinischer Beurteilungskriterien (Symptom-Bewertungsbogen z. B. anhand PRACTALL [52]) entschieden, ob die Provokation abgebrochen und als positiv bewertet wird oder ob es sich nur um frag-



<sup>1</sup>Bei fallenden spezifischem IgE (EN oder Ara h 2) eventuell zukünftige Provokation (z. B. ein bis zwei Jahre keine akzidentelle Reaktion und Ara-h-2-spezifisches IgE fallend)

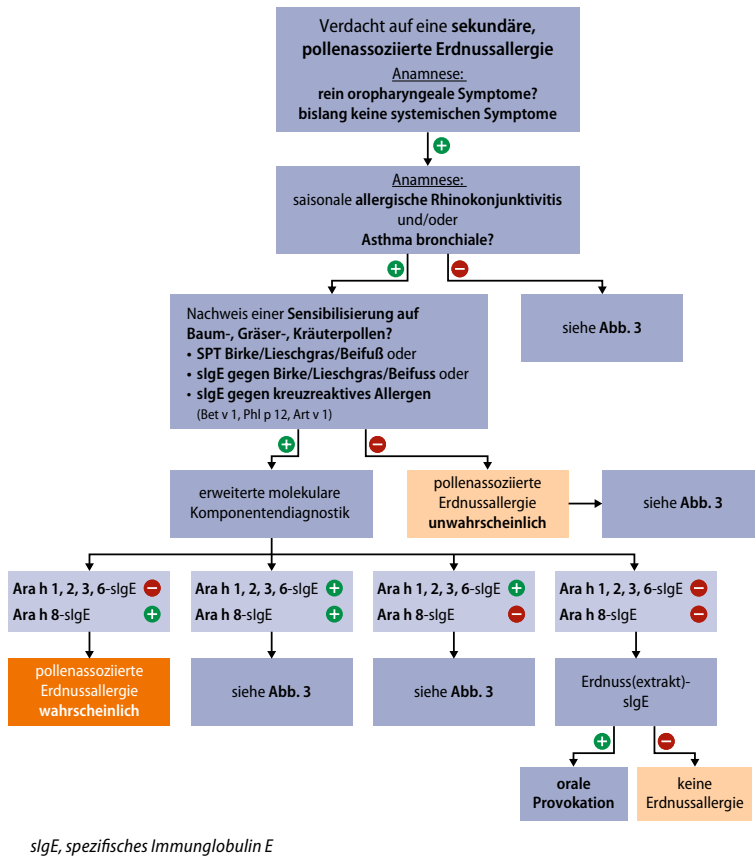
<sup>2</sup>≥ 42 kU/l entspricht einer 95%igen Wahrscheinlichkeit einer primären, systemischen Erdnussallergie  
EN, Erdnuss; sIgE, spezifisches Immunglobulin E; SPT, skin-prick test (Haut-Pricktest)

**Abb. 3:** Diagnostischer Algorithmus bei einer unklaren Erdnussallergie – Zufallsbefund einer Sensibilisierung (modifiziert nach[63])

liche (subjektive) Symptome handelt und die Testung fortgeführt werden soll. So kann bei fraglichen Symptomen zum Beispiel auch länger zwischen den Gaben abgewartet werden, bevor die nächste Gabe erfolgt. Fragliche Reaktionen sind zum Beispiel subjektive Symptome wie Kribbeln im Hals oder leichte Übelkeit. Bei eindeutigen objektiven Symptomen sollte die orale Provokation abgebrochen und als positiv bewertet werden. Diese Symptome umfassen vor allem objektive Soforttyp-Reaktionen wie generalisierte Urtikaria, deutliches Angioödem, großflächiger Flush, anhaltendes Niesen, persistierendes Augenreiben, persistierender Husten, Gieren, Heiserkeit, Stridor, Atemnot, (mehrmaliges) Erbrechen, Abfall des Blutdrucks oder Verlust des Bewusstseins [52, 58].

