

# Molekulare Allergene – Einzug in die allergologische Routinediagnostik

Thomas Harr<sup>a</sup>, Oliver V. Hausmann<sup>b</sup>, Peter Schmid-Grendelmeier<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Allergiestation, Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich

<sup>b</sup> Abteilung für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Allergologie, Inselspital, Universität Bern



Vielleicht wundern Sie sich über das Wort *molekular* im Titel – ein (Mode-)Begriff, der nun auch in die Allergologie einziehen soll? Allenfalls haben Sie sich in den letzten Monaten beim Erhalt allergologischer Befunde gewundert, was denn Abkürzungen der Art Phl p 1 oder Bet v 1 so bedeuten sollen. Falls ja, dann möchten wir Sie ermuntern, dieses allergologische Schlaglicht etwas eingehender zu studieren.

Die Abklärung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen basiert auf 4 Pfeilern:

- Anamnese und klinischer Untersuchung;
- Hauttests;
- *In-vitro*-Diagnostik (Nachweis von spezifischen IgE), allenfalls zelluläre Tests;
- Provokationstests am Erfolgsorgan (im Bedarfsfall).

Bisher wurden für Hauttests und *in-vitro*-Tests jeweils die eigentlichen Allergenquellen – also etwa Extrakte aus Pollen, Milben oder Nahrungsmitteln – verwendet. Neue Perspektiven ergeben sich durch die komponentenbasierte Diagnostik (CRD), bei der spezifische IgE gegen einzelne – meist rekombinant hergestellte – allergene Proteine statt des gesamten Allergens nachgewiesen werden [1]. Heutzutage ist eine Vielzahl an solchen rekombinanten oder natürlich hergestellten molekularen Allergenen bekannt und grösstenteils auch kommerziell erhältlich.

Die Verwendung rekombinanter Allergenkomponenten eröffnet mehrere diagnostische Möglichkeiten, die hier kurz dargestellt werden.

## Die Pollinose – heutzutage komponentenbasiert fassbar gemacht

In unseren Breitengraden sind Baumpollen, Gräserpollen und Pollen von Kräutern für die Auslösung von Pollenallergien relevant. Hier kann man für den klinischen Alltag vor allem durch die Abgrenzung von sogenannten Haupt- oder Markerallergenen zu Nebenallergenen wertvolle Zusatzinformationen gewinnen. Hauptallergene sind für die entsprechenden Pollengruppen charakteristisch und in der überwiegenden Anzahl der Fälle auch für die Auslösung der klinischen Beschwerden verantwortlich. Dazu gehören etwa für Birke das Protein mit der Bezeichnung *Betula verrucosa* 1 (für Hauptallergen) kurz Bet v 1 und für Gräserpollen *Phleum praetense* 1 – Phl p 1 und Phl p 5. Für Eschenpollen wird als Markerallergen oft dasjenige der in hohem Masse kreuzreagierenden Olivenpollen – *Olea* e 1 – angesehen. Für Beifusspollen gilt Art v 1 als das wichtigste Allergen, das auch in hohem Masse mit dem Haupt-

allergen von Traubenkraut (*Artemisia*, Ragweed) Amb a 1 kreuzreagiert.

Sensibilisierungen auf Nebenallergene wie Profilin und Polcalcine beeinflussen aufgrund der grossen Kreuzreaktivität herkömmliche IgE-Tests, sind aber oft von untergeordneter klinischer Bedeutung. Durch Bestimmung der Majorallergene wichtiger Pollen (Tab. 1) ist eine präzisere Beurteilung im Hinblick auf eine allergenspezifische Immuntherapie möglich, da Extrakte v.a. Majorallergene enthalten.

Auch bei anderen Inhalationsallergien ist eine zunehmende Anzahl von Allergenkomponenten bekannt. Bis auf einzelne Ausnahmen sind hier aber die Haupt- und Nebenallergene noch weniger gut charakterisiert oder in ihrer klinischen Bedeutung weniger klar. Bei der allergisch bronchopulmonalen Aspergillose ABPA können durch die Bestimmung von einzelnen Komponenten wie Asp f 4 oder Asp f 6 krankheitsspezifische Sensibilisierungsmuster identifiziert werden.

## Food and Non-Food: auf dem Weg zu relevanten Allergenkomponenten

Bei Nahrungsmitteln können häufige Kreuzreaktionen etwa zu Bet v 1 mit Birkenpollen über die Gruppe der sogenannten PR-10-Proteine nachgewiesen werden. Hierzu gehört eine ganze Gruppe von Stein- und Kernfrüchten, die Bet-v-1-Homologe enthalten. Die Proteine dieser PR-10-Proteine sind meist hitzelabil und magensäureempfindlich. Die Beschwerden werden daher meist nur nach Genuss des rohen, nicht aber gekochten Nahrungsmittels ausgelöst. Auch sind die Beschwerden, von wenigen Ausnahmen abgesehen, meist auf oralen Pruritus oder Brennen beschränkt. Andererseits lassen Sensibilisierungen auf Speicherproteine etwa von Erdnuss (*Ara* h 2) oder Lipidtransferproteine von Pfirsich (*Pru* p 3) oder Haselnuss (*Cor* a 8) bis zu einem gewissen Mass Rückschlüsse auf ein höheres Risiko für eigentliche anaphylaktische Reaktionen zu. Die komponentenbasierte Diagnostik erlaubt auch etwa bei der Sellerieallergie eine höhere Sensitivität als reine Sellerieextrakte [2]. Anstrengungsinduzierte Beschwerden finden sich gehäuft bei einer IgE-Sensibilisierung auf ein bestimmtes Weizenprotein, das sogenannte Omega-5-Gliadin Tri a 19. Bei einer frühkindlichen Hühnereiweiss-Sensibilisierung etwa auf den Bestand Ovomuroid Gal d 1 persistiert die Eiallergie häufiger bis ins Erwachsenenalter, und Beschwerden sind öfter auch beim Genuss von gekochtem Ei zu beobachten [3].



