

# Keine Empfehlung für IgG- und IgG<sub>4</sub>-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) nach Übernahme des Task Force Report\* der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)

JÖRG KLEINE-TEBBE<sup>1</sup>, IMKE REESE<sup>2</sup>, BARBARA K. BALLMER-WEBER<sup>3</sup>, KIRSTEN BEYER<sup>4</sup>, STEPHAN ERDMANN<sup>5</sup>, THOMAS FUCHS<sup>6</sup>, MARGOT HENZGEN<sup>7</sup>, ANNICE HERATIZADEH<sup>8</sup>, ISIDOR HUTTEGGER<sup>9</sup>, LOTHAR JÄGER<sup>10</sup>, UTA JAPPE<sup>11</sup>, UTE LEPP<sup>12</sup>, BODO NIGGEMANN<sup>13</sup>, MARTIN RAITHEL<sup>14</sup>, JOACHIM SALOGA<sup>15</sup>, ZSOLT SZÉPFALUSI<sup>16</sup>, TORSTEN ZUBERBIER<sup>17</sup>, THOMAS WERFEL<sup>8</sup>, STEFAN VIETHS<sup>11</sup>, MARGITTA WORM<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin; <sup>2</sup>Ernährungsberatung, München; <sup>3</sup>Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz; <sup>4</sup>Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; <sup>5</sup>Praxis für Dermatologie, Bergisch-Gladbach; <sup>6</sup>Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Göttingen; <sup>7</sup>Pneumologie und Allergologie, Klinik für Innere Medizin I, Friedrich-Schiller-Universität, Jena; <sup>8</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover; <sup>9</sup>Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburger Landeskliniken, Salzburg, Österreich; <sup>10</sup>Jena; <sup>11</sup>Abteilung Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen; <sup>12</sup>Herz-Lungen-Praxis Stade; <sup>13</sup>Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Hedwig-von-Rittberg-Zentrum, DRK-Kliniken Westend, Berlin; <sup>14</sup>Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, Medizinische Klinik 1, Universität Erlangen; <sup>15</sup>Universitätsklinik, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; <sup>16</sup>Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich; <sup>17</sup>Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

## Präambel

Die nachfolgend abgedruckte Position der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) zum Stellenwert von Immunglobulin-G-(IgG-)Tests gegen Nahrungsmittel [E] wird inhaltlich begrüßt und in der vorliegenden, übersetzten Form von den deutschsprachigen Allergiesellschaften übernommen.

IgG<sub>4</sub>-Antikörper gegen Nahrungsmittel sind nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen nicht als Indikator für krank machende Vorgänge misszuverstehen, sondern Ausdruck der natürlichen (physiologischen) Immunantwort des Menschen nach wiederholtem Kontakt mit Nahrungsmittelbestandteilen. Daher ist der allergenspezifische Nachweis von IgG- oder IgG<sub>4</sub>-Antikörpern gegen

Nahrungsmittel zur Abklärung und Diagnostik von Nahrungsmittelunverträglichkeiten ungeeignet und strikt abzulehnen [A–D].

Dies gilt auch für chronische Erkrankungen und Beschwerden, deren Ursache in einer vermeintlichen, nicht erkannten Nahrungsmittelunverträglichkeit liegen soll. Zu diesen Krankheitsbildern werden chronische Darmerkrankungen wie Reizdarmsyndrom, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, entzündliche Hauterkrankungen wie Akne, Neurodermitis, Psoriasis und allgemeine Symptome wie Migräne, chronische Müdigkeit, Übergewicht und viele mehr gezählt. In der üblichen Begründung für IgG-Bestimmungen werden Ursache und Wirkung häufig vertauscht. So werden hohe, physiologisch auftretende IgG-Konzentrationen gegen Nahrungsmittel als Ursache von entzündlichen Prozessen angeschuldigt, obwohl sie vermutlich eher als Folge dieser Veränderungen zu bewerten sind.