Aber auch Spättypreaktionen bei atopischer Dermatitis wie zum Beispiel eine Verschlechterung des SCORADs um 15 Punkte können als Kriterium für eine positive Provokation gewertet werden. Trotz möglichst genauer, standardisierter Abbruchkriterien [52] kann es zu falsch-positiven (minimiert durch den Placebotag) und selten zu falsch-negativen Provokationsergebnissen kommen [59].





slgE, spezifisches Immunglobulin E

Abb. 4: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine sekundäre, pollenassoziierte Erdnussallergie (modifiziert nach [63])

### Basophiler Aktivierungstest (BAT)

Ein weiterer, momentan erforschter In-vitro-Sensibilisierungstest ist der basophile Aktivierungstest (BAT), welcher mittels durchflusszytometrischer Analyse aktivierte CD63- und CD203c-positive Basophile nach In-vitro-Stimulation von Vollblut mit Erdnuss-extrakt misst.

In einer englischen Studie an 43 erdnussallergischen Kindern im Vergleich zu 61 erdnusstoleranten Kindern konnte ein optimaler Cut-off-Wert von 8 % CD63-positiven Zellen bei einer Stimulation von 100 ng/ml Erdnuss-extrakt für die basophile Aktivierung gemessen werden [60]. Dieser Cut-off-Wert zeigte einen PPV von 95 % und einen NPV von 98 %. Diese Daten konnten kürzlich durch eine kanadisch-österreichische Studie an 129 erdnussallergischen Kindern verifiziert werden [61]. Auch hier zeigte sich ein PPV von 96 % und ein NPV von 91 % bei dem errechneten, optimalen modellierten Cut-off für den BAT. Im Vergleich zu Ara-h-2-spezifischem IgE (AUROC von 0,92) wurde der BAT sogar als etwas genauer (AUROC 0,95) angesehen [61]. Es zeigte sich auch – allerdings bislang nur in einer Studie untersucht –, dass der BAT mit der Reaktionsschwere

unter oraler Provokation korreliert [62]. So könnte der BAT zukünftig ein weiterer wichtiger Baustein in der Diagnosestellung der Erdnussallergie sein und eventuell die orale Provokation in definierten Fällen ersetzen. Im Vergleich zu einer oralen Provokation ist der BAT weniger invasiv, kostengünstiger und sicherer. Der Nachteil des BAT ist die Verwendung von frischem Vollblut, welches maximal 24 Stunden nach der Blutentnahme untersucht werden muss. Dies erfordert einen großen logistischen Aufwand, sodass eine Umsetzung in der klinischen Praxis momentan noch schwierig ist.

### Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Erdnussallergie

Die Diagnosestellung einer Erdnussallergie sollte immer im Zusammenhang aller diagnostischen Maßnahmen und im individuellen Kontext erfolgen [63]. Nur mithilfe des Zusammenspiels aller Untersuchungen lässt sich herausfinden, ob wirklich eine primäre (systemische) oder eventuell sekundäre (pollenassoziierte) Erdnussallergie oder gar keine Erdnussallergie vorliegt. Entscheidend für die Vorgehensweise ist vor allem die Anamnese. Auf dieser beruhen alle weiteren diagnostischen Schritte (Abb. 1–4, mod. nach [8, 63]). So sollte zunächst eine detaillierte Beschreibung vorheriger allergischer Reaktionen auf Erdnuss vorliegen, sodass eine Differenzierung in Verdacht auf eine primäre, systemische Soforttyp- oder Spättyp- oder sekundäre, pollenassoziierte Erdnussallergie möglich ist. Allerdings treten in der klinischen Praxis auch unklare Fälle auf, wie zum Beispiel Patienten mit fraglichen Symptomen oder Zufallsbefunden einer Sensibilisierung gegen Erdnuss. Die hier dargestellten diagnostischen Algorithmen (Abb. 1–4) basieren neben der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz auch auf ärztlicher Erfahrung, vor allem in den Bereichen, die noch nicht gänzlich wissenschaftlich belegt sind. Da es bisher kein einheitliches diagnostisches Verfahren zur Erdnussallergie gibt, wurden die Abbildungen auf Grundlage eines Konsenses der Autoren erstellt.

