



# Bedeutung der molekularen Diagnostik für die Allergenimmuntherapie

## Praktische Tipps zur Anwendung bei verschiedenen Allergengruppen mit Fallbeispielen

J. Pickert<sup>1</sup> · J. Kleine-Tebbe<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Allergiezentrum Hessen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Marburg), Marburg, Deutschland

<sup>2</sup> Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Praxis Hanf, Ackermann und Kleine-Tebbe, Berlin, Deutschland

### Zusammenfassung

Grundlage für eine Allergenimmuntherapie (AIT) ist die Diagnostik der auslösenden Allergenquellen, dies ist insbesondere bei zahlreichen Sensibilisierungen eine Herausforderung. Die molekulare Allergiediagnostik kann entscheidende Hilfestellungen leisten. Durch Bestimmung sog. „Markerallergene“, meist wichtige Majorallergene, kann zwischen primären Sensibilisierungen und Kreuzreaktionen unterschieden und die Indikationsstellung und Extraktauswahl vor einer AIT können erleichtert werden. Besonderer Nutzen zeigt sich für doppelsensibilisierte Insektengiftallergiker und polysensibilisierte Pollenallergiker, geringer ist der Nutzen vermutlich bei der Hausstaubmilbenallergie.

### Schlüsselwörter

Molekulare Allergiediagnostik · Rekombinante Allergiediagnostik · Immunglobulin E · Komponentendiagnostik · Markerallergene

### In diesem Beitrag

- Diagnostik zur Allergenimmuntherapie
- Gründe für molekulare Allergiediagnostik
- Leichtere Auswahl der Allergenquellen zur Allergenimmuntherapie
- Pollen  
Breite Pollensensibilisierungen durch Panallergene in Pflanzen • Bessere diagnostische Treffsicherheit durch Markerallergene • Bestätigung einer Sensibilisierung gegen Pollenpanallergene • Milben • Insekten

Grundlage für eine Allergenimmuntherapie (AIT) ist die Diagnostik der auslösenden Allergenquellen. Dies gestaltet sich bei zahlreichen Sensibilisierungen häufig schwierig. Der Einsatz von Allergenmolekülen (Komponenten) kann hier die Diagnostik entscheidend verbessern und bietet Entscheidungshilfen für die richtige Indikationsstellung und Extraktauswahl zur AIT. Dieser Beitrag bietet praktische Tipps zur Anwendung und zur Interpretation der molekularen Allergiediagnostik bei den verschiedenen Allergengruppen.

Während für die symptomatische Therapie einer allergischen Reaktion die Kenntnis der Auslöser von untergeordneter Bedeutung ist, gilt der Nachweis der verantwortlichen Allergenquelle(n) als Voraussetzung für eine effektive AIT. Dies gestaltet sich bei Patienten mit zahlreichen Sensibilisierungen schwierig. Hier kann eine gezielte

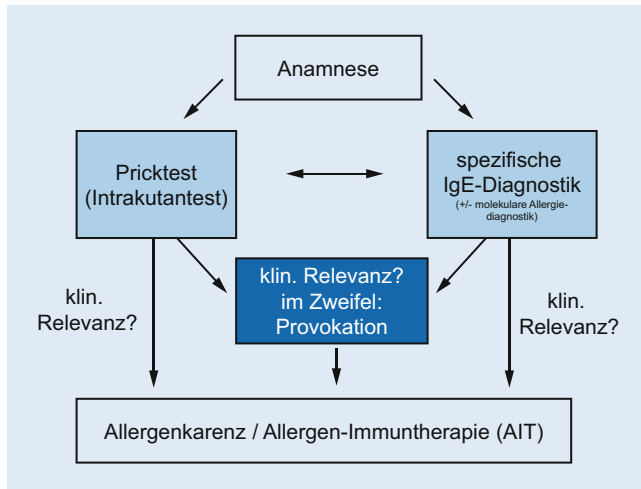
molekulare Allergiediagnostik die Extraktauswahl vor Einleitung einer Immuntherapie entscheidend verbessern. Hierunter versteht man die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper im Serum des Patienten, die nicht gegen Gesamtextrakte, sondern gegen einzelne rekombinant hergestellte Einzelallergene („Komponenten“) aus den Allergenquellen gerichtet sind [11].

