Integration der molekularen Allergiediagnostik in den Alltag

Die Komponentendiagnostik eröffnet viele neue Möglichkeiten. Die jahrzehntelange eher einfache Allergiediagnostik wurde dadurch aber deutlich komplizierter.

Von Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl

Die Standarddiagnose von Typ-I-Allergien beruht auf drei Säulen: Anamnese, Hauttest und *In-vitro*-Tests mit Allergenextrakten. Allergenextrakte bestehen aus Mischungen verschiedener Bestandteile, darunter zu einem Großteil Proteine. Manche dieser Proteine führen bei Allergikern zur Bildung von gegen sie gerichteten IgE-Antikörpern. Diese Einzelproteine werden als Allergenkomponenten bezeichnet. Diese Allergenkomponenten können für die Diagnostik rekombinant hergestellt oder aus Allergenextrakten hoch aufgereinigt werden. Dadurch können individuelle Sensibilisierungsmuster mittels Komponentendiagnostik („Component resolved diagnosis", CRD) sichtbar gemacht werden.

Einerseits können dadurch eine primäre Sensibilisierung und sekundäre Kreuzsensibilisierungen unterschieden werden, was Vorteile bei der Indikation für die Allergenspezifische Immuntherapie (AIT) bringt. Andererseits bringt CRD auch Vorteile bei der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien, weil sie besser zwischen „gefährlichen" und „ungefährlichen" Allergenen unterscheiden kann. Das erlaubt ein besseres Management bei der Anamnese anaphylaktischer Reaktionen.

Wie jede neue Technologie ist die CRD jedoch noch nicht am Ende, und so kommen laufend neue Komponenten hinzu. Die Empfindlichkeit der CRD ist gegenüber konventioneller Diagnostik allerdings niedriger, weshalb CRD zum Ausschluss einer Allergie z.B. beim Screening nicht ihre Stärken hat. Deshalb werden die traditionelle *In-vitro*-Diagnostik mit Extrakten weiterhin in Ergänzung zur CRD ihre Berechtigung haben.

Foto: Eraxion/GettyImages

Definitionen (siehe auch Abbildung 3)

Allergenkomponente: Allergenextrakte sind Mischungen aus verschiedenen Proteinen (Allergenkomponenten). Das spezifische IgE des Patienten richtet sich meist nicht gegen alle, sondern nur gegen eine bis wenige Komponenten, was ein patientenspezifisches Muster ergibt.
Majorallergen: Komponente in einer Allergenquelle, gegen die mehr als 50 Prozent der allergischen Patienten sensibilisiert sind.
Es gibt Allergenquellen mit einem einzigen dominierenden Majorallergen (z.B. Birkenpollen Bet v 1, Katze Fel d 1, Alternaria Alt a 1), bei denen das spezifische IgE bei fast allen Patienten gegen diese Komponente gerichtet ist. Die meisten Allergenquellen sind aber komplexer zusammengesetzt und enthalten mehrere Majorallergene (z.B. Gräserpollen Phl p 1, 2, 5, & 6; Hausstaubmilbe Der p 1, 2, 11 & 23; Bienengift Api m 1).
Die für Österreich wichtigsten Majorallergene sind in Tabelle 2 aufgelistet.
Minorallergen: Allergenkomponente, die von weniger als 50 Prozent der allergischen Patienten erkannt wird.
Komplexe Allergenquellen wie Gräserpollen oder Latex bestehen aus zahlreichen Major- und Minorallergenen. Phl p 11 aus Gräserpollen ist z.B. ein typisches Minorallergen. Auch Api m 10 aus der Biene ist ein solches Beispiel. Patienten mit einer Sensibilisierung gegen dieses Minorallergen können aber die gleichen Beschwerden haben wie Patienten, die gegen Majorallergene sensibilisiert sind.
Panallergen: Allergene, die speziesübergreifend in vielen verschiedenen Allergenquellen vorkommen. Sie sind oft Ursache komplexer Kreuzreaktionen im Haut- und Bluttest mit Extrakten.
Es gibt Panallergene mit begrenzter klinischer Relevanz, wie Profilin oder Polcalcin, die irrelevante positive Hauttests auf Pflanzenpollen erklären können. Profilin kann als Nahrungsmittelallergen milde Systemreaktionen wie Magenschmerzen und Übelkeit auf Melone, Tomate oder Banane auslösen.
Parvalbumin (z.B. Gad c 1 aus dem Kabeljau) ist das Fisch-Hauptallergen und kommt in praktisch allen Knochenfischen vor. Tropomyosin ist ein Minorallergen in Hausstaubmilben (Der p 10), das auch in Garnelen (Pen a 1), Insekten und Weichtieren vorkommt; es ist für das Hausstaubmilben-Shrimps-Kreuzreaktionssyndrom (Abbildung 2) verantwortlich.