Bei Verdacht auf eine primäre, systemische Erdnussallergie mit eindeutiger, vor Kurzem stattgefundener systemischen Soforttypreaktion nach Erdnussverzehr (Abb. 1), sollte der Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung mittels der Bestimmung des spezifischen Erdnuss(extrakt)-IgEs oder einem vorgeschalteten Pricktest nach Ausschluss von Kontraindikationen erfolgen. Ein Ara-h-2-spezifisches IgE von  $\geq 0,35$  kU/l deutet auf eine primäre, systemische Erdnussallergie hin, sodass eine orale Provokationstestung nicht unbedingt notwendig ist. Bei einem Ara-h-2-spezifischen IgE von  $< 0,35$  kU/l sollten Ara h 1, 3 und 6 untersucht werden. Falls diese Werte ebenfalls negativ ausfallen, wird eine orale Provokationstestung empfohlen. Bei einer Sensibilisierung auf Ara h 1, 3

**Tab. 5: Zusammenfassung der bisherigen Literaturdaten möglicher Cut-off-Werte für Erdnuss(extrakt)-SPT für die Diagnose einer primären Erdnussallergie**

Referenz	n = x (n <sub>tolerant</sub> = x, n <sub>allergisch</sub> = x)	Land	Alter	Cut-off (mm)	Sens. (%)	Spez. (%)	PPV (%)	NPV (%)
Peters et al. 2013 [14]	435 (290, 145)	Australien	Kleinkinder MW: 1,5–1,7 Jahre	≥ 8	54	98	95	80
Hill et al. 2004 [42, 43]	18 (3, 15)	Australien	Kleinkinder < 2 Jahre	≥ 3	100	67	94	100
				≥ 4	93	100	100	75
				≥ 8	73	100	100	43
	72 (18, 54)		Kinder ≥ 2 Jahre	≥ 3	94	72	91	81
				≥ 8	50	100	100	40
Sampson und Ho 1997 [13]	41 (21, 20)	USA	Kinder MW: 5,2 Jahre	≥ 3	90	29	35	84
Roberts und Lack 2005 [44]	135 (68, 67)	Großbritannien	Kinder MW: 7,3 Jahre	≥ 3	75	81	79	76
				≥ 8	25	99	94	57
Nicolaou et al. 2010 [15]	81 (52, 29)	Großbritannien	Kinder 8 Jahre	≥ 3	79	98	47	100
				≥ 8	32	99	86	99
Rance et al. 2002 [15]	363 (186, 177)	Frankreich	Kinder Median: 4 Jahre	≥ 3	100	66	74	100
				≥ 16	15	100	100	55
Wainstein et al. 2007 [45]	85 (33, 52)	Australien	Kinder MW: 4,5 Jahre	≥ 8	75	67	78	63
				≥ 15	6	100	100	40
Blümchen et al. 2014 [26] (persönliche Kommunikation)	67 (4, 63)	Deutschland	Kinder Median: 6,5 Jahre	≥ 3	100	25	95	100
				≥ 8	52	75	97	9

MW, Mittelwert; NPV, „negative predictive value“ (negativer Vorhersagewert); PPV, „positive predictive value“ (positiver Vorhersagewert); Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; SPT, skin prick test (Haut-Prick-Test)

und/oder Ara h 6 und gleichzeitigem Vorliegen eines positiven Erdnuss(extrakt)-spezifischen IgE und/oder Pricktests ist eine primäre Erdnussallergie sehr wahrscheinlich. Der/die Patient/in sollte aber eventuell im Verlauf der nächsten Jahre, beispielsweise bei fallenden Sensibilisierungswerten, doch provoziert werden, um eine mögliche Toleranzentwicklung nicht zu verpassen. Bei eindeutiger Soforttypreaktion nach Einnahme von erdnusshaltigen Nahrungsmitteln, aber fehlendem Sensibilisierungsnachweis im Pricktest und Erdnuss(extrakt)-spezifischem IgE sollte eine orale Provokation erfolgen (**Abb. 1**).