### Diagnostik zur Allergenimmuntherapie

Die Diagnostik vor AIT (Abb. 1) beginnt mit der Anamnese, die das weitere Vorgehen und die Therapieplanung bestimmt. Während bei Aeroallergenen der Fokus auf Beschwerdesaison (saisonal vs. perennial), den individuellen Symptomen und betroffenen Organsystemen (Hinweise auf ein Asthma bronchiale) liegt, sollten bei der Insektengiftallergie der Schweregrad einer systemischen allergischen Reaktion und



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** ◀ Allgemeiner Diagnosealgorithmus bei Soforttypallergien. *IgE* Immunglobulin E

das vermutlich allergieauslösende Insekt herausgearbeitet werden. Im Anschluss an die Anamnese legt die/der BehandlerIn die weitere Diagnostik fest. Sie dient dem Nachweis oder Ausschluss von Sensibilisierungen mithilfe von Hauttests (Prick, ggf. Intrakutantestung) sowie serologischer Diagnostik. In einigen Fällen werden im Anschluss noch zusätzliche Tests (z. B. Provokationstestungen, basophiler Aktivierungstest) durchgeführt. Sämtliche Ergebnisse werden anschließend mithilfe der anamnestischen Angaben auf ihre klinische Bedeutung (Relevanz) geprüft. Diese Interpretation ist wichtig, da Sensibilisierungen ohne zugehörige Symptome in der Regel nicht behandlungsbedürftig sind.

### Gründe für molekulare Allergiediagnostik

In der Hauttestung und der „herkömmlichen“ spezifischen IgE (Immunglobulin E)-Bestimmung (gegen Allergenextrakte) kommt es häufig zu positiven Testbefunden in mehreren Allergengruppen, deren klinische Relevanz unklar bleibt. Diesen

Polysensibilisierungen (z. B. gegen sämtliche Pollengruppen bei Pollenallergikern) oder Doppelsensibilisierungen (positive Testergebnisse für Bienengift und Wespengift bei Insektengiftallergikern) liegt häufig eine Kreuzreaktion zugrunde. In dieser Situation helfen spezifische Markerallergene weiter. Hierunter versteht man wichtige (meist Major-)Allergene, z. B. einer Pollenpflanze oder eines Insektengifts, die spezifisch für diese Allergengruppe sind (▣ Tab. 1). Erhöhtes spezifisches IgE gegen ein Markerallergen zeigt also eine primäre Sensibilisierung an, während negatives spezifisches IgE diese sicher ausschließen kann. Durch die molekulare Allergiediagnostik lässt sich so die analytische Spezifität (Trennschärfe zur Unterscheidung der Allergene) deutlich erhöhen.

### » Nur bei anaphylaktischen Beschwerden nach Insektenstich sollte eine weitere Testung erfolgen

Zudem sind einige Allergenkomponenten im Extrakt nur in sehr geringer Menge vorhanden. Dies kann dazu führen, dass die reine Extrakttestung bei einer Sensibilisierung gegen solche Allergenkomponenten zu (falsch) negativen Ergebnissen führt. Die molekulare Allergiediagnostik kann also auch die Testsensitivität entscheidend verbessern. Dies ist insbesondere bei der Insektengiftallergie relevant. Schließlich können Sensibilisierungen gegen bestimmte Allergenmoleküle, z. B. in Nahrungsmitteln, mit klinischen Risiken assoziiert sein.

### Leichtere Auswahl der Allergenquellen zur Allergenimmuntherapie

Die Bestimmung von Markerallergenen hilft bei der Auswahl der Allergenquelle(n) für die AIT. Unnötige oder wenig Erfolg versprechende Behandlungen durch Wahl eines nichtrelevanten Therapieallergens können durch den Einsatz und die korrekte Interpretation der molekularen Allergiediagnostik verhindert werden.

Eine „molekulare AIT“, patientenindividuell abgestimmt auf die molekulare Allergiediagnostik, ist leider immer noch eine Zukunftsvision. Obwohl in der Vergangenheit bereits Therapieprodukte aus rekombinant hergestellten Allergenen in Studien getestet wurden [10], stehen derzeit lediglich Allergenextrakte – bisher ohne genaue Angaben über die Zusammensetzung und enthaltenen Mengen der Einzelallergene – zur Verfügung. Somit kann die molekulare Allergiediagnostik derzeit wesentliche Entscheidungshilfe bezüglich der Auswahl der Allergenquelle, jedoch nicht bezüglich des zu verordnenden Produkts bieten.