**No recommendation for IgG and IgG<sub>4</sub> testing against foods**

## Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Priv.-Doz. Dr. Jörg Kleine-Tebbe  
Allergie- und Asthma-Zentrum Westend,  
Spandauer Damm 130, Haus 9  
14050 Berlin  
E-Mail: kleine-tebbe@allergie-experten.de

\*Koordiniert durch die EAACI-Arbeitsgruppen Allergy Diagnosis und Food Allergy, hier übersetzt und kommentiert durch die Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der DGAKI

## Entwicklungsstufe

S1

## Stand

17. Februar 2009

Für keine der genannten Erkrankungen oder Gesundheitsstörungen liegen gesicherte Hinweise in Form kontrollierter, aussagekräftiger Studien vor, dass ein Nachweis von Serum-IgG- oder -IgG<sub>4</sub>-Antikörpern gegen Nahrungsmittel einen diagnostischen oder pathologischen Wert besitzt. Die IgG-Antikörpertests sind demzufolge weniger aufgrund potenzieller technischer Mängel, sondern wegen der irreführenden Interpretation von Testergebnissen abzulehnen, die anschließend als Begründung für ungerechtfertigte und häufig einschneidende Diäten verwendet werden.

Sie tragen damit zu erhöhtem Leidensdruck, eingeschränkter Lebensqualität, zur Verunsicherung oder sogar Gefährdung der betroffenen Personen bei.

Nach wie vor besteht keine Indikation zum Einsatz von IgG- oder IgG<sub>4</sub>-Antikörpertests gegen Nahrungsmittel [A–E]. Aufgrund fehlender kontrollierter Daten ist diese Form der Diagnostik strikt abzulehnen. Die Autoren schließen sich stellvertretend für die deutschsprachigen Allergiegesellschaften der unten dargestellten europäischen Position vorbehaltlos an.

### Literatur

- A. Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Huttegger I, Jappe U, Jäger L, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Szepefalusi Z, Vieths S, Worm M, Zuberbier T, Werfel T. In-vitro-Diagnostik und molekulare Grundlagen von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. Leitlinie von DGAKI, ÄDA, GPA, ÖGAI und SGAI. *Allergo J* 2009; 18: 132–46
- B. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Zuberbier T, Jäger L. In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittel-Allergien. *Allergo J* 2001; 10: 333–9
- C. Renz H, Becker W-M, Bufer A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M. In-vitro-Allergiediagnostik. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). Arbeitsgruppe „In-vitro-Allergiediagnostik“ der Sektion Immunologie. *Allergo J* 2002; 11: 492–506
- D. Renz H, Biedermann T, Bufer A, Eberlein B, Jappe U, Ollert M, Petersen A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M. In-vitro-Allergiediagnostik. Leitlinie von DGAKI, ÄDA und GPA. Arbeitsgruppe „In-vitro-Allergiediagnostik“ der Sektion Immunologie der DGAKI. *Allergo J* 2009; 18: in Vorbereitung
- E. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, Kleine-Tebbe J, EAACI Task Force. Testing for IgG<sub>4</sub> against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793–6

# IgG<sub>4</sub>-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel werden nicht zur Diagnostik empfohlen

## Positionspapier der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)\*

STEVEN O. STAPEL<sup>1a</sup>, RICARDO ASERO<sup>2b</sup>, BARBARA K. BALLMER-WEBER<sup>3b</sup>, EDWARD F. KNOL<sup>4a</sup>, STEPHAN STROBEL<sup>5b</sup>, STEFAN VIETHS<sup>6b</sup>, JÖRG KLEINE-TEBBE<sup>7a</sup>

<sup>1</sup>Sanquin Diagnostic Services, Amsterdam, Niederlande; <sup>2</sup>Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, Italien; <sup>3</sup>Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz; <sup>4</sup>Department of Dermatology/Allergology, University Medical Center Utrecht, Niederlande; <sup>5</sup>Peninsula College of Medicine and Dentistry, Institute of Clinical and Biological Sciences, Plymouth, UK; <sup>6</sup>Abteilung Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen; <sup>7</sup>Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin; <sup>a</sup>EAACI Interest Group Allergy Diagnosis; <sup>b</sup>EAACI Interest Group Food Allergy

### Zusammenfassung

Serologische Tests zur Immunglobulin-G<sub>4</sub>- (IgG<sub>4</sub>-) Bestimmung gegen Nahrungsmittel werden weiterhin für die Diagnose einer nahrungsmittelbedingten Überempfindlichkeit beworben. Da viele Patienten ohne diagnostische Bestätigung eines kausalen Zu-

sammenhanges davon überzeugt sind, dass ihre Symptome mit der Nahrungsmittelzufuhr zusam-

\*Ins Deutsche übersetzte Fassung der englischen Originalpublikation in *Allergy* 2008; 63: 793–6

menhängen, stellen Tests auf nahrungsmittelspezifisches IgG<sub>4</sub> einen wachsenden Markt dar. Die Bestimmung von IgG<sub>4</sub> im Blut gegen verschiedene Nahrungsmittel wird anhand eines umfangreichen Screenings auf Hunderte von Nahrungsmitteln mit Enzymimmunoassays (EIA) und Radioallergosorbenttests (RAST) bei Kleinkindern, Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt.