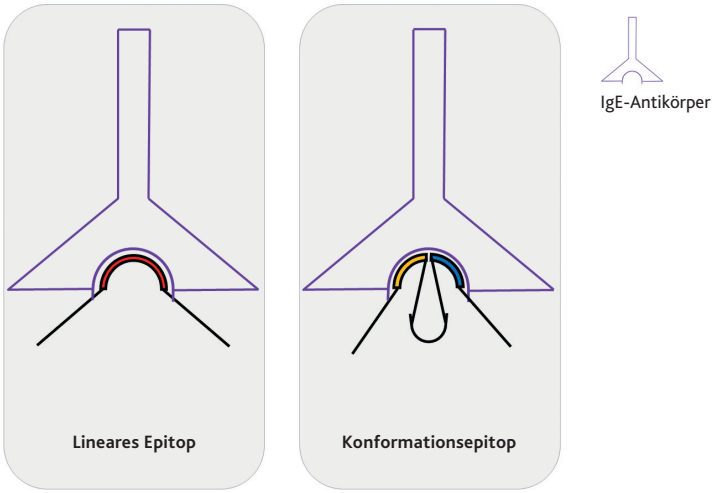
Einführung

Ein Antigen ist eine Struktur, gegen die das Immunsystem Antikörper bilden kann. Antigene, gegen die IgE-Antikörper gebildet werden, nennt man Allergene. Bei den meisten Typ-I-Allergenen handelt es sich um Proteine. Wenige Allergene sind die Ausnahme zu dieser Regel. Einerseits gibt es hier Glykoproteine, bei denen die Zuckerseitenketten und nicht das Proteingerüst das Antigen darstellen. Das bekannteste Beispiel ist die mit verzögerten Anaphylaxien auf Innereien/Fleisch assoziierte Alpha-Galactosidase (im allergologischen Jargon kurz „α-Gal“).[1] Andere Typ-I-Allergene, die keine Proteine sind, sind Medikamente wie z.B. Penicillin oder Cephalosporin, die als kleine Haptene erst nach Bindung an ein körpereigenes Protein (meistens humanes Serumalbulmin HSA) zum vollen Allergen werden.
Klassisch werden Allergene nach ihrer Quelle, z.B. Pflanzenpollen, Pilzsporen, oder nach der Art der Exposition, z.B. Nahrungsmittelallergen, inhalatives Allergen, Insektengiftallergen, unterschieden. Die kommerziell erhältlichen Allergenlösungen für Hauttest sind wässrige Extrakte aus natürlichen Allergenquellen, wie hochkonzentrierter Pflanzenpollen, Pilzsporen, Speichelbestandteile, Serum und Urin von Haustieren, Hausstaubmilbenkörper und -kot, Hymenopterengifte oder Nahrungsmittel. Diese bestehen im Normalfall aus einer sehr großen Anzahl verschiedener Bestandteile, Kohlenhydrate, Fette und Proteine, darunter auch einige Allergene. Eine IgE-Antwort eines allergischen Patienten richtet sich aber im Normalfall nicht gegen die Gesamtheit dieser Bestandteile, sondern nur gegen einzelne oder wenige Allergenkomponenten in dieser Mischung (siehe auch Kasten). Dabei handelt es sich in der Regel um definierte Moleküle mit konstanter Größe und Struktur. Daher spricht man bei der Komponentendiagnostik (CRD) auch von molekularer Allergiediagnostik.
Allergenkomponenten werden nach ihrem taxonomischem Namen benannt, wobei der Artname die ersten drei Buchstaben, der Gattungsname den zweite Buchstaben und die Nummer die Reihenfolge der Erstbeschreibung nach dem Muster XXX Y N umfasst. Als Beispiel war das erste beschriebene Autoallergen und Tumorantigen des Menschen Homo sapiens 1 → Hom s 1. Die Nummerierung wird durch den Eintrag bei der „International Union of Immunological Societies (IUIS)“ festgelegt und wird dann nicht mehr verändert, was manchmal zu einer unlogischen Klassifikation der Allergenkomponenten führt. Die Klassifikation kann in frei zugänglichen Datenbanken nachgeschlagen werden, z.B. den durch die Pathophysiologie der Medizinischen Universität Wien betriebenen „Allfam“-Server (www.meduniwien.ac.at/allfam).
Die Oberflächenstrukturen, die auf einem Antigen von Antikörpern erkannt werden, wird als Epitop bezeichnet. •••

Abbildung 1

Lineare Epitope und Konformationsepitope

Der Aufbau von Proteinen wird durch die Abfolge der Aminosäuren bedingt (Primärstruktur). Fast alle Proteine falten sich und bilden dann Sekundär- (z.B. Betafaltblatt) und komplexere Tertiärstrukturen. Es können sich auch mehrere gleichartige Proteine zu Oligomeren zusammenlagern und eine Quartärstruktur ausbilden. Das Birkenpollenhauptallergen Bet v 1 liegt z.B. normalerweise als Dimer vor. Auch weitere Modifikationen wie z.B. Glykosilierungen können das Protein strukturell weiter verändern.
Ein Epitop ist die Bindungsstelle des IgE-Antikörpers an das Allergen. Lineare Epitope sind eine direkte Folge der Primärstruktur des Proteins. Sie sind meist stabiler gegen Hitze- und Abbauvorgänge als Konformationsepitope, die durch Sekundär- und Tertiärstruktur bedingt sind, und durch äußere Einwirkung z.B. Hitze, Enzyme relativ leicht verändert werden können, sodass der IgE-Antikörper nicht mehr binden kann.



••• Grundsätzlich werden lineare Epitope, bei denen die Aminosäuresequenz (Primärstruktur des Proteins) ausschlaggebend ist, von Konformationsepitopen (z.B. Bet v 1 aus der Birke), für die die Faltung (Sekundärstruktur) des Proteins verantwortlich ist, unterschieden (Abbildung 1). Lineare Epitope sind im Gegensatz zu den Konformationsepitopen meist sehr resistent gegen Zerstörung durch Erhitzen oder Verdauungsprozesse. Eine Allergenkomponente kann gleichzeitig lineare und Konformationsepitope enthalten, ein Beispiel dafür ist das Hauptallergen aus der Kuhmilch Alpha-Lactalbumin (Bos d 4).[2] Insbesondere bei Milchallergenen konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche ihre Kuhmilchallergie in der Kindheit verlieren, auf dem Allergen weniger Epitope erkennen, als solche, die ihre Kuhmilchallergie weiter bis in das Erwachsenenalter beibehalten.[3] Derzeit wird dieses Wissen um Bedeutung der Bindung der IgE-Epitope auf den Allergenen im Alltag (noch) nicht genutzt.

Wichtig für das Verständnis der Kreuzreaktivität von Antikörpern ist, dass Antikörper Oberflächenstrukturen erkennen und nicht die Abfolge der einzelnen Aminosäuren (Primärstruktur) eines Proteins (Abbildung 2). Das heißt, dass auch relativ wenig verwandte Aminosäuresequenzen aus weit entfernten biologischen Quellen ein sehr ähnliches Epitop darstellen können, wenn die vom Antikörper „gesehene" Oberfläche räumlich gleichartig gestaltet ist.

Diese räumlichen Strukturen sind auch die Basis, warum Allergenkomponenten aufgrund ihrer Form in Allergenfamilien gruppiert werden (ein Beispiel für kreuzreaktive pflanzliche Allergene zeigt die 1. Zeile von Abbildung 5). Für Nicht-Allergologen ist verwirrend, dass diese Gruppierung oft nicht in Zusammenhang mit der biologischen Verwandtschaft der Allergenquellen steht. Als Beispiel enthält die EF-Hand-Superfamilie Proteine pflanzlichen (Polcalcin) sowie tierischen Ursprungs (das Fischallergen Parvalbumin; das Muskeleiweiß Tropomyosin aus Weichtieren, Insekten und Meeresfrüchten). Diese Klassifikation macht auf den ersten Blick unlogische Kreuzreaktivitäten erklärbar: z.B. Tropomyosin als Kreuzreaktivität des inhalativen Allergens Tropomyosin (Der p 10) aus der Hausstaubmilbe mit dem Lebensmittelallergen Tropomyosin aus Schrimp (Pen m 1).

