

Allergie- Diagnostik

Gezielte Therapie durch molekulare Multiparametertests

Volkskrankheit Allergie

Allergien tragen in Deutschland, wie in den meisten westlichen Industrieländern, mittlerweile zu Recht den Titel einer "Volkskrankheit". Laut der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" des Robert Koch Instituts¹, wurde bereits bei knapp einem Drittel der Bevölkerung im Laufe des Lebens eine allergische Erkrankung diagnostiziert. Doch nicht nur unter Erwachsenen zeigt sich ein stetig steigender Trend, auch Kinder sind immer häufiger von atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis oder allergischem Asthma betroffen². Da das klinische Bild allergischer Erkrankungen sehr vielfältig sein kann, stellt oft schon die korrekte Diagnosestellung eine Herausforderung dar. Doch gerade dieser Schritt ist entscheidend für eine geeignete Prophylaxe, Therapie und Risikoeinschätzung des Patienten.

Neben klinischen Untersuchungen wie Hauttests (Skin Prick Test, Atopy Patch Test), doppelblind-plazebokontrollierten Nahrungsmittelprovokationen, Lungenfunktionsprüfungen etc. ist die laborchemische Analyse allergenspezifischer Antikörper ein weiteres wichtiges Standbein der Allergiediagnostik. Hierfür stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Während die Bestimmung des Gesamt-IgE eher als Anhaltspunkt für das generelle Ausmaß der Sensibilisierung dient, gibt es dem Untersucher keinerlei Information über deren Auslöser. Um den Verursacher einer allergischen Erkrankung möglichst genau zu identifizieren stehen Allergenextrakte, hochgradig aufgereinigte Proteine oder aber rekombinant hergestellte Allergenmoleküle zur Verfügung. Letztere bieten gegenüber ge-

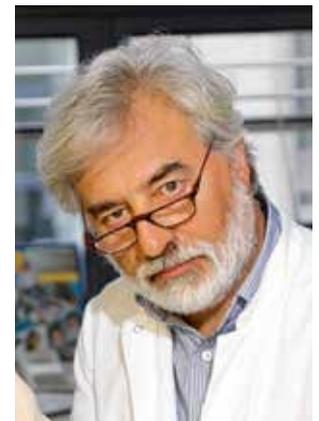
reinigten Bestandteilen insbesondere den Vorteil, dass sie keine Zuckerseitenketten enthalten, welche die Testergebnisse verfälschen könnten.

Werden im Serum eines Patienten allergenspezifische IgE-Antikörper nachgewiesen, so spricht man von einer Sensibilisierung, wobei zu beachten ist, dass nicht jede Sensibilisierung auch zu den klinischen Symptomen einer Allergie führen muss. Dank der Verfügbarkeit einzelner Allergenmoleküle zur Analyse der IgE-Antikörper im Patientenserum lassen sich mittlerweile jedoch individuelle Sensibilisierungsprofile erstellen welche nicht nur Aufschluss über den Auslöser des Problems geben, sondern auch mögliche Kreuzreaktionen aufzeigen können und es erleichtern das Risiko für schwere Reaktionen wie eine Anaphylaxie einzuschätzen. Darüber hinaus helfen das Sensibilisierungsmuster sowie das Wissen über die Bedeutung der jeweiligen Moleküle dabei, insbesondere Patienten mit mehreren Allergien eine sinnvolle und spezifische Therapie zukommen zu lassen.

Komponentenbasierte Diagnostik als Hilfestellung zur richtigen Entscheidung für oder gegen eine allergenspezifische Immuntherapie

Nicht selten steht selbst der erfahrene Allergologe vor der Frage nach dem genauen Auslöser einer Allergie. Dies kann beispielsweise der Fall sein wenn sich die vorhandenen Symptome zeitlich oder auslöserbedingt nicht eindeutig zuordnen lassen oder aber die klinischen Tests keine eindeutigen Ergebnisse liefern. Hier ein einfaches Beispiel: Patienten mit Symptomen eines Heuschnupfens können im Skin Prick Test Reaktionen auf mehrere Allergenquellen zeigen. Und auch die saisonale Verteilung der Symptome auf bestimmte Monate lässt nicht immer eine eindeutige Zuordnung zu einem Allergen zu. So ist es beispielsweise keine Seltenheit, dass ein Kind welches über eine laufende oder verstopfte Nase sowie tränende Augen in den Frühlings- und Sommermonaten klagt, positive Reaktionen auf mehrere aerogene Allergene wie z.B. Birke, Wiesengräser und Beifuß zeigt. Doch hier ist Vorsicht geboten, denn Patienten die in extraktbasierten Tests scheinbar ähnliche Reaktionsmuster haben, können in der komponentenbasierten Ana-

1 Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz
May 2013, Volume 56, Issue 5-6, pp 698-706
Date: 25 May 2013
Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland
Dr. U. Langen, R. Schmitz, H. Steppuhn
2 Lancet. 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys.
Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group.