Viele Serumproben zeigen allerdings positive IgG<sub>4</sub>-Ergebnisse ohne korrespondierende klinische Symptome. In Verbindung mit dem Mangel an überzeugenden Hinweisen auf histaminfreisetzende Eigenschaften von IgG<sub>4</sub> beim Menschen und dem Fehlen jeglicher kontrollierter Studien zum diagnostischen Wert der IgG<sub>4</sub>-Bestimmung bei Nahrungsmittelallergie rechtfertigen diese Befunde nicht die Hypothese, dass nahrungsmittelspezifisches IgG<sub>4</sub> Reaktionen einer Nahrungsmittelüberempfindlichkeit auslöst. Im Gegensatz zu den kritisierten Hypothesen ist die Anwe-

senheit von IgG<sub>4</sub> gegen Nahrungsmittel ein Hinweis auf die wiederholte Exposition des Organismus gegenüber den Nahrungsmittelbestandteilen, die als Fremdproteine vom Immunsystem erkannt worden sind. Vorhandenes IgG<sub>4</sub> sollte keineswegs als Auslöser für eine Überempfindlichkeit angesehen werden, sondern als Indikator für immunologische Toleranz, die auf aktivierten regulatorischen T-Zellen beruht.

Zusammenfassend zeigt nahrungsmittelspezifisches IgG<sub>4</sub> keine (drohende) Nahrungsmittelallergie oder -unverträglichkeit an, sondern stellt eine physiologische Reaktion des Immunsystems nach Kontakt mit Nahrungsmittelbestandteilen dar. Daher wird die Bestimmung von IgG<sub>4</sub> gegen Nahrungsmittel als irrelevant für die Labordiagnostik einer Nahrungsmittelallergie oder -intoleranz angesehen und sollte bei Symptomen, die im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme auftreten, nicht durchgeführt werden.

## Summary

Serological tests for immunoglobulin G<sub>4</sub> (IgG<sub>4</sub>) against foods are persistently promoted for the diagnosis of food-induced hypersensitivity. Since many patients believe that their symptoms are related to food ingestion without diagnostic confirmation of a causal relationship, tests for food-specific IgG<sub>4</sub> represent a growing market. Testing for blood IgG<sub>4</sub> against different foods is performed with large-scale screening for hundreds of food items by enzyme-linked immunosorbent assay-type and radioallergosorbent-type assays in young children, adolescents and adults.

However, many serum samples show positive IgG<sub>4</sub> results without corresponding clinical symptoms. These findings, combined with the lack of convincing evidence for histamine-releasing properties of IgG<sub>4</sub> in humans, and lack of any controlled studies on the diagnostic value of IgG<sub>4</sub> testing in food allergy, do not provide any basis for the hy-

pothesis that food-specific IgG<sub>4</sub> should be attributed with an effector role in food hypersensitivity. In contrast to the disputed beliefs, IgG<sub>4</sub> against foods indicates that the organism has been repeatedly exposed to food components, recognized as foreign proteins by the immune system. Its presence should not be considered as a factor which induces hypersensitivity, but rather as an indicator for immunological tolerance, linked to the activity of regulatory T cells.

In conclusion, food-specific IgG<sub>4</sub> does not indicate (imminent) food allergy or intolerance, but rather a physiological response of the immune system after exposure to food components. Therefore, testing of IgG<sub>4</sub> to foods is considered as irrelevant for the laboratory work-up of food allergy or intolerance and should not be performed in case of food-related complaints.

## Einleitung

Eine Unverträglichkeitsreaktion auf Nahrungsmittel ist ein allgemeiner Begriff, der klinisch abweichende Reaktionen gegenüber zugeführten Nahrungsmitteln beschreibt, die sekundär auf einer nicht allergischen (z. B. Nahrungsmittelintoleranz) oder einer allergischen Überempfindlichkeit (Nahrungsmittelallergie) beruhen.

Eine Nahrungsmittelallergie ist eine immunologische Reaktion, die auf einem definierten Immunglobulin-E-(IgE-)Mechanismus basiert, dessen klassisches Beispiel die Anaphylaxie darstellt.