Ein anderes sehr bekanntes Beispiel ist die PR-10-Familie, zu denen die Bet v 1-Homologen aus den inhalativen Pflanzenallergenen Birkenpollen (Bet v 1), Haselnusspollen (Cor a 1) und den pflanzlichen Nahrungsmittelallergenen aus dem Apfel (Mal d 1), Pfirsich (Pru p 1), Soja (Gly m4), Kiwi (Act d 8 & 11), Tomate (Sola l 4) stammen.

Abbildung 2

Kreuzreaktivität

Kreuzreaktive IgE-Antikörper erkennen Oberflächenstrukturen und nicht die genaue Abfolge von Aminosäuren. Deshalb können diese auch an ähnlich aussehende Strukturen binden, die aus unterschiedlichen Aminosäuresequenzen bestehen. Dieses Phänomen wird auch als „molecular mimicry" bezeichnet. Kreuzreaktivität kann im klinischen Alltag häufig beobachtet werden. In der Abbildung wird z.B. das „orale Allergiesyndrom" bei primärer, inhalativer Birkenpollenallergie (Auslöser das PR-10-Protein Bet v 1) und sekundärer Nahrungsmittelallergie (Kreuzreaktivität auf das PR-10-Protein aus Soja Gly m 4, Apfel Mal d 1 etc.) dargestellt.

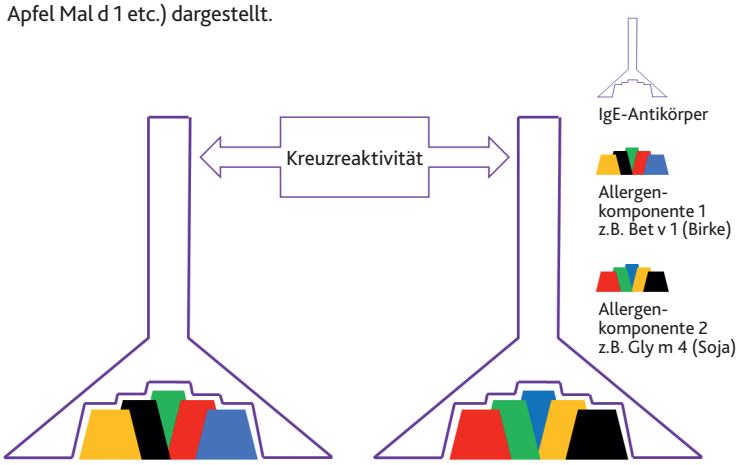


Tabelle 1

Allergenfamilien

Sensibilisierungen gegen diese Komponenten können Hinweise auf schwere Reaktionen auf pflanzliche Nahrungsmittel geben. Die Allergenfamilien sind nach ihrer räumlichen Struktur und nicht nach den biologischen Verwandtschaftsverhältnissen klassifiziert, z.B. Cupine (vom lateinischen cupa = das Fass).

2S Albumine		Cupine		Lipid Transfer Proteine		Gliadin	
Ara h 2	Erdnuss	Ara h 1	Erdnuss	Pru p 3	Pfirsich	Tri a 19	Weizen
Ber e 1	Para-nuss	Ara h 3	Erdnuss	Jug r 3	Wal-nuss		
Jug r 1	Wal-nuss	Jug r 2	Walnuss	Cor a 8	Hasel-nuss		
Ana o 3	Cashew	Cor a 9	Hasel-nuss	Ara h 9	Erdnuss		
Ara h 6	Erdnuss			Tri a 14	Weizen		

Molekulare Allergologie – praktische Konsequenzen

Für die Praxis lassen sich „einfache" Allergenquellen mit einer einzigen dominierenden Komponente (z.B. Birkenpollen, Katze, Eschenpollen, Alternaria-Pilzsporen) und solche mit mehreren dominierenden Komponenten (z.B. Hausstaubmilbe, Gräserpollen, Latex, Hund, Erdnuss, Wespen- und Bienengift) unterscheiden.

Man unterscheidet zwischen Major- und Minorallergenen (Abbildung 3). In der Definition sind bei einem Majorallergen mehr als 50 Prozent der gegen eine natürliche Allergenquelle allergischen Patienten sensibilisiert, bei einem Minorallergen weniger als 50 Prozent.

Man darf sich durch den Namen „Minor" nicht täuschen lassen, für den einzelnen Patienten ist die Sensibilisierung relevant, aber es betrifft in der Gesamtzahl der Patienten eben nur die Minorität von weniger als 50 Prozent. Häufig kommen Sensibilisierungen gegen Minorallergene bei den sehr komplexen Allergenen Gräserpollen- (z.B. Phl p 11) oder Hausstaubmilbenallergie (z.B. Der p 5, 7, 21 etc.)[4] vor (vergleiche Abbildung 3).

Das hat praktische Konsequenzen. Von nahezu allen relevanten Allergieauslösern kennt man die Majorallergene, die spezifisch für diese Allergenquelle sind und manchmal auch als „Markerallergene" bezeichnet werden. Einerseits ist eine Sensibilisierung gegen diese Majorallergene vor allem für die Indikationsstellung zur Allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) interessant (Abbildung 4). Im Normalfall sind die kommerziell verfügbaren Allergenextrakte

