



Allergiediagnostik: wie lassen sich die molekularen Allergene in die diagnostische Routine integrieren?

E. Dayer, Ph. Eigenmann, Zentralinstitut der Walliser Spitäler, Sitten

Die praktische Bestätigung einer **Allergie** basiert auf dem Nachweis einer sofortigen Sensibilisierung gegenüber Allergenen und auf der Anamnese (Register der vorher betroffenen Organe). Durch letztere Erhebung lässt sich die relative Bedeutung der Sensibilität für den Patienten bestätigen. Die Sensibilisierung gegenüber verschiedenen Mischungen von Allergenen, wie Pollen, Ganzjahresallergenen (Milben und Tierschuppen) und Trophallergenen (Nahrungsmittelallergene) kann entweder **in vivo** über Hauttests (Pricktests), oder **in vitro** durch den Nachweis von spezifischem IgE im Serum festgestellt werden. Die Sensibilisierung ist eine häufig symptomfreie Phase vor dem Auftreten klinischer Manifestationen einer Allergie.

Klassische Hauttests

Die Pricktests, die auf der Haut des Unterarms durchgeführt werden, werden mit vollständigen Extrakten einer Allergenquelle, zum Beispiel Birkenpollen, Wespengift, Milbenextrakten etc. durchgeführt. Sie bieten oft eine gute Sensibilität, Spezifität, einen guten positiven und negativen Vorhersagewert für Atemwegsallergene.

Bisher gibt es keine Extrakte von rekombinanten oder gereinigten Allergenen, die in der Routinediagnostik verwendbar sind.

Spezifisches IgE im Serum

Allergenspezifisches IgE im Serum wird *in vitro* mittels Festphasen-Immunoassay gemessen (z. B.: UniCAP, Phadia) und korreliert mit der klinischen Sensibilisierung gegenüber diesen Allergenen. Traditionell wird spezifisches IgE gegen die vollständigen Allergenquellen gemessen (zum Beispiel für Birkenpollen, t3).

Diese Allergenquelle enthält jedoch mehr als zehn molekulare Allergene, die verschiedene biochemische Familien von Allergenen pflanzlichen Ursprungs darstellen. In diesem Fall Bet v1 bis Bet v12... Diese Allergene haben Kreuzreaktionen mit Allergenen anderer Pflanzen, was häufig die Interpretation erschwert.

In jüngster Zeit ist es möglich geworden, eine spezifische Sensibilisierung gegenüber einem oder mehreren molekularen Allergenen nachzuweisen. Dadurch liessen sich die molekulare Diagnostik verfeinern und bestimmte klinisch beobachtete Kreuzreaktionen erklären (z. B. das Birke-Apfel-Syndrom). Die qualitative Validierung jedes dieser Allergene, gereinigt oder rekombinant, ist kompliziert und erfordert noch einige eingehende epidemiologische Untersuchungen.

Durch den vernünftigen etappenweisen Einsatz von einigen molekularen Allergenen lassen sich die Sensibilisierung gegenüber den verschiedenen botanischen Familien unterscheiden sowie spezifische Sensibilisierungen von Kreuzreaktionen. Die wichtigsten Allergenfamilien, die klinischen Syndromen entsprechen, konnten auf diese Weise strukturiert werden (Tabelle 1).

Familie	Wärme u. Proteasen	Beispiele für pflanzliche Nahrungsmittelallergene	Klinik
PR-10 (Bet v1 homologes Protein)	sensitiv *	Betulaceae, Rosaceae, Apiaceae und Fabaceae	Orales Allergiesyndrom (OAS)
Lipidtransferprotein	resistent	Betulaceae, Rosaceae, Mais, Erdnüsse, Weintrauben, Kohl	Systemische Reaktion Süd>Nord
Speicherproteine (Albumin 2s, Globuline 5s, 7s, 11s)	stabil	Mandeln, Walnüsse, Samen z. B. Erdnüsse, Soja, Schalenobst	Gängige systemische Reaktionen
Profiline (Bet v2 homologes Protein)	sensitiv	Verbreitet bei Pflanzen z. B. Citrusfrüchte, Melone, Banane, Tomate	Geringere klinische Relevanz
CCD (kreuzreaktive Kohlenhydrat-Determinante)	sensitiv	Verbreitet bei Pflanzen Allergenität für Sellerie, Tomate, Zucchini	Selten Falsch positiv <i>in vitro</i>