Bei nicht eindeutiger Symptomatik (**Abb. 2**) oder Sensibilisierungsnachweis mit unklarer klinischer Relevanz (**Abb. 3**) sollte eine orale Provokation erfolgen. Wenn ein positives Erdnuss(extrakt)-spezifisches IgE und zugleich ein negatives Ara-h-2- spezifisches IgE vorliegen, kann es sinnvoll sein, weitere Komponenten/Speicherproteine wie Ara h 1, Ara h 3 oder Ara h 6 (evtl. Ara h 9 bei Patienten aus dem mediterranem Raum) zu testen, aber eine orale Provokation ist meist trotzdem nötig. Der alleinige Sensibilisierungsnachweis ist nur im Einzelfall für eine fundierte Diagnosestellung ausreichend.

Bei Verdacht auf eine seltene sekundäre, pollen-assoziierte Erdnussallergie mit Symptomatik eines oralen Allergiesyndroms sollte bei gleichzeitigem Vorliegen einer Komorbidität, wie zum Beispiel aller-

gische Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale, eine Sensibilisierungstestung gegenüber den kreuzreaktiven, inhalativen Pollenallergenen entweder mittels Haut-Pricktest oder IgE-Bestimmung durchgeführt werden (**Abb. 4**). Falls keine Komorbidität vorliegt, gehen wir zunächst von fraglichen Symptomen aus, sodass sowohl eine primäre, systemische als auch eine sekundäre, pollenassoziierte Erdnussallergie vorliegen kann, und folgen dem Schema aus **Abb. 2**.

**Tab. 6: Mengenangaben einer titrierten oralen Nahrungsmittelprovokation auf Erdnuss (modifiziert nach [54])**

Stufe	Erdnuss (gemörsert)	
	Menge (g)	Proteinmenge
1.	0,012	3 mg
2.	0,04	10 mg
3.	0,12	30 mg
4.	0,4	100 mg
5.	1,2	300 mg
6.	4	1 g
7.	12	3 g
kumulative Dosis (an einem anderen Tag)	18 (ca. 15 Stück)	4,5 g

Falls rein oropharyngeale Symptome kombiniert mit einer der oben genannten Komorbiditäten und einer Sensibilisierung gegenüber Pollen vorliegen, ist eine pollenassozierte Erdnussallergie wahrscheinlich und eine orale Provokationstestung ist in diesem Fall nicht unbedingt notwendig. Eine erweiterte Diagnostik mittels molekularer Komponentendiagnostik (z. B. spezifisches IgE gegen Ara h 8 positiv, spezifisches IgE gegen Ara h 1, 2, 3, 6 negativ) kann in diesem Fall auch eingesetzt werden, um Klarheit über das Vorliegen einer sekundären, pollenassozierten Erdnussallergie zu erhalten (**Abb. 4**).

### Schlussfolgerung

Mit Verdacht auf eine primäre systemische Erdnussallergie kann sich die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen sowie deren Familien erheblich verschlechtern. Deswegen ist eine akkurate Diagnostik vor der Diagnosestellung sehr wichtig. Die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen bei der Ermittlung der Diagnose einer Erdnussallergie sind die klinische Anamnese, ein Sensibilisierungsnachweis und die orale Provokationstestung. Es gibt mittlerweile auch weitere diagnostische Verfahren, wie zum Beispiel den BAT, welche die Diagnose zwar verbessern, für die klinische Praxis jedoch noch keine Rolle spielen und die orale Provokation als Goldstandard nicht ablösen können.