nämlich auf die Majorallergene (Tabelle 2) geeicht. Das heißt in der Praxis, dass sich der Allergologe darauf verlassen kann, dass im kommerziell erhältlichen Impfstoff für die AIT genügend für den Patienten relevantes Allergen vorhanden ist, um eine gute Wirksamkeit zu ermöglichen.
Eine weitere Konsequenz ist, dass für Minorallergene oft nicht einmal ausreichend kommerziell verfügbare, validierte *In-vitro*-Tests zur Verfügung stehen. Dies erklärt die häufig zu beobachtende Diskrepanz: positive Anamnese und Hauttests mit Extrakt auf Hausstaubmilbe und negative *In-vitro*-Tests auf die kommerziell verfügbaren Allergenkomponenten Der p 1/2/10/23 (siehe auch Abbildung 3).
Ein dritter Begriff in der molekularen Allergologie ist der der Panallergene (Kasten). Diese Allergene stellen wichtige strukturelle Moleküle für den Quellorganismus dar und wurden deshalb mit nur minimaler Veränderung über die Evolution hinweg erhalten. Damit ist noch nichts über die klinische Relevanz gesagt. Es gibt zwei bekannte Panallergene bei Pflanzen: Profilin (z.B. Bet v 2 aus der Birke und Phl p 12 aus dem Gras) und Polcalcin (z.B. Bet v 4 aus der Birke und Phl p 7 aus dem Gras) (siehe Abbildung 3). Für inhalative Allergien sind beide klinisch kaum relevant, erklären aber klinisch nicht relevante positive Tests mit Extrakten sowohl im Haut- als auch im *In-vitro*-Test auf scheinbar alle Extrakte aus Pflanzen. Das sind im klinischen Alltag diejenigen Patienten, die im Hauttest scheinbar „auf alle Pflanzen positiv reagieren".
Den seltenen Patienten, mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen Profilin oder Polcalcin ohne Sensibilisierung auf das Majorallergen, sollte man eine AIT ersparen, sie würden davon nicht profitieren[5] (Abbildung 4). Auch sind durch Sensibilisierungen auf Profilin und Polcalcin klinisch nicht relevante positive Haut- und *In-vitro*-Tests mit Extrakten auf Risiko-Allergene wie Latex (Hev b 8) oder Erdnuss (Ara h 5) zu erklären. Für die CRD reicht es im Übrigen meistens aus, ein Profilin und ein Polcalcin aus irgendeiner Quelle zu bestimmen, um zu erkennen, dass bei dem Patienten dieses diagnostische Problem besteht.
Wie immer steckt der Teufel im Detail. Panallergene können klinisch in anderem Kontext sehr relevant sein. Dasselbe Profilin wie oben kann nämlich im Kontext der Nahrungsmittelallergen auf Tomaten (Sola l 1), Bananen (Mus a 1) und Melonen (Cuc m 2) charakteristische Magenschmerzen im Sinne einer milden Lebensmittelallergie hervorrufen (siehe auch Abbildung 3).
Beim bereits weiter oben erwähnten Hausstaub/Schrimp-Syndrom ist das Panallergen Muskeleiweißprotein Tropomyosin verantwortlich für die Sensibilisierung mit Der p 10 aus der Hausstaubmilbe als inhalativem Allergen und anschließender Kreuzreaktion auf das Nahrungsmittelallergen mit Anaphylaxien nach Genuss von Meeresfrüchten wie Muscheln (Hal l 1) und Krebstieren wie Hummer (Hom a 1) und Schrimps (Pen m 1) (Abbildung 3).
In fast allen Fischen ist das Hauptallergen das Panallergen Parvalbumin (z.B. aus dem Kabeljau Gad c 1), das ebenfalls schwere Anaphylaxien hervorrufen kann.
Für die in Österreich wichtigen Aero-Allergene sind die entscheidenden Majorallergene gut definiert (Tabelle 2). Für die Indikationsstellung zur AIT sollten Patienten eine Sensibilisierung gegen diese Majorkomponenten aufweisen, weil die Hersteller ihre Extrakte auf diese Komponenten eichen und davon ausgegangen werden muss, dass Minorkomponenten nur ungenügend in den Extrakten für die AIT vorhanden sind (Abbildung 4).

Abbildung 3

Major- und Minorallergene

Das Konzept von Major-, Minor- und Panallergenkomponenten wird anhand der zwei wichtigen inhalativen Allergene Gräserpollen und Hausstaub veranschaulicht.

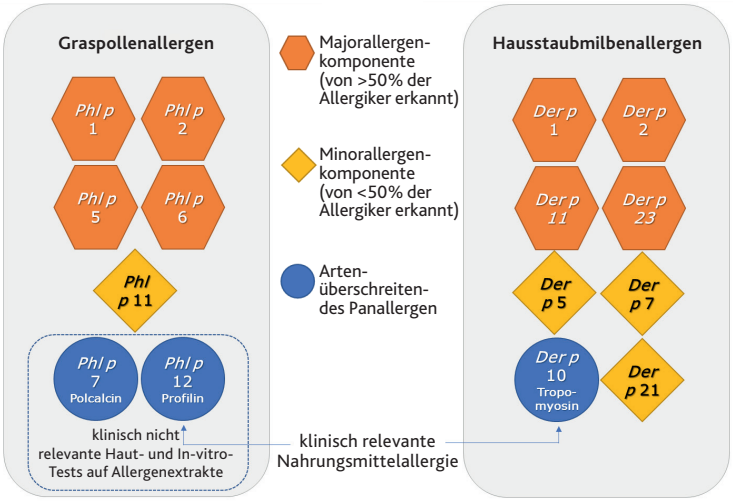
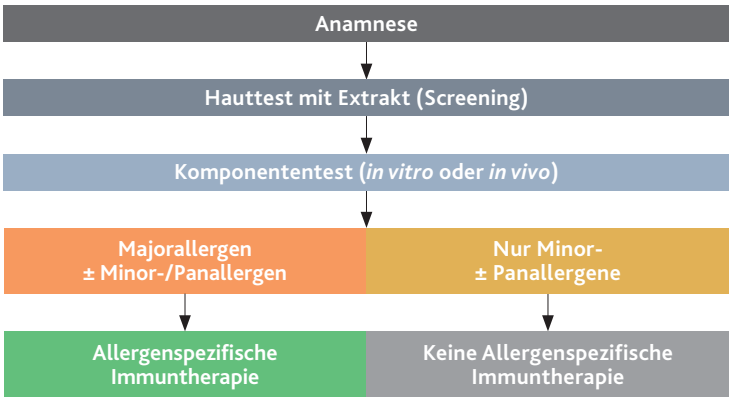


Abbildung 4

Integration der Komponentendiagnostik in den klinischen Alltag (Allergenspezifische Immuntherapie)

Vorschlag zur Integration der Komponentendiagnostik in den klinischen Alltag am Beispiel der Indikationsstellung zur Allergenspezifischen Immuntherapie (AIT). Die wichtigsten Majorallergene sind in der Tabelle aufgelistet.