In den folgenden Abschnitten werden Bedeutung, Grenzen und Möglichkeiten der molekularen Allergiediagnostik bei 3 großen Allergengruppen (saisonale Aeroallergene, Hausstaubmilben, Insektengifte) erläutert und praktische Tipps zur Anwendung und Interpretation anhand von Fallbeispielen gegeben.

### Pollen

#### Breite Pollensensibilisierungen durch Panallergene in Pflanzen

Pollenallergiker mit Monosensibilisierungen, z. B. nur auf Bäume, Gräser oder Kräuter, können zuverlässig mit Allergenextrakten diagnostiziert werden. Zu diesem Zweck sind Pricktest und/oder spezifische IgE-Bestimmung gut geeignet. Sie stimmen qualitativ meist gut überein, zeigen aber keine quantitative Korrelation. Auch kombinierte Sensibilisierungen z. B. gegen Bäume/Gräser, Bäume/Kräuter oder Gräser/Kräuter lassen sich gut mithilfe von Allergenextrakten differenzieren. Erschwert ist dagegen die Diagnostik bei Pollenallergikern mit Polysensibilisierungen: Positiven Tests in sämtlichen Pollengruppen

#### Abkürzungen

- AIT Allergenimmuntherapie
- BG Bienengift
- CBP Ca<sup>++</sup>-bindende Proteine
- CCD Kreuzreaktive Kohlenhydratepitope („cross-reactive carbohydrate determinants“)
- HG Hymenopteren Gift
- IgE Immunglobulin E
- sIgE Spezifische Immunglobulin-E-Antikörper
- WG Wespengift

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Ausgewählte kommerziell verfügbare Markerallergene der Pollen und Insektengifte

Allergenquellen	Kommerziell verfügbare Markerallergen(e)
Birke (Hasel, Erle)	Bet v 1
Olivenbaum (+ Esche)	Ole e 1
Gräser	Phl p 1
Beifuß	Art v 1
Ambrosia	Amb a 1
Bienengift	Api m 1, Api m 3, Api m 10
Wespengift	Ves v 1, Ves v 5

(Baum-, Gräser- und Kräuterpollen) liegen häufig breite Kreuzreaktionen durch Pollenpanallergene zugrunde (■ Abb. 2). Sie sind in allen Pollen vertreten, unabhängig von deren allergologischer Bedeutung. Es handelt sich um Minorallergene und evolutionär stark konservierte Proteine mit hoher Kreuzreaktivität innerhalb ihrer Familie:

1. Profiline befinden sich in allen Pollen und vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln (z. B. Melone, Banane, Avocado, Kern- und Steinobst u. v. a.) [5], aber auch anderen Organismen. Schätzungsweise 15–20% aller Pollenallergiker zeigen erhöhtes IgE in Mitteleuropa, in Südeuropa allerdings häufiger [5].
2. Polcalcine bezeichnen Ca<sup>++</sup>-bindende Proteine (CBP) in sämtlichen Pollen [1]. Sie kommen nicht in pflanzlichen Nahrungsmitteln vor. IgE-positiv sind ca. 5% der hiesigen Pollenallergiker [11].
3. Cyclophiline, erst später als Panallergene identifiziert, kommen in Pollen [4] und pflanzlichen Nahrungsmitteln [14], aber auch anderen Organismen vor. Die Häufigkeit von Cyclophilin-Sensibilisierungen unter Pollenallergikern ist nicht bekannt.

Wahrscheinlich beruhen die meisten breiten Kreuzreaktionen zwischen Bäumen, Gräsern und Kräutern auf Panallergenen (persönliche Beobachtung) (■ Abb. 2). Pollenextrakte, ob im Prick- oder spezifischen IgE-Test, helfen hier nicht weiter, da sie alle die potenziell kreuzreaktiven Pollenpanallergene enthalten können.