Nahrungsmittelintoleranz ist im Gegensatz dazu ein allgemeiner Begriff, der die unphysiologische Reaktion gegenüber aufgenommenen Nahrungsmitteln oder Nahrungsmittelzusätzen beschreibt. Die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie zielt darauf ab, einen gesicherten Zusammenhang zwischen Anamnese, unerwünschter Nahrungsmittelreaktion des Patienten und immunologischer Grundlage dieser Reaktion herzustellen. Bei einer Nahrungsmittelallergie ist die exakte Diagnose außerordentlich wichtig, um Patienten vor überflüssigen und möglicherweise krank machenden Diäten zu schützen.

**Testing for IgG<sub>4</sub> against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force report**

**Schlüsselwörter**  
Nahrungsmittelallergie – Nahrungsmittelunverträglichkeit – IgG – IgG<sub>4</sub> – In-vitro-Diagnostik

**Key words**  
Food allergy – food intolerance – IgG – IgG<sub>4</sub> – in vitro tests

Der Nachweis nahrungsmittelspezifischer IgE-Sensibilisierungen mittels In-vitro-Tests oder (indirekt) mithilfe von Hauttests wird routinemäßig eingesetzt, um eine Nahrungsmittelallergie zu diagnostizieren. Diese diagnostischen Tests weisen nahrungsmittelspezifische IgE-Antikörper nach, reichen aber für die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie nicht aus. Der endgültige Beweis der klinischen Relevanz der erhobenen Vorgeschichte und der nachgewiesenen nahrungsmittelspezifischen IgE-Antikörper ist nur durch eine positive kontrollierte Nahrungsmittelprovokation zu führen [1].

Gelingt es mit den üblichen Verfahren nicht, eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie zu diagnostizieren, suchen unzufriedene Patienten in der Überzeugung, Nahrungsmittel seien für ihre Probleme verantwortlich, nicht selten anderweitig nach einer Bestätigung ihrer Vermutung und bemühen sich um Testergebnisse, die eher ihren Erwartungen entsprechen.

In ganz Europa bieten derzeit kommerzielle Labors in großem Maßstab IgG<sub>4</sub>-Tests gegen Nahrungsmittel als angeblich verlässliche Verfahren zur Diagnose von Nahrungsmittelallergien an. Diese Vorstellung beruht möglicherweise auf Beobachtungen aus den frühen 80er-Jahren, wonach antigenspezifisches IgG<sub>4</sub> ebenso wie IgE eine Histaminfreisetzung aus basophilen Leukozyten induzieren kann [2].

### **IgG<sub>4</sub> und Histaminfreisetzung**

Nach der Entdeckung histaminfreisetzender IgG-Antikörper im menschlichen Serum 1970, ursprünglich als kurzzeitig sensibilisierendes IgG bezeichnet [3], wurde die Frage aufgeworfen, zu welcher Subklasse diese Antikörper gehören. Die neu entdeckte IgG<sub>4</sub>-Subklasse stellte eine ernst zu nehmende Option dar, so dass IgG<sub>4</sub> „anaphylaktische Qualitäten“ zugeschrieben wurden. Die spätere Erkenntnis, dass die IgG<sub>4</sub>- ebenso wie die IgE-Synthese von T-Helfer-2-Zytokinen gesteuert wird, hat dazu beigetragen, IgG<sub>4</sub> mit einer IgE-vermittelten Allergie in Verbindung zu bringen.

Die Fähigkeit von IgG<sub>4</sub>-Antikörpern, eine Histaminfreisetzung aus basophilen Leukozyten zu induzieren, wurde lange Zeit diskutiert, ohne dass sich klare Beweise erbringen ließen [4], und es liegen auch keine neuen Erkenntnisse dazu vor.

Bis heute wurde nur eine gut belegte Studie zur Histaminfreisetzung veröffentlicht, in der allergenspezifische IgG<sub>4</sub>-Antikörper eine Rolle spielten. Allerdings induzierte in dieser Studie ein bivalenter, chimärer IgG<sub>4</sub>-Antikörper gegen das Hausstaubmilbenallergen Der p 2 durch indirekte Kreuzvernetzung von rDer-p-2-spezifischen, auf Basophilen immobilisierten, chimären IgE-Antikörpern eine Histaminfreisetzung von basophilen Leukozyten

[5]. Hervorzuheben ist dabei, dass IgG<sub>1</sub>-Antikörper unter diesen (künstlichen) Bedingungen ebenfalls gut funktionierten, dass die chimären IgG<sub>4</sub>-Antikörper in diesem Test funktionell bivalent waren (IgG<sub>4</sub> im Plasma ist funktionell monovalent [6]) und dass die Freisetzung von der Anwesenheit von IgE-Antikörpern auf der Basophilen-Zelloberfläche abhängig war. Diese Ergebnisse bieten daher keine überzeugende Evidenz für die angenommene „anaphylaktische Natur“ der IgG<sub>4</sub>-Antikörper-Subklasse.