PD Dr. med. Paolo Matricardi



Stephanie Hofmaier



Charité Campus Virchow-Klinikum

lyse, die auf einzelnen Molekülen beruht, völlig verschiedene Sensibilisierungsmuster zeigen. Deshalb sollte insbesondere vor Beginn einer spezifischen Immuntherapie zunächst der wichtigste Auslöser der Symptome identifiziert werden. Hierbei helfen leider nicht immer das Ausmaß der

Hautreaktion oder die jeweilige Antikörperkonzentration auf Extrakte. Bestimmt man jedoch die individuellen IgE-Konzentrationen auf die wichtigsten Markermoleküle der Allergenquellen, sowie auf deren bedeutendste kreuzreaktive Panallergene, so kann der Allergologe schnell den eigentlichen Auslöser bestimmen. Dies dient vor allem der Unterscheidung einer echten Polysensibilisierung (Abb. 2), also der Reaktion auf mehrere unterschiedliche Allergenquellen, von einer Monosensibilisierung mit Kreuzreaktion. Bei letzterer ist das auslösende Protein einer einzigen Quelle zuzuordnen, jedoch teilt es sich B-Zell-Erkennungsstrukturen mit Proteinen anderer Allergene, was sozusagen zu einer Verwechslung seitens des Immunsystems führen kann, die klinisch eine Polysensibilisierung vortäuschen kann. In unserem Beispiel könnte es unter anderem sein, dass ein Patient ausschließlich gegen Moleküle des Lieschgrases sensibilisiert ist und sein Profil neben den Markermolekülen Phl p 1 und Phl p 5 auch das Polcalcin Phl p 7 sowie das Profilin Phl p 12 enthält (siehe Abb. 3). Polcalcine sind calzi-bindende Proteine, welche in verschiedensten Pollenarten vorkommen können, während die Profiline nicht nur in sämtlichen Pollenarten, sondern darüber hinaus in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln vorkommen. So können beide Proteine zu Kreuzreaktionen führen und, wie in unserem Fall,

durch ihre Ähnlichkeit mit den Polcalcinen und Profilinen des Birken- und Beifußpollens zu Symptomen außerhalb der reinen Gräserpollensaison führen sowie ein positives Skin Prick Test Ergebnis für Birke und Beifuß hervorrufen. Nun stellt sich die Frage nach der passenden Therapie welche sich dank der molekularen Allergiediagnostik besser identifizieren lässt. Eine allergenspezifische Immuntherapie wäre in gegebenen Fall ausschließlich im Hinblick auf die Lieschgrasssensibilisierung vonnöten, da davon auszugehen ist, dass sie auch die Symptome der Kreuzreaktionen lindern wird. Diese Zusammenhänge lassen sich für andere Patienten natürlich auch ausgehend von einer Birkenpollen- oder Beifußsensibilisierung beobachten (siehe Abb. 4 und 5)

Die Bedeutung molekularer Allergiediagnostik in der Risikoeinschätzung eines Patienten am Beispiel der Erdnussallergie

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet der molekularen oder komponentenbasierten Allergiediagnostik ist die individuelle Risikoeinschätzung des Patienten. So kann ein Allergiker mit entsprechenden Symptomen beim Verzehr von Erdnüssen und einem positiven Skin Prick Test Ergebnis gegen unterschiedliche Bestandteile der jeweiligen Nuss sensibilisiert sein. Liegt beispielsweise eine primäre Sensibilisierung gegen Erdnuss vor, so wird der serologische Test höchstwahrscheinlich erhöhte Konzentrationen an IgE Antikörpern gegen die Erdnusslagerungsproteine Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 3 zeigen. Ist dies der Fall, so muss ein erhöhtes Anaphylaxierisiko für den Patienten in Betracht gezogen und eine ausführliche Schulung sowie in schweren Fällen die Verschreibung eines Adrenalin-Autoinjektors erwogen werden. Liegt hingegen ausschließlich eine Sensibilisierung gegen das kreuzreaktive Protein Ara h 8 vor, welches zur Gruppe der birkenpollenassoziierten PR-10 (pathogenesis-related proteins group 10) Moleküle zählt, so ist von einem verschwindend geringen Anaphylaxierisiko auszugehen. In diesem Fall sollte die Aufmerksamkeit des Allergologen vielmehr in Richtung einer Birkenpollenallergie und des häufig assoziierten oralen Allergiesyndroms gehen. Kurz last sich zusammenfassen, dass die Ursache einer Nahrungsmittelallergie nicht unbedingt immer im Verzehr dessen liegt, sondern es auch hier Kreuzreaktionen gibt welche mittels spezifischen IgE-Tests identifiziert werden können. Dieses Wissen ist fundamental für eine geeignete Beratung des Patienten, vor allem auch im Hinblick auf die Notwendigkeit einer strikten Allergenvermeidung.