#### PD Dr. Katharina Blümchen

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose  
Universitätsklinikum  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
60596 Frankfurt  
E-Mail: [katharina.bluemchen@kgu.de](mailto:katharina.bluemchen@kgu.de)

#### Interessenkonflikte

L. Klimek berichtet über Zuschüsse und/oder persönliche Honorare von Allergopharma, MEDA/Mylan, HAL Allergie, ALK Abelló, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, ASIT biotech, Lofarma, Allergy Therapeut, AstraZeneca, GSK, Immunotk und Cassella med, außerhalb der eingereichten Arbeit. L. Klimek gibt folgende Mitgliedschaften an: AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV, GPA und EAACI. L. Klimek ist Herausgeber des *Allergo Journal International* und des *Allergo Journal*, in dem dieser Beitrag erscheint. B. Ahrens gibt an, dass die in dieser Stellungnahme geäußerten Inhalte und Positionen die persönliche Expertenmeinung der Autorin wiedergeben und diese nicht so ausgelegt oder zitiert werden dürfen als wären sie im Auftrag der zuständigen nationalen Bundesoberbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur oder eines ihrer Ausschüsse oder Arbeitsgruppen abgegeben worden oder gebe deren Position wider. K. Beyer berichtet über Zuschüsse und/oder persönliche Honorare von Danone/Nutricia/Milupa, DBV, Hipp, Hycor, Infectopharm, Jenapharma, Mylan/Meda, Nestle, Novartis, ThermoFisher, Aimmune, Bencard und ALK, außerhalb der eingereichten Arbeit.

M. Gerstlauer berichtet über persönliche Honorare von Aimmune, außerhalb der eingereichten Arbeit.

L. Lange erklärt, bezahlter Berater der Firmen Aimmune, DBV Technologies und Nestlé gewesen zu sein. Er hat bezahlte Vorträge gehalten für Aimmune, DBV Technologies, Nestlé und Nutricia.

C. Vogelberg gibt an, persönliche Honorare für Beiratstätigkeiten und Vorträge von Aimmune Therapeutics und DBV Technology erhalten zu haben, außerhalb der eingereichten Arbeit.

K. Blümchen berichtet über persönliche Honorare und/oder Zuschüsse und/oder nicht finanzielle Unterstützung von Thermofisher Scientific, Aimmune Therapeutics, DBV Technologies, Hipp GmbH, Novartis, Allergy therapeutics, HAL, ALK, Allergopharma, Nutricia, Nestlé sowie Bausch und Lomb, außerhalb der eingereichten Arbeit.

L. A. Blum, E. Hamelmann und K. Nemat geben an, dass keine relevanten Interessenkonflikte bestehen.

#### Zitierweise

Blum LA, Ahrens B, Klimek L, Beyer K, Gerstlauer M, Hamelmann E, Lange L, Nemat K, Vogelberg C, Blumchen K. White paper peanut allergy – part 2: Diagnosis of peanut allergy with special emphasis on molecular component diagnostics. *Allergo J Int* 2021;30:270–81  
<https://doi.org/10.1007/s40629-021-00190-6>