### **IgG-Bestimmung bei Allergie**

Der Nachweis allergenspezifischer IgG-Antikörper spielt andererseits für die Allergiediagnostik durchaus eine Rolle. Ein Beispiel ist die Bestimmung präzipitierender, vorwiegend zur IgG-Klasse gehöriger Antikörper gegen Typ-III-Allergene.

Zusätzlich besteht bei IgE-vermittelten Erkrankungen ein wiedererwachtes Interesse an der Bestimmung des spezifischen IgG: Im Rahmen einer spezifischen Immuntherapie gebildetes IgG<sub>4</sub> hat nicht nur blockierende Eigenschaften durch die Hemmung der IgE-unterstützten Antigenpräsentation („IgE-mediated facilitated antigen presentation“) [7]. Sich mehrende Hinweise legen darüber hinaus die Schlussfolgerung nahe, dass eine allergenspezifische IgG<sub>4</sub>-Zunahme auf der Aktivierung regulatorischer T-Zellen beruht, die an der Entstehung immunologischer Toleranz aufgrund fortgesetzter Exposition gegenüber Antigenen beteiligt sind [8]. Eine der charakteristischen Eigenschaften der regulatorischen T-Zellen ist die Sekretion von Interleukin-(IL-)10, das offenbar die Entwicklung einer antigenspezifischen, nicht komplementaktivierenden IgG<sub>4</sub>-Antwort induziert [9, 10]. Darüber hinaus wurde für die Kuhmilchallergie gezeigt, dass eine Toleranz auf einer allergeninduzierten IL-10-Produktion von T-Zellen beruht [11].

### **IgG-Immunreaktionen auf Nahrungsmittel**

Die Bestimmung von IgG gegen Nahrungsmittel mag gelegentlich indiziert sein. Ein Beispiel ist der IgG-Nachweis gegen Weizengliadin zur Diagnose der Zöliakie (Glutenenteropathie); allerdings besitzt diese Information nur geringe klinische Spezifität und Sensitivität, so dass dieser Test nur im Fall einer IgA-Antikörper-Defizienz eingesetzt werden sollte.

Einige Untersucher halten die Bestimmung von IgG gegen Nahrungsmittel im Zusammenhang mit einer Antigenvermeidung beim Reizdarmsyndrom für sinnvoll [12]. Allerdings wurde aufgrund des mangelhaften Studiendesigns die Beweiskraft für diese Schlussfolgerung erheblich in Frage gestellt [13]. Eine andere Veröffentlichung berichtet von einer geringen, allerdings nicht signifikant erhöhten