Thomas Harr

PSG has received honorarium for presentations from Bühlmann AG, Siemens Diagnostics and Phadia AG.

**Tabelle 1. Einige sinnvolle Einsatzmöglichkeiten von komponentenbasierter Diagnostik.**

Allergie auf/im	Allergenquelle	Nützliche (ergänzende) IgE-Testkombinationen
Frühjahr	Birke/Esche	Bet v 1 und Ole e 1
Frühsommer	Gräser	Phl p 1 / p 5
Breite Sensibilisierung bei meist geringer Klinik	Pollen, Früchte	z.B. Bet v 2 / v 4, CCD
ABPA	A. fumigatus	A. fumigatus, falls pos: Asp f 4 / f 6
Hühnerei	Hühnerei	Ei, Gal d 1
Kuhmilch		Kuhmilch, falls pos.: Casein
Anstrengungsinduzierte Beschwerden	Weizen	Weizen, Omega-5-Gliadin (Tri a 19)
Doppelpositivität Biene und Wespe	Biene Wespe	Biene/Wespe; bei Doppelpositivität: Api m 1 / Ves v 5 / CCD
Latexallergie	Latex	Latex; mindestens Hev b 5 / b 6

Die vorgeschlagenen Bestimmungen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit/Notwendigkeit und sind, abhängig von der Klinik und Gesamtsituation, zu modifizieren. Weder kann durch diese Bestimmungen eine heikle IgE-vermittelte Sensibilisierung völlig ausgeschlossen werden, noch sind umgekehrt schwere Reaktionen bei Testpositivität zwingend.

Leichtgradig positive Tests auf Latex verunsichern oft im Hinblick auf die Notwendigkeit einer konsequenten Latexvermeidung etwa bei operativen Eingriffen. Hier können durch komponentenbasierte Diagnose Latexsensibilisierungen auf genuine Latexproteine von solchen auf Latex-Profilin Hev b 8 abgegrenzt werden (Tab. 1). Letzteres ist oft Ausdruck einer blossen Kreuzreaktion mit Pollenprofilin und daher in den meisten Fällen harmlos.

Bei Insektenstichallergien kann gelegentlich das auslösende Insekt nicht identifiziert werden. Wenn dann serologisch zusätzlich doppelt positive Tests auf Bienen- und Wespengift vorliegen, kann der Allergologe heute durch Einbezug von Einzelkomponenten aus diesen beiden Giften zusätzliche Rückschlüsse erhalten. So kann er allenfalls eine Reaktion auf kreuzreagierende Proteine oder exklusiv in Bienen- oder Wespengift vorliegende Allergene abgrenzen, was vor allem im Hinblick auf die Auswahl der Extrakte bei einer allfälligen Immuntherapie wesentlich ist [4].

Microarray-basierte Allergen-chips erlauben bereits heute die Bestimmung von IgE gegenüber 100 Allergenen aus kleinsten Serum-mengen, bedürfen aber noch der Evaluation und Optimierung bezüglich Allergenauswahl und Sensitivität.

## Schlussfolgerungen

Die Kenntnis all dieser molekularen Komponenten, die in rasch wachsender Zahl identifiziert und charakterisiert werden, erfordert grundlegende neue Kenntnisse und eine hohe Lernbereitschaft von den entsprechenden Spezialisten und sekundär auch von den Grundversorgern, um sich in dieser Flut von Komponenten zu rechtzufinden und sinnvolle Schlüsse für die Betreuung des Patienten zu ziehen. Es muss auch betont werden, dass diese komponentenbasierte Diagnostik ihre volle Aussagekraft ausschliesslich in Zusammenschau mit der Klinik und allenfalls weiteren allergologischen Tests erhalten. Letztendlich sind wir aber überzeugt, dass sich der Einstieg in die molekularen Aspekte der Allergien lohnt, um unseren Patienten eine präzisere Diagnose und effizientere – und dadurch auch ökonomischere – Behandlung zu ermöglichen.

### Korrespondenz:

PD Dr. Peter Schmid-Grendelmeier  
Allergiestation  
Dermatologische Klinik  
UniversitätsSpital  
CH-8091 Zürich  
[peter.schmid@usz.ch](mailto:peter.schmid@usz.ch)

### Literatur

- Schmid-Grendelmeier P. Rekombinante Allergene – Routinediagnostik oder Wissenschaft? *Hautarzt* 2010;61:946–53.
- Bauermeister K, Ballmer-Weber BK, Bublin M, et al. Assessment of component-resolved in vitro diagnosis of celeriac allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1273–81.
- Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy.* 2010;65(3):283–9.
- Müller UR, Johansen N, Petersen AB, et al. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and vespula venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy.* 2009;64(4):543–8.