

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

State of the Art – Allergiediagnostik

Wöhrl S, Hemmer W

Journal für Pneumologie 2016; 4 (1), 6-8

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

State of the Art – Allergiediagnostik

S. Wöhrl, W. Hemmer

Kurzfassung: Die routinemäßige Diagnose von Typ-1-Allergien beruht auf den drei Säulen Anamnese, Hauttest und In-vitro-Diagnostik. Speziell im Bereich der In-vitro-Diagnostik haben sich mit der rezenten Etablierung der molekularen Allergiediagnostik (Komponentendiagnostik) substantielle Verbesserungen ergeben. Im Unterschied zur konventionellen Diagnostik basiert die Komponentendiagnostik auf der Verwendung von gereinigten oder rekombinant hergestellten Einzelallergenen anstelle von Allergenextrakten. Die dadurch erreichte Sichtbarmachung individueller Sensibilisierungsmuster ermöglicht die sichere Unterscheidung zwischen genuiner Sensibilisierung und Kreuzsensibilisierung, was insbesondere bei der Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie kritisch ist. Große Vorteile bringt die Komponentendiagnostik auch bei der Abklärung von Nahrungsmittelallergien, weil sie zwischen „gefährlichen“ und „ungefährlichen“ Allergenen unterscheiden kann und so eine bessere Beurteilung der klinischen Relevanz und des Risikos für anaphylaktische Reaktionen erlaubt. Trotz

des laufend erweiterten Repertoires an verfügbaren Komponenten fehlen jedoch noch viele Allergene, weshalb die traditionelle In-vitro-Diagnostik mit Extrakten weiterhin wichtig sein wird. Andere Limitationen der Komponentendiagnostik sind höhere Kosten und verstärkter Fortbildungsbedarf zur adäquaten Anwendung und Interpretation dieses Instruments.

Schlüsselwörter: Komponentendiagnostik, Major-Allergene, Minor-Allergene, Markerallergene, Allergenchip

Abstract: State of the Art – Allergy diagnosis. Routine diagnosis of type 1 allergy essentially rests upon medical history, skin testing and in-vitro diagnosis. Substantial progress in allergy diagnosis has been achieved by the recent implementation of component-resolved in-vitro diagnosis, which, in contrast to conventional in-vitro diagnosis, uses single allergenic molecules, either purified from natural allergen sources or produced as recombinant proteins, instead of allergen ex-

tracts. Component-resolved diagnosis provides insight into individual sensitization patterns and enables the allergist to reliably discriminate between genuine sensitization and cross-sensitization. This is of great importance, e.g. when selecting the suitable vaccine for specific immunotherapy against pollens or insect venoms. Components are also extremely useful in the analysis of food allergy as they can distinguish between “dangerous” and “non-dangerous” allergens and thus give us a clue on the risk of severe anaphylaxis. A current limitation of component-resolved diagnosis is that many relevant allergens are not yet commercially available leaving extract-based tests further on important. In addition, molecule-based in-vitro diagnosis may increase costs and definitely requires sufficient qualification how to properly use these diagnostic tools and how to interpret the results. **J Pneumologie 2016; 4 (1): 6–8.**

Keywords: Component-resolved diagnosis, major allergenes, minor allergens, marker allergens, allergen microarray

■ Die 3 Säulen der Allergiediagnostik: Anamnese, Hauttest und In-vitro-Test

Die Diagnose von IgE-vermittelten Allergien (Typ-1-Allergien) beruht auf den drei Säulen Anamnese, Hauttest und In-vitro-Test. Obwohl auf dem Gebiet der In-vitro-Diagnostik rezent große, teilweise revolutionäre Fortschritte gemacht wurden, muss betont werden, dass die Anamnese nach wie vor der wichtigste Faktor in der Diagnostik bleibt. Eine möglichst große Erfahrung des Arztes ist der kritische Faktor für die Sensitivität und Spezifität der Anamnese. Wichtige Hinweise für die Anamnese ergeben sich aus den Fragen:

- Wann? (z. B. „ganzjährig“ oder „saisonal“, „morgens nach dem Aufwachen“)
- Wo? (z. B. „immer beim Betreten des Arbeitsplatzes, in dem es eine Klimaanlage gibt“, „immer in der Wohnung der Großmutter, die einen Hund hat“, „im Bett“)
- Wie? (z. B. „Juckreiz in den Augen und Nasenrinnen beim Spazierengehen im Freien“, „Hustenreiz beim Streicheln der Katze“, „Atemnot nach dem Verzehr einer Sellerie-Kartoffel-Suppe“)