Integration der molekularen Allergiediagnostik in den Alltag

Die drei Säulen in der Diagnose allergischer Erkrankungen sind: Anamnese, Hauttest, *In-vitro*-Test. Trotz der großen Verbesserung durch die Allergenkomponenten beruht eine Diagnose von IgE-vermittelten Typ-I-Allergien nach wie vor auf den zwei anderen wichtigen Säulen: Anamnese, Hauttest, und der *In-vitro*-Test ergänzt diese sinnvoll. Für außergewöhnliche Fälle stehen weitere diagnostische Methoden zur Verfügung: Lungenfunktion, Provokationstests (nasal, okkulär, pulmonal, oral, Insektenstich) und erweiterte (nicht standardisierte) *In-vitro*-Test (z.B. basophilen Aktivierungs-Test BAT, ELISA etc.).
Obwohl auf dem Gebiet der *In-vitro*-Diagnostik in letzter Zeit große Fortschritte erzielt wurden, muss man hervorheben, dass die Anamnese immer noch das wichtigste •••

Tabelle 2

Allergenkomponenten in Aeroallergenen und Insektengiften und Indikation zur AIT

AIT=Allergenspezifische Immuntherapie

Gruppe	Arten	Major- und Markerallergen als Indikation zur AIT
Buchenartige (Fagales)	Birke, Erle, Hasel, Buche, Hainbuche, Eiche, Walnuss	Bet v 1, Betula verrucosa
Ölbaumgewächse (Oleaceae)	Esche, Olive, Flieder, Forsythie, Liguster	Ole e 1, Olea europea
Unkräuter (Asteraceae)	Beifuß	Art v 1, Artemisia vulgaris
	Ragweed	Amb a 1, Ambrosia artemisifolia
Gräser (Poaceae)	Wiesenlieschgras, Rispengras, Roggenpollen, Weizenpollen, Hundszahngras und alle anderen Gräser	Phl p 1 & 5, Phleum pratense
Schimmelpilze	Alternaria	Alt a 1, Alternaria alternata
Insektengifte (Hymenopteren)	Honigbiene	Api m 1, Apis mellifera (es fehlen noch Komponenten, und deshalb sollte zum Ausschluss zusätzlich noch mit Bienengift-Extrakt getestet werden)
	Kurzkopfwespen	Ves v 1 & 5, Vespula vulgaris

••• diagnostische Werkzeug bleibt. Eine möglichst große Erfahrung des betreuenden Experten ist der wichtigste Faktor für eine sensitive und spezifische Anamnese.
Die klassischen „W"-Fragen sind auch in der Diagnose allergischer Erkrankungen essenziell:

- Welches Symptom? (z.B. „Pruritus und Tränen der Augen"; „Ekzem der Beugen" oder „Ekzem perioral nach einer Mahlzeit mit Hühnerei"; „Niesreiz und Rhinorrhoe"; „blockierte Nase"; „dauernde Anosmie und Fehlen des Geschmacksinns"; „Hustenreiz"; „Urtikaria und Brechdurchfall nach dem Besuch des Fischlokals", „Atemnot und Asthmaanfall", „Zungenschwellung", „Schockreaktion mit Bewusstseinsverlust")
- Wann? (z.B. „im Frühling" oder „das ganze Jahr", „nicht im Urlaub", „nachts", „unmittelbar nach der Einleitung der Narkose")
- Wo? (z.B. „am Arbeitsplatz, an dem es eine Klimaanlage gibt", „immer im Pferdestall", „im Bett")
- Wie heftig? (z.B. „stört mich kaum", „ich kann mich nur schwer konzentrieren", „ich bin immer müde", „ich hatte Todesangst")
- Welcher vermutete Auslöser? („Fisch", „die Pollen im Frühling", „der Mehlstaub in der Arbeit", „die Wespe", „der Hund vom Nachbarn, aber nicht mein eigener Hund")
- Wer ist sonst noch betroffen? („die Eltern sind beide Atopiker", „die Schwester")

Als zweiter Schritt folgt meist der Hauttest. Mit ihm kann die Arbeitshypothese rasch überprüft werden, z.B.: „Ich glaube an eine Allergie auf Gräserpollen, da die Patientin von Mai bis Ende Juni unter Rhinitis und Bronchitis leidet, die sich auf Antihistaminika bessern." Während für die Qualität der Aussage einer Anamnese lediglich die Expertise der Ärztin/des Arztes ausschlaggebend ist, sind Experten beim Hauttest und *In-vitro*-Test auf die Qualität Dritter, d.h. die Qualität kommerzieller Anbieter, angewiesen. Einzige Ausnahme sind die Tests mit Patienten-eigenen Materialien (z.B. Prick-to-Prick-Tests mit frischen Lebensmitteln). Für die Hauttests werden im Allgemeinen dieselben Extrakte eingesetzt, die man auch für die AIT verwendet. Diese Allergene sind bei namhaften Herstellern auf die Majorallergene standardisiert (Tabelle 2).
Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass ein Allergenhersteller auch zwei hochaufgereinigte Allergenkomponenten für den Hauttest im Programm hat (ALK-Abelló, Profillin aus der Dattelpalme und LTP aus dem Pfirsich). Aufgrund der Einfachheit von Skin-Prick-Tests sei der Leser ermutigt, diese Tests anzuwenden.

Integration der Komponentendiagnostik in den klinischen Alltag. Aus dem Bisherigen geht hervor, dass die Bedeutung der *In-vitro*-Test in den letzten Jahren stark zugenommen hat. Bis noch vor wenigen Jahren basierte die *In-vitro*-Diagnostik so wie die Hauttestung ausschließlich auf Gesamtextrakten. Insofern brachten diese *In-vitro*-Tests nicht wesentlich mehr Informationen als die *In-vivo*-Hauttests mit Extrakten.
Hinsichtlich der erkannten Allergene weisen Patienten individuelle Sensibilisierungsmuster auf, d.h., verschiedene Patienten können in der gleichen Allergenquelle mit ganz unterschiedlichen Komponenten reagieren. Diese kann gleichzeitig, Major-, Minor- und/oder Panallergene enthalten. Interessanterweise sind diese Muster im einzelnen Patienten über viele Jahre sehr stabil.