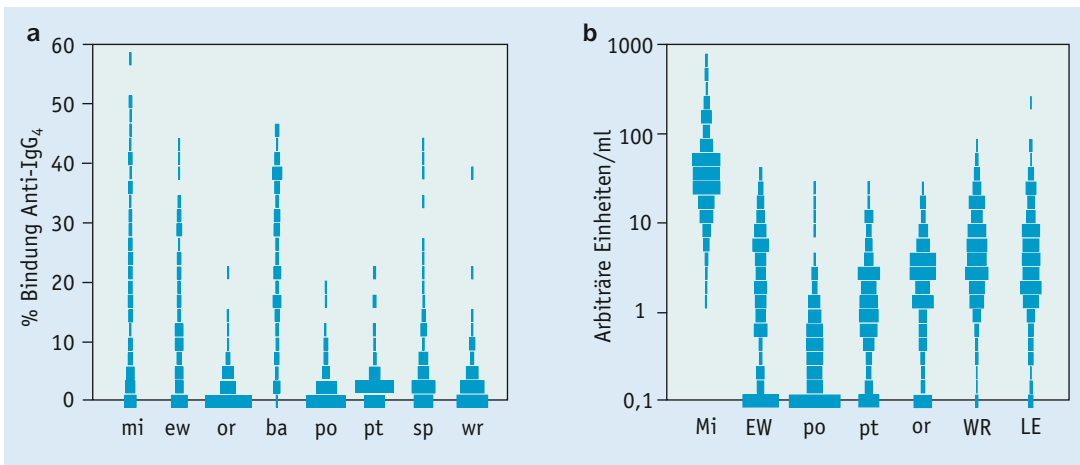


Abbildung 1a. IgG<sub>4</sub>-RAST mit Kuhmilch (mi), Hühnereiweiß (ew), Orange (or), Banane (ba), Schweinefleisch (po), Kartoffel (pt), Soja/Erdnuss (sp, Mischextrakt) und Weizen/Reis (wr, Mischextrakt) bei 100 nicht selektionierten zwölf- bis 16-jährigen Schulkindern [4]. b. IgG-ELISA für Kuhmilch (Mi), Hühnereiweiß (EW), Schweinefleisch (po), Kartoffel (pt), Orange (or), Weizen/Reis (WR, Mischextrakt) und Soja/Erdnuss (LE, Mischextrakt), bei 264 einjährigen Säuglingen mit mittlerem Risiko einer atopischen Erkrankung [5]

Konzentration spezifischer IgG<sub>4</sub>-Antikörper gegen Molkeproteine beim verzögerten Typ einer nicht IgE-vermittelten Kuhmilchallergie [14].

Hauptziel zweier Studien, welche die IgG-Reaktion auf Nahrungsmittel erfassten, war es zu untersuchen, ob eine IgG<sub>4</sub>-Immunantwort gegen Nahrungsmittel in den ersten Lebensjahren die spätere Entwicklung einer inhalativen Allergie vorherzusagen kann. Zu diesem Zweck wurden IgG<sub>4</sub>-Bestimmungen mit diversen Nahrungsmitteln durchgeführt, wobei IgG<sub>4</sub>-Radioallergosorbenttests (RAST) für Serumproben von unselektionierten zwölf- bis 16-jährigen Schulkindern [15] und IgG-„enzyme-linked immunosorbent assays“ (ELISA) [16] für einjährige Kinder mit mittlerem Risiko einer Atopieentwicklung [17] eingesetzt wurden. Verblüffenderweise konnten selbst bei nicht selektionierten Kindern deutlich erhöhte IgG<sub>4</sub>-Antikörper gegenüber Nahrungsmitteln nachgewiesen werden (Abb. 1a). Das galt auch für nahrungsmittelspezifisches IgG bei Kindern mit mittlerem Atopierisiko (Abb. 1b).

Eine wichtige Schlussfolgerung dieser Untersuchungen lautete, dass IgG-Bestimmungen nur zur Datenerhebung im Rahmen epidemiologischer Studien sinnvoll waren, dass sie aber keine relevante Information auf individueller Basis beisteuern konnten. Ohne Zweifel hätte eine Intervention wie z. B. eine gezielte Diät, basierend auf der Anwesenheit von nahrungsmittelspezifischen IgG<sub>4</sub>-Antikörpern, in dieser Untersuchungsgruppe zu einer unangemessenen, überzogenen Behandlung geführt. Des Weiteren fanden sich in beiden Studien keine Hinweise darauf, dass nahrungsmittelspezifische IgG<sub>4</sub>-Antikörper –

eine in der Gruppe junger Patienten offenbar häufige Beobachtung – mit nahrungsmittelallergischen Beschwerden assoziiert waren, selbst auf Populationsebene. Darüber hinaus belegten die Studien eine positive Assoziation zwischen IgG und der späteren Entwicklung einer Inhalationsallergie.

Das Vorliegen erhöhter Konzentrationen nahrungsmittelspezifischer IgG<sub>4</sub>-Antikörper im Serum erklärt sich wahrscheinlich dadurch, dass das Immunsystem bei einigen Menschen eher zu einer aktiven Auseinandersetzung mit (harmlosen) Antigenen neigt als bei anderen. Eine derartige verstärkte Aktivierung des Immunsystems kann in bestimmten Fällen zu einer IgE-vermittelten allergischen Erkrankung führen, bei Kleinkindern aber auch in einer nahrungsmittelspezifischen IgG-Antwort resultieren, z. B. durch eine (vorübergehend) erhöhte Permeabilität der noch nicht vollständig entwickelten Darmschleimhaut.