Als nächster Schritt folgt meist der Hauttest. Er dient dazu, eine Hypothese zu testen, z. B.: „Ich vermute eine Allergie auf Birken- oder Eschenpollen, weil der Patient Mitte April unter Schnupfen und Husten leidet, die sich auf Antihistaminika bessern“. Während für die Anamnese lediglich die Expertise des Experten ausschlaggebend ist, ist auch ein Experte bei Hauttest und In-vitro-Test auf die Qualität Dritter, d.h. die Qualität des kommerziellen Anbieters, angewiesen. Für die

Hauttests werden im Allgemeinen dieselben Substanzen eingesetzt, die auch für die Immuntherapie Anwendung finden. Diese sind bei namhaften Herstellern auf die Major-Allergene standardisiert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Definitionen von Begriffen rund um Allergenkomponenten

- **Allergenkomponente:** Allergenextrakte sind Mischungen aus verschiedenen Allergenen (Komponenten). Das spezifische IgE des Patienten richtet sich meist nicht gegen alle, sondern nur gegen eine bis wenige Komponenten, was ein patientenspezifisches Muster ergibt.
- **Major-Allergen:** Komponente in einer Allergenquelle, gegen das mehr als 50 % der allergischen Patienten sensibilisiert sind. Es gibt Allergenquellen mit einem einzigen dominierenden Major-Allergen (z. B. Birkenpollen Bet v1, Katze Fel d1, Alternaria Alt a1), bei denen das spezifische IgE bei fast allen Patienten gegen diese Komponente gerichtet ist. Die meisten Allergenquellen sind aber komplexer zusammengesetzt und enthalten mehrere Major-Allergene (z. B. Gräserpollen Phl p1, 2, 5 & 6; Hausstaubmilbe Der p1, 2 & 23; Wespengift Ves v1 & 5).
- **Minor-Allergen:** Allergenkomponente, die von weniger als 50 % der allergischen Patienten erkannt wird. Komplexe Allergenquellen wie Gräserpollen oder Latex bestehen aus zahlreichen Major- und Minor-Allergenen. Phl p11 aus Gräserpollen ist z. B. ein typisches Minor-Allergen. Patienten mit einer Sensibilisierung gegen dieses Minor-Allergen können aber die gleichen Beschwerden haben wie Patienten, die gegen Major-Allergene sensibilisiert sind.
- **Pan-Allergen:** Allergene, die spezieübergreifend 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. Parvalbumin (z. B. Gad c1 aus dem Kabeljau) ist das Fisch-Hauptallergen und kommt in praktisch allen Knochenfischen vor. Tropomyosin ist ein Minor-Allergen in Hausstaubmilben (Der p10), das auch in Garnelen (Pen a1), Insekten und Weichtieren vorkommt; es ist für das Hausstaubmilben-Shrimps-Kreuzreaktionssyndrom verantwortlich.

Aus dem Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl, Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Hemmer, Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), A-1210 Wien, Franz-Jonas-Platz 8/6, E-mail: woehrl@faz.at, hemmer@faz.at

Tabelle 2: Allergenkomponenten in Aero-Allergenen und Insektengiften und Indikation zur spezifischen Immuntherapie (SIT)

Gruppe	Arten	Markerallergen als Indikation zur SIT
Buchenartige (Fagales)	Birke, Erle, Hasel, Buche, Hainbuche, Eiche, Walnuss	Bet v1 <i>Betula verrucosa</i>
Ölbaumgewächse (Oleaceae)	Esche, Olive, Flieder, Forsythie, Liguster	Ole e1 <i>Olea europea</i>
Unkräuter (Asteraceae)	Beifuß Ragweed	Art v1 <i>Artemisia vulgaris</i> Amb a1 <i>Ambrosia artemisifolia</i>
Gräser (Poaceae)	Wiesenlieschgras, Rispengras, Roggenpollen, Weizenpollen, Hundszahngras und alle anderen Gräser	Phl p1 & 5 <i>Phleum pratense</i>
Schimmelpilze	Alternaria	Alt a1 <i>Alternaria alternata</i>
Insektengifte (Hymenopteren)	Honigbiene Kurzkopfwespen	Api m1 & 10 <i>Apis mellifera</i> (es fehlen weitere relevante Major-Allergene) Ves v1 & 5 <i>Vespula vulgaris</i>

■ Stellenwert der In-vitro-Diagnostik

Aus dem Bisherigen geht hervor, dass die Bedeutung der In-vitro-Tests 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.