Vorteile einer Komponentendiagnostik. Die CRD verwendet also statt Gesamtextrakten definierte Einzelmoleküle. Diese wurden entweder durch aufwändige Aufschlussverfahren aus der natürlichen Allergenquelle herausgereinigt (meist durch den Buchstaben „n" als Affix für natürliche Allergenquelle: z.B. nCyn d 1 als Gruppe 1-Allergen aus dem Bermudagras) oder in unterschiedlichen Expressionssystemen (meist *Escherichia coli*, Insektenzellen oder Hefezellen) als sogenannte rekombinante Proteine hergestellt mit dem Affix „r" für z.B. rApi m1 für das Hauptallergen aus der Honigbiene.
In der Praxis kann die Komponentendiagnostik entweder mit Einzelmessungen (viele Hersteller) oder mit Allergen Micro-Arrays (ISAC®, ThermoFisher, Uppsala; oder vom neuen Hersteller MAD-X®, Macro Array Diagnostics, Wien) durchgeführt werden. Man spricht hier auch von „Singleplex"- versus „Multiplex"-Verfahren. Bei den Einzeltests werden IgE-Antikörper gegen eine einzelne Allergenkomponente gemessen, bei den Multiplexverfahren gleichzeitig gegen eine Vielzahl von Allergenen. Beide sind technisch gesehen fast gleichwertig.[6] Dem betreuenden Arzt muss aber bewusst sein, dass der Beratungsaufwand für den einzelnen Patienten beim Einsatz von Multiplex-Testverfahren beträchtlich sein kann.

Nahrungsmittelallergie – verbesserte Diagnose durch die Komponentendiagnostik. Die Komponentendiagnostik hat besonders bei der Abklärung von Pollenallergien und Insektengiftallergien sowie bei der Latexallergie erhebliche Verbesserungen gebracht. Eine weitere wichtige Indikation für die Komponentendiagnostik ist die Nahrungsmittelallergie auf Nüsse und Speicherfrüchte (Tabelle 1).

Viele pflanzliche Nahrungsmittel enthalten mehrere verschiedene Allergenkomponenten. So enthält beispielsweise die Erdnuss neben einem wenig resistenten Allergen (Ara h 8), welches mit Birkenpollen kreuzreagiert, auch mehrere stabile Speicherproteine (Ara h 1–3), die schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen und mit anderen Nussallergenen, Soja und anderen Hülsenfrüchten wie Erbsen und Linsen kreuzreagieren können. Ara h 9, ein Lipid-Transfer-Protein, wiederum weist eine intermediäre Stabilität auf und kann mit zahlreichen Obst- und Gemüsearten kreuzreagieren. Durch die Verwendung von Komponenten anstelle von Extrakten kann unterschieden werden, welche Art von Erdnussallergie ein Patient hat und welches Anaphylaxierisiko für ihn besteht (Abbildung 5).
Bei Reaktionen auf Speicherfrüchte wie Erdnüsse und Baumnüsse sind die meisten relevanten Komponenten identifiziert (Tabelle 1). Bei einer Sensibilisierung gegen diese Komponenten ist die Verordnung eines Notfallsets mit Adrenalin-Pen zu erwägen.

Grenzen der Komponentendiagnostik. Bei aller Euphorie über die Komponentendiagnostik sei erwähnt, dass noch lange nicht alle notwendigen Allergenkomponenten kommerziell verfügbar sind und viele Allergenquellen noch lückenhaft mit validierten, kommerziellen Testsystemen ausgestattet sind (z.B. Weizen-, Hausstaubmilben-, Schimmelpilzallergien abseits von Alternaria). In anderen Bereichen, wie Allergie auf Milch und Ei, lässt die CRD derzeit nur begrenzte klinische Schlüsse zu, weshalb diese bei diesen Allergenen zurzeit dem Allergiespezialisten vorbehalten bleiben sollte und in diesem Artikel nicht weiter ausgeführt werden.
Eine einzelne Allergenkomponente kann nicht die gesamte genetische Variationen der Population einer Allergenquelle (z.B. Birkenbäume in Nordeuropa sind hochallergen und in Nordamerika nicht) darstellen und stellen daher meistens einen Kompromiss dar. Meistens ist die Kreuzreaktivität ausreichend, um dieses angemessen abzufedern. An einigen Allergenkomponenten fehlen Sekundärmodikfikationen wie Glykosilierungen, was die schlechtere Empfindlichkeit mancher Allergenkomponenten gegenüber natürlicher Allergenquellen erklärt, z.B. Amb a 1 aus dem Ragweed.
Generell ist wie bei allen Tests die Qualität der Ausgangsmaterialien entscheidend für die Sensitivität und Spezifität. Diese Qualitätsunterschiede und -schwankungen sind abhängig von der Charge und machen sich besonders bei Multiplex-Testsystemen bemerkbar. Das ist leider für den Anwender im Einzelnen nicht erkennbar.
Generell gesprochen sind bei Personen mit sehr niedrigem Gesamt-IgE-Spiegel die Empfindlichkeit aller Komponenten basierten Testsysteme unzureichend und die Empfindlichkeit der Extrakte besser. Dies ist besonders beim Versuch des Ausschlusses einer Allergie beim Screening nach Allergien bei Nicht-Atopikern mit niedrigem Gesamt-IgE-Spiegel zu beachten.
Aus den oben genannten Gründen ist ein Allergiescreening mittels Komponentendiagnostik unzureichend, und die *In-vitro*-Diagnostik mit Allergenextrakten wird wahrscheinlich noch länger im klinischen Alltag ihren Stellenwert behalten. Andere Beschränkungen sind höhere •••

DFP LITERATUR

Abbildung 5

Daumenregel für die Risikoabschätzung für anaphylaktische Reaktionen abhängig von der Allergenfamilie

In der ersten Zeile ist die Allergenfamilie angeführt, in der zweiten Zeile das primäre inhalative Allergen, in den Zeile drei bis fünf dann die Nahrungsmittelallergene.
Achtung, es gibt immer individuelle Abweichungen. Gly m 4 aus Soja ist ein potentes Nahrungsmittelallergen, auch wenn es ein PR-10-Protein ist, und es gibt auch Fälle von asymptomatischer Sensibilisierung auf das Erdnuss-Hauptallergen Ara h 2. Bei den Lipid-Transfer-Proteinen (LTP) sind Kreuzreaktionen ausgeprägt, und es ist ein typisches Allergen, bei dem Co-Faktoren wie gleichzeitige Anstrengung, Infektion, Alkoholgenuss eine wichtige Rolle spielen. Die Beratung des Patienten bei diesem Allergen ist im klinischen Alltag oft sehr herausfordernd.