Da kaum Daten zur IgG<sub>4</sub>-Immunantwort gegenüber Nahrungsmitteln bei Erwachsenen zur Verfügung stehen, wurden bei 13 Laborangestellten mit RAST-Methoden Tests auf IgG<sub>4</sub> und IgE gegen Nahrungsmittel durchgeführt, die folgendes Ergebnis erbrachten (Abb. 2): Positive Resultate für IgG<sub>4</sub> gegen unterschiedliche Nahrungsmittel wurden in allen Proben gefunden und gingen nicht mit positiven IgE-Ergebnissen einher. In keinem Fall waren die beobachteten Ergebnisse im IgG<sub>4</sub>-RAST mit klinischen Beschwerden beim Verzehr der entsprechenden Nahrungsmittel verknüpft.

Positive IgG<sub>4</sub>-Testergebnisse gegenüber Nahrungsmitteln liefern daher keine Hinweise auf das Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie, sondern



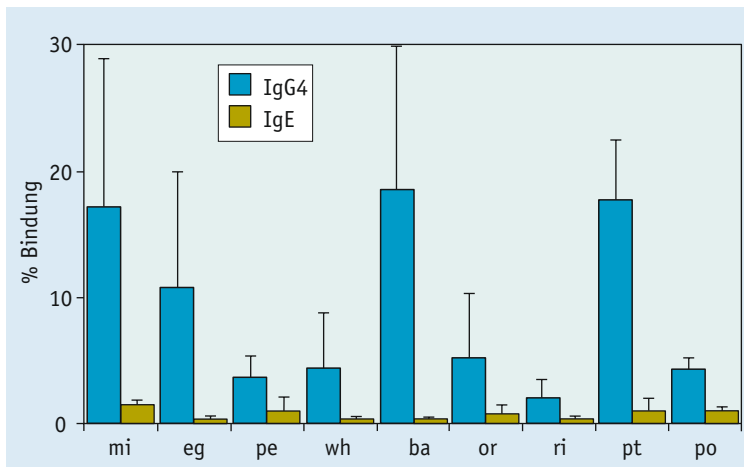


Abbildung 2. **IgG<sub>4</sub>-/IgE-RAST mit Kuhmilch (mi), Hühnerei (eg), Erdnuss (pe), Weizen (wh), Banane (ba), Orange (or), Reis (ri), Kartoffel (pt) und Schweinefleisch (po) bei 13 gesunden Laborangestellten. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte der prozentualen (Antikörper-)Bindung dargestellt (125I-Anti-IgG<sub>4</sub>/125I-Anti-IgE).**

reflektieren vermutlich die fortgesetzte Exposition gegenüber Nahrungsmittelbestandteilen.

Im Fall einer anhaltenden Exposition des Immunsystems gegenüber Nahrungsmittelproteinen, z. B. als Ergebnis einer lokal erhöhten Darmpermeabilität, ist es wahrscheinlich, dass das Immunsystem schließlich mit einer antigenspezifischen IgG<sub>4</sub>-Antwort reagiert, wie auch in zahlreichen anderen Situationen bei Stimulation des Immunsystems durch anhaltende Antigenexposition. Typische Beispiele einer derartigen durch IgG<sub>4</sub>-Antikörper dominierten Immunantwort lassen sich bei häufig gestochenen

Imkern, bei denen mehr als 90% des bienengiftspezifischen IgG zur IgG<sub>4</sub>-Subklasse gehören [18], und bei (klinisch erfolgreicher) Immuntherapie nachweisen, in deren Verlauf eine kontinuierliche Zunahme des allergenspezifischen IgG<sub>4</sub>/IgG<sub>1</sub>-Quotienten beobachtet werden kann. Insofern sollte das Vorliegen von IgG<sub>4</sub>-Antikörpern gegen Nahrungsmittel als Ergebnis der Antigenexposition und nicht als Ausdruck einer Erkrankung betrachtet werden. Das Vorhandensein dieser Antikörper ist daher voraussichtlich eher günstig als schädlich für das betreffende Individuum. Diese Einschätzung stimmt mit der kürzlich publizierten Beobachtung überein, dass die Entstehung einer Toleranz bei kuhmilchallergischen Kindern mit erhöhten Konzentrationen kuhmilchspezifischer IgG<sub>4</sub>-Antikörper verbunden war [19]. Darüber hinaus lässt sich bei einem Nachweis nahrungsmittelspezifischer IgG<sub>4</sub>-Antikörper bei Patienten mit atopischer Dermatitis kein Zusammenhang zwischen den erhöhten Serumspiegeln und den klinischen Beschwerden herstellen [20].