**Tab. 2** Fallbeispiele – Polysensibilisierung gegenüber Pollen

Pricktest	Spezifische IgE-Diagnostik	Empfehlung
Diverse Baum-, Gräser- und Kräuterpollen positiv	Spez. IgE Phl p 1 und Bet v 2 (Profilin) positiv, Bet v 1, Ole e 1, Art v 1 und Amb a 1 negativ	AIT nur mit Gräserpollen, sofern klinisch indiziert
Viele Baum-, Gräser- und Kräuterpollen positiv	Spez. IgE Bet v 1 und Bet v 4 (Polcalcin) positiv, Phl p 1, Ole e 1, Art v 1 und Amb a 1 negativ	AIT nur mit Birkenpollen (oder Baumpollenmischung)
Alle Baum-, Gräser- und Kräuterpollen positiv	Spez. IgE Bet v 1, Phl p 1, Bet v 2 (Profilin) und Bet v 4 (Polcalcin) positiv, Ole e 1, Art v 1 und Amb a 1 negativ	AIT mit Birken- und Gräserpollen, sofern klinisch relevant
Viele Baum-, Gräser- und Kräuterpollen positiv	Spez. IgE Bet v 1, Ole e 1, Phl p 1 und Art v 1 positiv, Amb a 1, Bet v 2 (Profilin) und Bet v 4 (Polcalcin) negativ	Polysensibilisierung (ohne Beteiligung von Pollenpanallergenen). Klinische Relevanz der primären Sensibilisierungen sorgfältig prüfen. Ggf. Provokationstest Esche und Beifuß, Extraktauswahl zur AIT entsprechend klinischer Relevanz

*IgE* Immunglobulin E, *Spez. IgE* spezifisches IgE, *AIT* Allergenimmuntherapie

Bei derartigen Befunden ausschließlich im IgE-Test können auch kreuzreaktive Kohlenhydratepitope („cross-reactive carbohydrate determinants“ [CCD]) verantwortlich sein.

### Bessere diagnostische Treffsicherheit durch Markerallergene

Als Markerallergene dienen bei Pollen wichtige Majorallergene mit häufiger IgE-Bindung. Sie sollten klar zwischen wichtigen Pollenpflanzen und zugehöriger homologer Gruppe differenzieren können. Letztere bezeichnen verwandte Allergenquellen, begründet durch taxonomische Verwandtschaft und strukturelle Ähnlichkeit der Hauptallergene [13]. Folgende Markerallergene haben sich zur Abklärung bei polysensibilisierten Patienten bewährt [12].

**Bet v 1.** Das Majorallergen der Birkenpollen befindet sich in ähnlicher Form in anderen Baumpollen und pflanzlichen Nahrungsmitteln. Die daraus resultierenden Kreuzreaktionen betreffen viele Buchenartige (*Fagales*), u.a. Hasel, Erle, Buche, Eiche und Hainbuche.

**Ole e 1.** Das Majorallergen der Olivenbaumpollen hat große Ähnlichkeit mit dem Hauptallergen der Eschenpollen.

**Phl p 1.** Das Majorallergen im Lieschgras besitzt in sämtlichen Gräserpollen (inklusive Roggen) ähnliche Vertreter, die als Gruppe-1-Allergene der Gräser zusammengefasst werden.

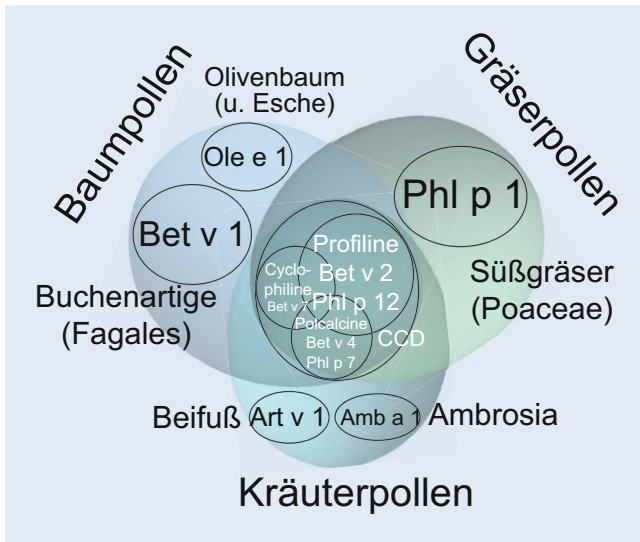
**Art v 1.** Das Majorallergen der Beifußpollen wird von einem Großteil der Beifußallergiker erkannt.