Allergenfamilie	Profilin	PR 10	LTP & Gliadin	EF-Hand-Familie	2S Albumine & Cupine
Inhalative Allergene	Bet v 2, Birke Hev b 8, Latex	Bet v 1, Birke Cor a 1, Haselnuss Aln g 1, Erle	Art v 3, Beifußpollen	Der p 10 (Tropomyosin), Hausstaubmilbe	
Nahrungsmittel-allergene	Cuc m 2, Melone	Pru p 1, Pfirsich	Pru p 3, Pfirsich	Pen m 1 (Tropomyosin), Tiger-Schrimp	Ara h 1/2/3/6, Erdnuss
	Ara h 5, Erdnuss	Ara h 8, Erdnuss	Cor a 9, Haselnuss	Gad c 1 (Parvalbumin), Kabeljau	Cor a 14, Haselnuss
	Mus a 1, Banane	Gly m 4, Soja	Tri a 14 (LTP), Tri a 19 (Gliadin), Weizen	Thu a 1 (Parvalbumin), Thunfisch	Gly m 5/6, Soja

••• Kosten und höheres Expertenwissen für die richtige Anwendung dieser wertvollen Technologie. Auch im Bereich der IgE-vermittelten Reaktionen auf Medikamente hilft uns die Komponentendiagnostik zurzeit überhaupt nicht weiter (und ist auch derzeit nicht einmal Gegenstand von Forschungsprojekten).
Wie schon einleitend erwähnt kann eine noch so ausgeklügelte *In-vitro*-Diagnostik den entscheidenden Schritt nicht klären: Ob es sich bei der gefundenen IgE-Reaktivität bei einem Patienten um eine klinisch manifeste Allergie oder um eine klinisch irrelevante Sensibilisierung handelt, muss immer der die Anamnese führende, klinisch tätige Arzt nach dem Vorliegen der Testergebnisse beurteilen. Man hüte sich vor denen, die versprechen, aus dem Blute alles herauslesen zu können!

Schlussfolgerung und Ausblick

Einige schwierige Situationen hat die Komponentendiagnostik gelöst. Als Beispiel war bisher die klinische Relevanz eines positiven Erdnuss-Pricktests bei gleichzeitiger Birkenpollenallergie unklar. Erdnuss enthält ebenfalls ein Bet v 1-homologes Allergen: Ara h 8. Es konnte gezeigt werden, dass in nördlichen Ländern, in denen es Birken gibt, ca. die Hälfte der positiven Hauttests auf Erdnuss auf eine Ara h 8-Sensibilisierung zurückzuführen sind (siehe auch Abbildung 5). Außerdem enthält Erdnuss auch ein Profilin: Ara h 5. Auch dieses kann klinisch irrelevante positive Hauttests bei Pollenallergikern hervorrufen. Somit können knapp 50 Prozent der positiven Pricktests auf Erdnuss auch ohne Provokationstestung als für den Patienten harmlos eingestuft werden.[7] Ein Notfallset mit Adrenalin-Pen ist in diesen Fällen nicht erforderlich.
Vorausschauend werden immer wieder neue Allergenkomponenten zu erwarten sein. Wie viele davon die Diagnostik verbessern und relevant sein werden, bleibt abzuwarten.
Eine mögliche Entwicklungsrichtung wäre eine „Komponentdiagnostik 2.0“ in Form einer Epitop-basierten Diagnostik. Als Beispiel gibt es bereits Untersuchungen über Auswachsen bzw. Beibehalten einer kindlichen Kuhmilchallergie abhängig von der Zahl der erkannten Epitope auf den Kuhmilchallergenkomponenten.[3]

Zusammenfassend eröffnete die CRD viele neue Möglichkeiten. Die jahrzehntelange eher einfache Allergiediagnostik wurde dadurch aber deutlich komplizierter. Für den klinischen Alltag ist man durch Anwendung der in Tabelle 2 gelisteten Komponenten für die gängigsten Standardsituationen gut gerüstet. Die Allergie Community wartet mittlerweile gespannt auf die nächsten verfügbaren Komponenten. Allergenkomponenten sind also ein sehr wertvolles Werkzeug in den Händen des Fachkundigen, aber eine Gefahr für Verwirrung beim Unkundigen.

1 *Kollmann D, Nagl B, Ebner C, Emminger W, Wöhrl S, Kitzmüller C et al., Allergy 2017; 72(2):266–73*
2 *Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson HA., Clin Exp Allergy 2001; 31(8):1256–62*
3 *Wang J, Lin J, Bardina L, Goldis M, Nowak-Węgrzyn A, Shreffler WG et al., J Allergy Clin Immunol 2010; 125(3):695–702.e6*
4 *Banerjee S, Resch Y, Chen K-W, Swoboda I, Focke-Tejkl M, Blatt K et al., J Invest Dermatol 2015, 135(1):102–9*
5 *Schmid-Grendelmeier P: Rekombinante Allergene – Routinediagnostik oder Wissenschaft? Der Hautarzt 2010; 61(11):946–53*
6 *Huss-Marp J, Gutermuth J, Schäffner I, Darsow U, Pfab F, Brockow K et al., Allergo J Int 2015; 24:46–53*
7 *Asarnoj A, Moverare R, Ostblom E, Poorafshar M, Lilja G, Hedlin G et al., Allergy 2010; 65(9):1189–95*
8 *Schrautzer C, Bokanovic D, Hemmer W, Lang R, Hawranek T, Schwarz I et al., J Allergy Clin Immunol 2016; 137(5):1603–5*

Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl
Allergiezentrum Floridsdorf,
E-Mail: woehrl@faz.at
Web: www.faz.at

Offenlegung: Advisory Board und Vortragshonorar für ThermoFisher Scientic

Ärztlicher Fortbildungsanbieter: Österreichische Akademie für Dermatologische Fortbildung (OEADF)

Lecture Board:
Dr. Nadine Mothes-Luksch, Assoc.-Prof. Dr. Gunter Sturm, MD, PhD

Foto: Barbara Krobath

DFP LITERATUR

medONLINE.AT

DFP-Literaturstudium im CliniCum derma

So machen Sie mit: Entsprechend den Richtlinien der ÖÄK finden Sie im Anschluss an den Fortbildungsartikel Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn Sie von den vorgegebenen Antworten alle richtigen angekreuzt haben. Für eine positive Beantwortung ist erforderlich, dass Sie vier der sechs Fragen richtig beantworten.
Zwei DFP-Punkte werden bei positiver Beantwortung angerechnet.
Einsendung: Schicken Sie diese Seite bitte per Fax (01/546 00-50 634) oder Post an: Redaktion CliniCum derma, Grünbergstraße 15/Stg. 1, 1120 Wien bzw. per E-Mail an dfp@medizin-medien.at.
Gültig bis: 12/2020
Einsendeschluss: 1. Februar 2018 (für Fax, Post, E-Mail)
Internet: Dieser Artikel steht ab sofort auch ONLINE auf der Verlagsplattform über den Link **http://medonline.at/2017/dermadfp04** zur Verfügung.