Welche labortechnischen Optionen stehen zur Verfügung?

Serologische Analysen anhand nativer und rekombinanter Allergenmoleküle stehen in verschiedenen Formaten zur Verfügung. Die sogenannte Singleplex-Variante bedeutet, dass der behandelnde Arzt

PRESSEINFORMATION

Die EUROIMMUN AG (Lübeck) ist eines der führenden Unternehmen auf dem Gebiet der molekularen Allergiediagnostik: Die Immunblot-Testsysteme EUROLINE/EUROASSAY DPA-Dx (Definierte Partial-Allergen Diagnostik) können hocheffizient sowohl manuell als auch vollautomatisch abgearbeitet werden und ermöglichen eine Multiparameter-Analyse mit nur einer Inkubation. Spezifische IgE-Antikörper gegen Allergenextrakte und gegen einzelne Allergenkomponenten werden parallel nachgewiesen. Darüber hinaus bietet der integrierte CCD-Marker eine zusätzliche Interpretationshilfe bei der Differenzierung zwischen potentiellen Mehrfachsensibilisierungen und echten Kreuzreaktionen. Indikationsspezifische Profile (z.B. Pollen, Pädiatrie, Insektengifte, Milch) erlauben eine maßgeschneiderte Diagnostik und geringste Serummengen sind ideal für den Einsatz bei Kindern. Die mit diesen Testsystemen erzielten Resultate helfen mit, das Risiko schwerer systemischer Reaktionen einzuschätzen und eine spezifische Immuntherapie zielgerichtet auszuwählen.



bereits einen klaren Verdacht hegen muss, da nur ein Analyt pro Untersuchungslauf gemessen wird. Diese Methode ist kostengünstig, erfordert jedoch größere Mengen Serum (50µl pro Allergen), was insbesondere bei pädiatrischen Patienten und der Bestimmung mehrerer Parameter eine Herausforderung darstellen kann. Dem gegenüber steht der so genannte Microarray, mittels dessen anhand sehr geringer Serumengen (20 µl für >100 Allergene) Antikörperkonzentrationen gegen über 100 verschiedene Allergenkomponenten bestimmt werden können. Diese Methode scheint zunächst vorteilhaft, liefert jedoch des Öfteren einen Exzess an Informationen, der für den einzelnen Patienten gegebenenfalls unnötig ist. Einen Mittelweg stellen die auf bestimmte Patientenprofile zugeschnittenen Multiplex-Verfahren dar. Sie ermöglichen in einem schnellen Testverfahren die Analyse eines auf bestimmte klinische Profile zugeschnittenen Allergensets. Um auf den oben beschriebenen Fall der Gräserpollenallergie zurückzukommen gibt es hierfür beispielsweise Teststreifen welche nicht nur die Extrakte des Birkenpollens sowie des regional bedeutendsten Gräserpollens beinhalten, sondern auch deren spezifische Markermoleküle und die wichtigsten kreuzreaktiven Panallergene. So kann mittels eines Tests beispielsweise die Frage nach einer echten Polysensibilisierung vs. Monosensibilisierung mit Kreuzreaktion beantwortet werden ohne einen gegebenenfalls unnötigen Informationsüberschuss zu generieren. Dies schließt jedoch weitere Analysen in besonderen Fällen nicht aus, da nicht alle Patienten den gängigsten Sensibilisierungsmustern folgen. Auch für den Fall einer Erdnussallergie kann anhand dieser individuell zugeschnittenen Analysekombinationen so manche Fragestellung schnell geklärt werden.

Welchen Stellenwert nehmen komponentenbasierte Methoden im diagnostischen Algorithmus ein?