#### Literatur

- DunnGalvin A, Blumchen K, Timmermans F, Regent L, Schnadt S, Podestà M et al. APPEAL-1: A multiple-country European survey assessing the psychosocial impact of peanut allergy. *Allergy* 2020;75:2899–908
- DunnGalvin A, Gallop K, Acaster S, Timmermans F, Regent L, Schnadt S et al. APPEAL-2: A pan-European qualitative study to explore the burden of peanut-allergic children, teenagers and their caregivers. *Clin Exp Allergy* 2020;50:1238–48
- Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Schäfer C, Reese I, Saloga J et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens: Guidelines from the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the German Dermatological Society (DDG), the Association of German Allergologists (AeDA) and the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA). *Allergo J Int* 2014;23:1–16
- Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C et al. Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1584–1594.e2
- Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies: S2k-Guidelines of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Medical Association of Allergologists (AeDA), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the German Allergy and Asthma Association (DAAB), German Dermatological Society (DDG), the German Society for Nutrition (DGE), the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ), the German Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE), German Contact Allergy Group (DKG), the Austrian Society for Allergy and Immunology (Æ-GAI), German Professional Association of Nutritional Sciences (VDOE) and the Association

- of the Scientific Medical Societies Germany (AWMF). *Allergo J Int* 2015;24:256–93
6. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 2015;45:255–64. doi:10.1111/cea.12406
  7. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:135–43. e1–12
  8. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017;47:719–39
  9. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Organ-specific symptoms during oral food challenge in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:549–51
  10. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J et al. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:603–7
  11. Asaranoj A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, Östblom E, Hedlin G et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:468–72
  12. Beyer K, Grabenhenrich L, Härtl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015;70:90–8
  13. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997;100:444–51
  14. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang MLK, Koplin JJ, Ponsoby A-L et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:874–80
  15. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:191-7.e1-13
  16. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. <http://www.allergen.org/search.php?allergenname=&allergenSource=Arachis+hypogaea&TaxSource=&TaxOrder=&foodallerg=all&bioname=>. Accessed 16 Apr 2021
  17. Chruszcz M, Maleki SJ, Majorek KA, Demas M, Bublin M, Solberg R et al. Structural and immunologic characterization of Ara h 1, a major peanut allergen. *J Biol Chem* 2011;286:39318–27
  18. Cabanos C, Urabe H, Tandang-Silvas MR, Utsumi S, Mikami B, Maruyama N. Crystal structure of the major peanut allergen Ara h 1. *Mol Immunol* 2011;49:115–23
  19. Mueller GA, Gosavi RA, Pomés A, Wünschmann S, Moon AF, London RE, Pedersen LC. Ara h 2: crystal structure and IgE binding distinguish two subpopulations of peanut allergic patients by epitope diversity. *Allergy* 2011;66:878–85
  20. Lehmann K, Schweimer K, Reese G, Randow S, Suhr M, Becker W-M et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J* 2006;395:463–72
  21. Hurlburt BK, Offermann LR, McBride JK, Majorek KA, Maleki SJ, Chruszcz M. Structure and function of the peanut panallergen Ara h 8. *J Biol Chem* 2013;288:36890–901
  22. Wang Y, Fu T-J, Howard A, Kothary MH, McHugh TH, Zhang Y. Crystal structure of peanut (*Arachis hypogaea*) allergen Ara h 5. *J Agric Food Chem* 2013;61:1573–8
  23. Jin T, Guo F, Chen Y-W, Howard A, Zhang Y-Z. Crystal structure of Ara h 3, a major allergen in peanut. *Mol Immunol* 2009;46:1796–804
  24. Klemans RJB, Otte D, Knol M, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FHJ et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:157–63
  25. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann KM, Vogel L et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy* 2015;70:391–407
  26. Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:390–8
  27. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2015;70:1239–45
  28. Datema MR, Eller E, Zwiderman AH, Poulsen LK, Versteeg SA, van Ree R, Bindslev-Jensen C. Ratios of specific IgG4 over IgE antibodies do not improve prediction of peanut allergy nor of its severity compared to specific IgE alone. *Clin Exp Allergy* 2019;49:216–26
  29. Peeters KABM, Koppelman SJ, van Hoffen E, van der Tas CWH, den Hartog Jager CF, Penninks AH et al. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy* 2007;37:108–15
  30. Flinterman AE, Knol EF, Lencer DA, Bardina L, den Hartog Jager CF, Lin J et al. Peanut epitopes for IgE and IgG4 in peanut-sensitized children in relation to severity of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:737–743. e10
  31. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:250–6
  32. Kansen HM, van Erp FC, Knulst AC, Ehlers AM, Lyons SA, Knol EF et al. Accurate Prediction of Peanut Allergy in One-Third of Adults Using a Validated Ara h 2 Cutoff. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020. doi:10.1016/j.jaip.2020.11.024
  33. Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain A-C et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:216–26
  34. Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013;68:190–4
  35. Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, Borres MP, Sampson HA, Nilsson C. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:75–82
  36. Dang TD, Tang M, Choo S, Licciardi PV, Koplin JJ, Martin PE et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1056–63
  37. Kim HY, Han Y, Kim K, Lee JY, Kim MJ, Ahn K, Kim J. Diagnostic Value of Specific IgE to Peanut and Ara h 2 in Korean Children with Peanut Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:156–60
  38. Agabriel C, Ghazouani O, Birnbaum J, Liabeuf V, Porri F, Gouitaa M et al. Ara h 2 and Ara h 6 sensitization predicts peanut allergy in Mediterranean pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:662–7
  39. Schwager C, Kull S, Behrends J, Röckendorf N, Schocker F, Frey A et al. Peanut oleosins associated with severe