Teilnahmebestätigung per E-Mail! Ihre Teilnahmebestätigung ist auf www.meindfp.at unter „Meine Statistik“ downloadbar, wenn Sie ein Fortbildungskonto haben und den Test online gemacht haben. So Sie per Post, Fax oder E-Mail mitgemacht haben, wird Ihnen die Bestätigung per E-Mail zugeschickt. Für den Bearbeitungszeitraum von zirka acht Wochen ab Einsendeschluss bitten wir um Verständnis, da Ihre Antworten erst in den Computer eingegeben werden müssen.
Die richtigen Lösungen werden nach Einsendeschluss auf Wunsch per E-Mail zugesandt. Zusendungen per Post können Sie unter Angabe Ihres Namens, des DFP-Themas und der jeweiligen Ausgabe bei dfp@medizin-medien.at anfordern.

Allergenkomponenten

CliniCum derma 4/17

(Die Anzahl der richtigen Antworten ist in Klammer angegeben!)

1. Was ist eine Allergenkomponente? (3 Richtige)

a) Im Normalfall ein Protein ☐
b) Im Normalfall ein Kohlenhydrat ☐
c) Im Normalfall ein Lipid ☐
d) Ein Einzelbestandteil aus einem wässrigen Allergenextrakt, der im Zuge der Herstellung hoch aufgereinigt wird ☐
e) Rekombinant in Expressionssystemen aus *Escherichia coli*, Hefe oder Insektenzellen hergestellt ☐

2. Wie nennen Sie Allergenkomponenten, die in vielen auch entfernt verwandten Spezies vorkommen? (1 Richtige)

a) Minorallergen ☐
b) Majorallergen ☐
c) Markerallergen ☐
d) Panallergen ☐
e) Kreuzallergen ☐

3. Kreuzreaktivität bezeichnet ... (2 Richtige)

a) ... das immunologische Phänomen, dass sich IgG und IgE um dieselbe Bindungsstelle (Epitop) am Allergen drängen und IgG das IgE verdrängen kann. ☐
b) ... die Eigenschaft, dass Antikörper an räumlich ähnliche Allergene aus verschiedenen Quellen binden können. ☐
c) ... die Tatsache, dass IgE zunächst an Bet v 1 und dann auch an Cor a 1 aus der Haselnuss binden kann. ☐
d) ... eine Kreuzung aus den Allergenen der Birke und der Haselnuss zu einem neuen Neo-Allergen. ☐

4. Sie denken an eine Allergenspezifische Immuntherapie mit Birkenpollen bei einem Patienten mit folgender Befundkonstellation: (1 Richtige)

a) Heuschnupfen und mildes Asthma im Frühling, Hauttest positiv auf Birke/Hasel/Erle, Gräser/Roggenpollen, negativ auf Ragweed; Komponentendiagnostik Bet v 1 negativ, Bet v 2 positiv, Phl p 1/5 negativ, Amb a 1 negativ ☐
b) Heuschnupfen und mildes Asthma im Herbst, Hauttest positiv auf Birke/Hasel/Erle, Gräser/Roggenpollen, Ragweed; Komponentendiagnostik Bet v 1 negativ, Bet v 2 positiv, Phl p 1/5 negativ, Amb a 1 positiv ☐
c) Heuschnupfen und mildes Asthma im Frühling, Hauttest positiv auf Birke/Hasel/Erle, negativ auf Gräser/Roggenpollen, Ragweed; Komponentendiagnostik Bet v 1 positiv, Bet v 2 negativ, Phl p 1/5 negativ, Amb a 1 negativ. ☐
d) Heuschnupfen und mildes Asthma im Herbst, Hauttest negativ auf Birke/Hasel/Erle, Gräser/Roggenpollen, Ragweed; Komponentendiagnostik Bet v 1 negativ, Bet v 2 negativ, Phl p 1/5 negativ, Amb a 1 negativ ☐

5. Wie heißt die Allergenfamilie, zu der die Allergenkomponenten Bet v 1 (Birkenpollen), Cor a 1 (Haselnusspollen), Ara h 8 (Erdnuss) und Gly m 4 (Sojabohne) gehören? (1 Richtige)

a) Profilin ☐
b) Lipid Transfer Proteine (LTP) ☐
c) Cupine ☐
d) PR 10 Proteine ☐
e) Polcalcin ☐

6. Ein Patient mit der Anamnese einer schweren Anaphylaxie fünf Minuten nach einem Stich eines unbekannten Insekts am Rücken im Juli, positiven Hauttests auf Biene und Wespe, IgE positiv auf Biene und Wespe Extrakt, Tryptase-Werte normal und folgender Komponentendiagnostik Ves v 1 & 5 negativ, Api m 1 positiv braucht welche Immuntherapie? (1 Richtige)

a) Nur Wespengift ☐
b) Nur Bienengift ☐
c) Doppelimmuntherapie mit Bienen und Wespengift ☐
d) Gar keine Immuntherapie ☐

Anzahl der richtig beantworteten Fragen: _____

☐ Ich habe kein DFP-Fortbildungskonto.
☐ Ich habe ein DFP-Fortbildungskonto.
Dann buchen wir Ihre DFP-Punkte automatisch!
Dazu brauchen wir nur Ihre ÖÄK-Arztnummer:

					–		

☐ Ich möchte meine Teilnahmebestätigung per Post erhalten.
(Bitte geben Sie rechts Ihre Anschrift an.)
☐ Ich bestelle den kostenlosen medONLINE-Newsletter.

Meine E-Mail-Adresse _____

Bitte gut leserlich ausfüllen:

Name _____

Anschrift _____

PLZ/Ort _____ Telefon _____

☐ Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
☐ Facharzt/Fachärztin für _____
☐ Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom

Altersgruppe ☐ <30 ☐ 31–40 ☐ 41–50 ☐ 51–60 ☐ >60

Beurteilung der Fortbildungsarbeit:	sehr 1	2	3	4	gar nicht 5
Beinhaltet die Arbeit für Sie neue Erkenntnisse?					
Ist der Inhalt für Ihre Praxisarbeit relevant?					

Mit der Teilnahme akzeptieren Sie die AGB sowie die Datenschutzbestimmungen der Medizin Medien Austria. Die AGB und Datenschutzbestimmungen finden Sie auf www.medonline.at. DVR-Nr.: 4007613