*PR-10 Haselnuss, Sellerie, Erdnuss, Soja

Nutzen der molekularen Allergene in der Allergiediagnostik

1. **Epidemiologische Studien**, insbesondere in Norditalien, haben die wachsende Bedeutung von Allergien gegen Zypressen, eine Sensibilisierung gegenüber Lipotransferasen (LTP, Pru p3) des Pfirsichs bei ca. 10 % der jugendlichen Italiener (häufige Nahrungsmittelanaphylaxie) gezeigt.
2. **Identifikation prognostischer Marker für die Immuntherapie**: Das Profil Phl p1 und Bet v1 allein (wenn keine Sensibilisierung gegenüber einem anderen Molekül vorliegt) ist ein Marker für den Erfolg einer Immuntherapie.
3. **Identifikation eines Markers für die initiale Sensibilisierung** wie Ara h 2 für die Erdnuss, Omega-5-Gliadin (Tria a9) für anaphylaktische Reaktionen bei Anstrengungen nach Verzehr von Weizen. Ausserdem lassen sich mit dem Nachweis des Hauptallergens für Bienen-gift (Api m1) und Wespengift (Ves v5) Primärsensibilisierungen besser nachweisen.
4. **Identifikation von Markern für die Schwere einer Allergie**: Allmähliche Erhöhung der Schwere der allergischen Reaktionen in Abhängigkeit von der Sensibilisierung gegenüber folgenden Familien: kreuzreaktive Kohlenhydrat-Determinante (CCD), Profiline, PR-10, LTP, Speicherproteine.
5. **Identifikation von Markern der Persistenz oder Heilung einer Allergie**: Die Persistenz von spezifischem IgE gegenüber Ovalbumin in Konzentrationen unter 1K IU/ml mit einer Toleranz gekochter Eier assoziiert und erlaubt den Verzicht auf orale Provokationstests. Ausserdem lassen sich mit Ara h2 Kinder unterscheiden, die Erdnüsse vertragen und solche, die darauf allergisch reagieren.

Die Bedeutung der Forschung an spezifischem IgE und rekombinanten Allergenen

Das Gewinnen neuer Erkenntnisse in diesem Bereich ist wichtig für die Beherrschung der Nomenklatur, die Abschätzung des Umfangs von Kreuzreaktionen und die Epidemiologie der verschiedenen Allergenfamilien.

Für den Arzt ist diese Kenntnis fortan notwendig für das Verständnis der speziellen Situation seiner Patienten. Für die Interpretation ist es oft nützlich, einen Spezialisten zu Rate zu ziehen.

Beispiele einiger anerkannter Indikationen

Bestimmte spezifische Situationen können bereits durch Anforderung der Bestimmung von spezifischem IgE gegen einzelne molekulare Allergene aufgeklärt werden (Tabelle 2).

Anerkannte Indikationen	Nützliche molekulare Allergene
Doppelsensibilisierung Biene, Wespe	Biene (Api m1), Wespe (Ves v5)
Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen	Erdnuss (Ara h2, Ara h8)
Starke Reaktion auf Früchte	Pfirsich (Pru p3), Haselnuss (Cor a8), Apfel (Mal d3)
Reaktionen auf Fisch (Parvalbumin)	Fisch (Gad c1)
Reaktionen auf Tiere (Lipocaline)	Hund (Can f1)
Gute Prognose für Immuntherapie	Birke (Bet v1), Gräser (Phl p1)
Echte Sensibilisierung gegenüber der Esche (Familie der Oleaceae)	Oleaceae (Ole n1)

Literatur

- [1] Barber D, Torre F de la, Feo F et al. (2008). Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy* 63(11);1550.
- [2] Ott H, Baron JM, Heise R et al. (2008). Clinical usefulness of microarray-based IgE detection children with suspected food allergy. *Allergy* 63(11); 521.
- [3] Biennu J, Rouzaire P, Biennu F (2011). Les allergènes moléculaires: évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Rev. Franc allerg.* 51;186.

Kontaktpersonen

Dr. Eric Dayer, ZIWS
Dr. Philippe Eigenmann, ZIWS

eric.dayer@hopitalvs.ch
philippe.eigenmann@hopitalvs.ch