- peanut allergy-importance of lipophilic allergens for comprehensive allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1331–1338.e8
40. Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K et al. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo J* 2010;19:402–15
  41. Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U et al. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergo J* 2008;401–6
  42. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540–6
  43. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435–41
  44. Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1291–6
  45. Wainstein BK, Yee A, Jelley D, Ziegler M, Ziegler JB. Combining skin prick, immediate skin application and specific-IgE testing in the diagnosis of peanut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:231–9
  46. Sicherer SH, Wood RA. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics* 2012;129:193–7
  47. Gupta RS, Dyer AA, Jain N, Greenhawt MJ. Childhood food allergies: current diagnosis, treatment, and management strategies. *Mayo Clin Proc* 2013;88:512–26
  48. Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:141–7
  49. Bublin M, Kostadinova M, Radauer C, Hafner C, Szépfalusi Z, Varga E-M et al. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and the nonhomologous allergens Ara h 1 and Ara h 3. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:118–24
  50. Maleki SJ, Teuber SS, Cheng H, Chen D, Comstock SS, Ruan S, Schein CH. Computationally predicted IgE epitopes of walnut allergens contribute to cross-reactivity with peanuts. *Allergy* 2011;66:1522–9
  51. Schein CH, Ivanciuc O, Braun W. Common physical-chemical properties correlate with similar structure of the IgE epitopes of peanut allergens. *J Agric Food Chem* 2005;53:8752–9
  52. Sampson HA, van Gerth Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260–74
  53. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* 2014;44:572–8
  54. Gesellschaft Pädiatrische Allergologie, editor. Sonderheft Nahrungsmittelallergie; 2019
  55. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1257–66.e1-2
  56. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73:799–815
  57. Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegert M, Müller V, Beyer K. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:261–3
  58. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008–25
  59. van Erp FC, Boot J, Knulst AC, Pasmans SGM, van der Ent CK, Meijer Y. Reintroduction failure after negative peanut challenges in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:580–5
  60. Santos AF, Douiri A, Bécares N, Wu S-Y, Stephens A, Radulovic S et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:645–52
  61. Duan L, Celik A, Hoang JA, Schmidthaler K, So D, Yin X et al. Basophil activation test shows high accuracy in the diagnosis of peanut and tree nut allergy: The Markers of Nut Allergy Study. *Allergy* 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14695>
  62. Santos AF, Du Toit G, Douiri A, Radulovic S, Stephens A, Turcanu V, Lack G. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:179–86.
  63. Krogulska A, Wood RA. Peanut allergy diagnosis: Moving from basic to more elegant testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:346–57

Hier steht eine Anzeige.