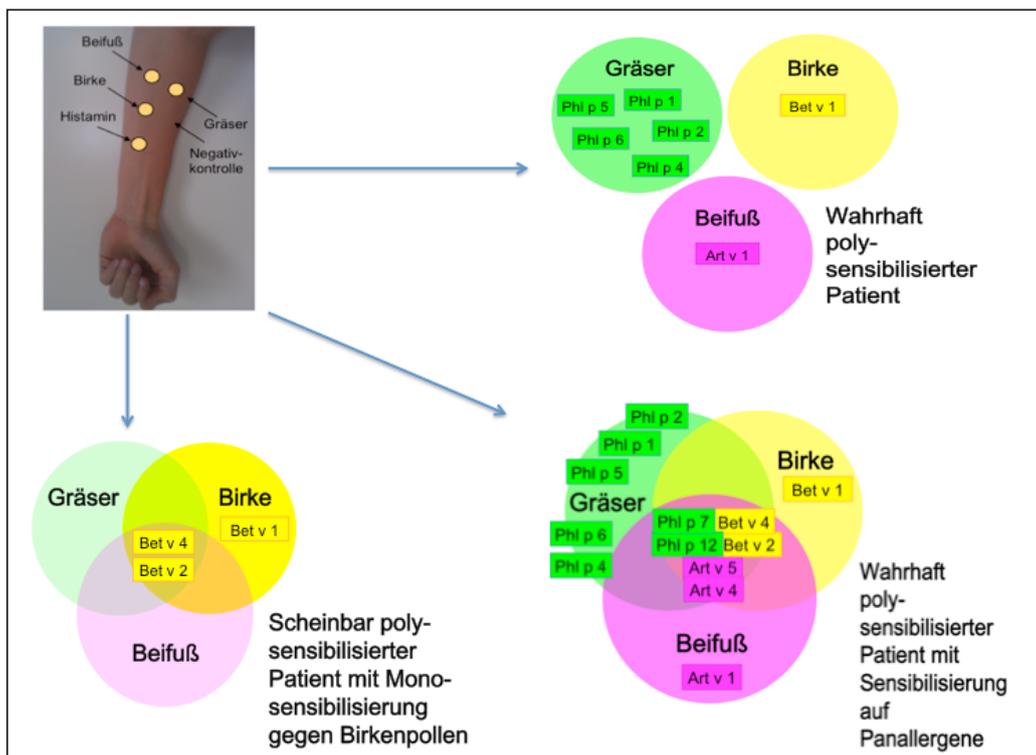
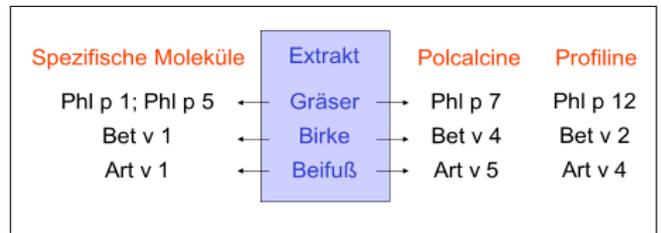
Die geeignete laborchemische Diagnostik für den Patienten zu finden, ist eine wichtige Entscheidung des behandelnden Arztes, welche vor allem auf dem Ausmaß und der Eindeutigkeit der bereits erhaltenen Informationen beruht. Unabhängig von der getroffenen Entscheidung ist es jedoch fundamental, die erhaltenen

Ergebnisse aller zuvor beschriebener Diagnostikoptionen ausschließlich im Zusammenhang mit der ausführlichen Anamnese, sowie dem klinischen Bild des Patienten zu evaluieren. Darüber hinaus ist die Interpretation der Ergebnisse nicht immer eindeutig und bedarf des fundierten Wissens eines Allergologen, insbesondere in Bezug auf Kreuzreaktivitäten, Risikoevaluation und die angemessene Planung einer spezifischen Immuntherapie.

Abschließend bleibt zu sagen, dass nicht bei allen Patienten die Notwendigkeit einer molekularen Allergiediagnostik gegeben ist. Eindeutige Fälle lassen sich auch oft extraktbasiert und mittels klinischer Tests identifizieren. Dennoch kann das genaue Wissen über Sensibilisierungsprofile den Diagnoseprozess oft verkürzen und präzisieren, wovon speziell Patienten mit komplexeren Allergien profitieren. Darüber hinaus hilft das Wissen über die genaue Ursache der Symptomatik dabei eine passende Therapie zu planen und so das Problem gezielt anzugehen.

Literatur bei den Verfassern

Für welches Allergenmolekül sollte man die IgE-Reaktivität testen?



Informationen

■ PD Dr. med. Paolo Matricardi, Stephanie Hofmaier
Charité Universitätsmedizin – Campus Virchow Klinikum
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
Arbeitsgruppe Molekularallergologie
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

■ EUROIMMUN AG
Seekamp 31
23560 Luebeck
Phone: +49 451 5855-0 Zentrale
Mobile: +49 172 5305899
www.euroimmun.com

■ Patientenbroschüre/Flyer



■ Deutscher Allergie und Asthmabund e.V.
An der Eickesmühle 15-19
41238 Mönchengladbach
Fon (0 21 66) 64 78 820
Fax (0 21 66) 64 78 880
www.daab.de