### Schlussfolgerung

Nahrungsmittelspezifisches IgG<sub>4</sub> liefert keine Hinweise auf eine (drohende) Nahrungsmittelallergie oder -intoleranz, sondern stellt im Gegenteil eine natürliche Immunantwort nach Kontakt mit Nahrungsmittelbestandteilen dar. Die Bestimmung von IgG<sub>4</sub>-Antikörpern gegen Nahrungsmittel ist daher irrelevant für den laborgestützte Nachweis einer Nahrungsmittelallergie oder -intoleranz und sollte im Zusammenhang mit nahrungsmittelassoziierten Beschwerden nicht durchgeführt werden [21].

### Literatur

- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, Knulst AC, Moneret-Vautrin DA, Nekam K, Niggemann B, Osterballe M, Ortolani C, Ring J, Schnopp C, Werfel T. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690–7
- Fagan DL, Slaughter CA, Capra JD, Sullivan TJ. Monoclonal antibodies to immunoglobulin G<sub>4</sub> induce histamine release from human basophils in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 399–404
- Parish WE. Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* 1970; 2: 591–2
- Zee JS van der, Aalberse RC. The role of IgG in allergy. In: Lesoff MH, Lee TH, Kemeny DM, eds. *Allergy: an International Textbook*. London: Wiley, 1987: 49–67
- Schuurman J, Perdok GJ, Mueller GA, Aalberse RC. Complementation of Der p 2-induced histamine release from human basophils sensitized with monoclonal IgE: not only by IgE, but also by IgG antibodies directed to a nonoverlapping epitope of Der p 2. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 404–9
- Zee JS van der, Swieten P van, Aalberse RC. Serologic aspects of IgG<sub>4</sub> antibodies II. IgG<sub>4</sub> antibodies form small, nonprecipitating immune complexes due to functional monovalency. *J Immunol* 1986; 137: 3566–71
- Neerven RJ, Knol EF, Eijraes A, Wurzen PA. IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: regulation of T-cell activation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 119–29
- Satoguina J, Weyand E, Larbi J, Hoerauf A. T regulatory-1 cells induce IgG<sub>4</sub> production by B cells: role of IL-10. *J Immunol* 2005; 174: 4718–26
- Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy T cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796–807
- Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, Staple SQ, Aalberse RC, Till SJ, Durham SR. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172: 3252–9
- Tiemessen MM, Ieperen-Van Dijk AG Van, Bruijnzeel-Koomen CA, Garssen J, Knol EF, Hoffen E Van. Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 932–9
- Atkinson W, Sheldon A, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel

- 
- syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459–64
13. Hunter JO. Food elimination in IBS: the case for IgG testing remains doubtful. *Gut* 2005; 54: 1203
  14. Sletten GB, Halvorsen R, Egaas E, Halstensen TS. Changes in humoral responses to  $\beta$ -lactoglobulin in tolerant patients suggest a particular role for IgG<sub>4</sub> in delayed, non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 435–43
  15. Calkhoven PG, Aalbers M, Koshte VL, Schilte PP, Yntema JL, Griffioen RW, Nierop JC van, Oranje AP, Aalberse RC. Relationship between IgG1 and IgG<sub>4</sub> antibodies to foods and the development of IgE antibodies to inhalant allergens. II. Increased levels of IgG antibodies to foods in children who subsequently develop IgE antibodies to inhalant allergens. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 99–107
  16. Eysink PE, Jong MH de, Bindels PJ, Scharp-van der Linden VT, Groot CJ de, Stapel SO, Aalberse RC. Relation between IgG antibodies to foods and IgE antibodies to milk, egg, cat, dog and/or mite in a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 604–10
  17. Jong MH de, Scharp-van der Linden VTM, Aalberse RC, Oosting J, Tijssen JGP, Groot CJ de. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 126–30
  18. Aalberse RC, Gaag R van der, Leeuwen J van. Serologic aspects of IgG<sub>4</sub> antibodies. *J Immunol* 1983; 130: 722–6
  19. Ruiters B, Knol EF, Garssen J, Knulst AC, Hoffen E Van. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G<sub>4</sub>. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1103–10
  20. Noh G, Ahn HS, Cho NY, Lee S, Oh JW. The clinical significance of food specific IgE/IgG<sub>4</sub> in food specific atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 63–70
  21. Wüthrich B. Specific IgG antibodies as markers of adverse reactions to food. *Contra! Monogr Allergy* 1996; 32: 226–7