Allergenextrakte sind wässrige Extrakte aus natürlichen Allergenquellen, wie Pflanzenpollen, Haare von Haustieren, Milbenkörper und -faeces, Insektengifte oder Nahrungsmittel, mit einer großen Anzahl an Bestandteilen. Die IgE-Antwort allergischer Patienten ist aber nicht gegen die Allergenquelle in ihrer Gesamtheit gerichtet, sondern im Normalfall gegen eine einzige oder einige wenige „Komponenten“ in dieser Mischung. Dabei handelt es in der Regel um Proteine, also definierte Moleküle mit konstanter Größe und Struktur. Daher spricht man bei der Komponentendiagnostik auch von „molekularer“ Allergiediagnostik.

Hinsichtlich der erkannten Allergene weisen Patienten individuelle Sensibilisierungsmuster auf, d.h. verschiedene Patienten können in der gleichen Allergenquelle mit ganz unterschiedlichen Komponenten reagieren (Tabelle 1). Interessanterweise sind diese Muster im einzelnen Patienten über viele Jahre sehr stabil.

■ Wo greift die Komponentendiagnostik?

Die Komponentendiagnostik verwendet also statt Gesamtextrakten definierte Einzelmoleküle. Diese wurden entweder durch aufwendige Aufschlussverfahren aus der natürlichen Allergenquelle herausgereinigt oder in unterschiedlichen Expressionssystemen (meist *E. coli*, Insektenzellen oder Hefezellen) als sog. rekombinante Proteine hergestellt.

In der Praxis kann die Komponentendiagnostik entweder mit Einzelmessungen oder mit dem Allergen-Micro-Array (vulgo „Allergenchip“) 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.

Auf dem derzeit kommerziell verfügbaren Allergenchip (ImmunoCAP ISAC®) befinden sich mehr als 100 Allergenkomponenten in miniaturisierter Form aufgetragen.

Obwohl der Allergenchip in vielen klinischen Studien erfolgreich eingesetzt wurde, sind im Moment der hohe Preis und die fehlende Refundierung durch die Krankenversicherungen ein Hindernis für die breite Anwendung im klinischen Alltag. Rezente längerfristige Lieferschwierigkeiten beim Hersteller sind mittlerweile überwunden.

■ Molekulare Allergologie – ein komplexes Gebiet

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

Man unterscheidet zwischen Major- und Minor-Allergenen (Tabelle 1). Von nahezu allen relevanten Allergieauslösern kennt man die wichtigen Hauptallergene, die spezifisch für diese Allergenquelle sind (sog. „Markerallergene“). Eine Sensibilisierung gegen diese Markerallergene ist vor allem für die Indikationsstellung zur Immuntherapie interessant. Sind IgE-Antikörper gegen ein bestimmtes Markerallergen nachweisbar, z. B. gegen das Hauptallergen Bet v1 in Birkenpollen, dann kann man davon ausgehen, dass eine „echte“ (genuine) Sensibilisierung gegen Birkenpollen vorliegt. Bei entsprechender Klinik ist in diesem Fall eine Immuntherapie mit Birkenpollen sinnvoll.

Im Unterschied dazu sind viele Minor-Allergene kreuzreaktive Allergene, die in ähnlicher Form auch in anderen Allergenquellen vorkommen. Erkennt z. B. ein Patient in Birkenpollen nur das Minor-Allergen Bet v2, so mag der Patient zwar ein echter Allergiker sein, doch ist die primäre Sensibilisierungsquelle vermutlich ein anderer Pollen (z. B. Gräserpollen), und es ist nicht sichergestellt, dass der Allergenextrakt, mit dem der Patient behandelt werden soll, dieses Minor-Allergen auch in ausreichender Menge enthält.

Für die in Österreich wichtigen Aero-Allergene sind die entscheidenden Markerallergene gut definiert (Tabelle 2). Für die Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie sollten die Patienten eine Sensibilisierung gegen diese Major-Komponenten aufweisen, weil die Hersteller ihre Extrakte auf diese Komponenten eichen und davon ausgegangen werden muss, dass Minor-Komponenten nur ungenügend in den Extrakten für die Immuntherapie vorhanden sind.

Tabelle 3: Allergenkomponenten mit Hinweisen für schwere Reaktionen auf Lebensmittel

2S Albumine		Cupine		Lipid-Transfer-Proteine		Gliadin	
Ara h2	Erdnuss	Ara h1	Erdnuss	Pru p3	Pfirsich	Tri a19	Weizen
Ber e1	Paranuss	Ara h3	Erdnuss	Jug r3	Walnuss		
Jug r1	Walnuss	Jug r2	Walnuss	Cor a8	Haselnuss		
Ana o3	Cashew	Cor a9	Haselnuss	Ara h9	Erdnuss		
Ara h6	Erdnuss			Tri a14	Weizen		

■ 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 Lebensmittelallergie. Viele Nahrungsmittel enthalten mehrere verschiedene Allergene, die unterschiedliche Eigenschaften und unterschiedliche klinische Bedeutung aufweisen können. Es ist eben nicht egal, ob Allergene physikochemisch labil sind und durch Magensäure, Hitze und Verdauungsenzyme rasch zerstört werden können, oder ob sie gegen diese Faktoren resistent sind, längere Zeit im Verdauungstrakt überleben und dadurch auch schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen können.

So enthält beispielsweise die Erdnuss neben einem wenig resistenten Allergen (Ara h8), welches mit Birkenpollen kreuzreagiert, auch mehrere stabile Speicherproteine (Ara h1–3), die auch schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen und mit anderen Nussallergenen kreuzreagieren können. Ara h9, 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.

Bei Reaktionen auf Speicherfrüchte wie Erdnüsse und Baumnüsse sind die meisten relevanten Komponenten identifiziert (Tabelle 3). Bei einer Sensibilisierung gegen diese Komponenten ist die Verordnung eines Notfallsets mit Adrenalin-Pen zu erwägen. In anderen Bereichen, wie Allergie auf Milch und Ei, lässt die Komponentendiagnostik aber derzeit nur begrenzte klinische Schlüsse zu, weshalb diese bei diesen Allergenen zur Zeit dem Allergiespezialisten vorbehalten bleiben sollte.

■ 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 abgebildet sind (z. B. Weizenallergie, Bienengiftallergie, Schimmelpilzallergien abseits von *Alternaria*). Aus diesem Grund ist ein Allergiescreening mittels Komponentendiagnostik noch unzureichend und die In-vitro-Diagnostik mit Allergenextrakten wird wahrscheinlich noch länger im klinischen Alltag ihren Stellenwert behalten. Auch im Bereich der IgE-vermittelten Reaktionen auf Medikamente hilft uns die Komponenten-

diagnostik 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. Deshalb wird eine ausschließlich auf In-vitro-Verfahren vertrauende Diagnostik von IgE-vermittelten Allergien niemals sinnvoll sein.

■ Schlussfolgerung und Ausblick

Das Feld der Komponentendiagnostik ist derzeit in Bewegung. Laufend kommen neue Komponenten hinzu, deren klinische Wertigkeit oft noch unklar ist. Scheinbar gelöste Probleme durch alte Komponenten geraten erneut auf den Prüfstand. Am Beispiel der Bienengiftallergie ist mittlerweile klar, dass eine alleinige Testung mit dem Major-Allergen Api m1 zur Diagnostik nicht ausreicht und vielleicht in Zukunft neben Api m1, 4 und 10 noch weitere Bienengiftkomponenten zur Komplettierung der Diagnostik eingesetzt werden müssen.

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 v1-homologes Allergen: Ara h8. Es konnte gezeigt werden, dass in nördlichen Ländern, in denen es Birken gibt, ca. die Hälfte der positiven Hauttests auf Erdnuss auf eine Ara h8-Sensibilisierung zurückzuführen sind. Außerdem enthält Erdnuss auch ein Profilin: Ara h5. Auch dieses kann klinisch irrelevante positive Hauttests bei Pollenallergikern hervorrufen. Somit können knapp 50 % der positiven Pricktests auf Erdnuss auch ohne Provokationstestung als für den Patienten harmlos eingestuft werden. Ein Notfallset mit Adrenalin-Pen ist in diesen Fällen nicht erforderlich.

Zusammenfassend hat uns die In-vitro-Komponentendiagnostik viele neue Möglichkeiten gebracht, die jahrzehntelang eher einfache Allergiediagnostik aber auch deutlich komplizierter gemacht. Wir warten gespannt auf die nächsten verfügbaren Komponenten.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur: bei den Verfassern

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)