**Amb a 1.** Dieses Majorallergen kommt in ähnlicher Form in sämtlichen Ambrosiaspezies vor.

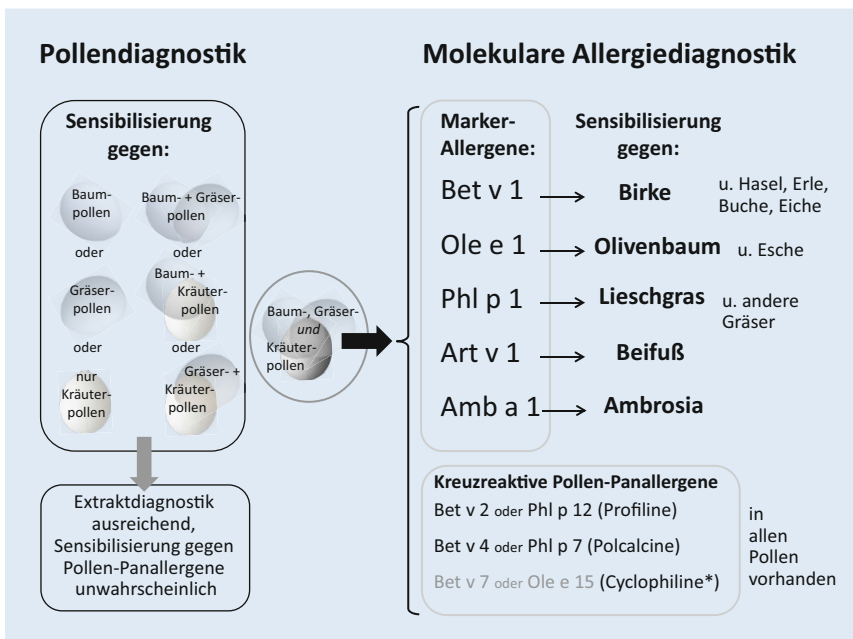
Spezifisches IgE gegen eines oder mehrere Markerallergene bestätigt eine primäre Sensibilisierung; negatives IgE kann sie sicher ausschließen (■ Abb. 3). Häufig sind nach molekularer Allergiediagnostik nur noch wenige wichtige Pollengruppen/-pflanzen (meistens Gräser und/oder Bäume) beteiligt. Diese Ergebnisse erleichtern die Entscheidung, welche Pollenextrakte zur AIT infrage kommen, sofern klinisch die Indikation besteht.

### Bestätigung einer Sensibilisierung gegen Pollenpanallergene

Polysensibilisierte Pollenallergiker können darüber hinaus auf Sensibilisierungen gegen Profilin und/oder Polcalcine getestet werden (■ Abb. 3). Dazu genügt aufgrund der intrafamiliären Kreuzreaktivität jeweils ein Vertreter der Profilin (Bet v 2 oder Phl p 12) und Polcalcine (Bet v 4 oder



**Abb. 2** ▲ Propellermodell zur Differenzierung von Pollenpolysensibilisierungen. Pollenmajorallergene („Markerallergene“ s. Propellerflügel) zur spezifischen IgE(Immunglobulin E)-Diagnostik und hoch-kreuzreaktive Panallergene (Propellerzentrum) als potenzielle Ursache multipler Kreuzreaktionen (Baum-, Gräser- und Kräuterpollen positiv) bei Verwendung von (Pollen-)Extrakten. CCD „cross-reactive carbohydrate determinants“. (Aus [10], mit freundl. Genehmigung © Dustri-Verlag, alle Rechte vorbehalten)



**Abb. 3** ▲ Diagnosealgorithmus für polysensibilisierte Pollenallergiker. (Aus [10], mit freundl. Genehmigung © Dustri-Verlag, alle Rechte vorbehalten) Bei Sensibilisierungen gegen 1 oder 2 Pollengruppen (*Kasten links oben*) sind Pollenpanallergene meist nicht beteiligt. Eine Diagnostik (z. B. Pricktest, spezifischer IgE[Immunglobulin]-Test) mit Pollenextrakten ist dann ausreichend (*Kasten links unten*). Nur Sensibilisierungen gegen alle 3 Pollengruppen (*Kreis*) können auf hoch-kreuzreaktiven Pollenpanallergenen beruhen. Spezifische IgE-Tests mit Markerallergenen (*Kasten rechts oben*) und Pollenpanallergenen (*Kasten rechts unten*) gestatten hier eine sichere Unterscheidung

Phl p 7) im IgE-Test. Für die Cyclophiline ist bisher kein Kandidat zur IgE-Abklärung verfügbar.

Meistens entstehen Sensibilisierungen auf Profiline und/oder Polcalcine im Rahmen einer ausgeprägten Gräserpollenallergie [19], werden aber auch bei Baumpollenallergikern beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Minorallergene ist häufig unklar und wahrscheinlich deutlich geringer als der Einfluss der Majorallergene auf die Allergiesymptome. Somit ist auch bei nachgewiesenem IgE gegen Pollenpanallergene eine AIT möglich, sofern eine klare Sensibilisierung gegen das Markerallergen des infrage kommenden Extraktes besteht (■ **Tab. 2**).

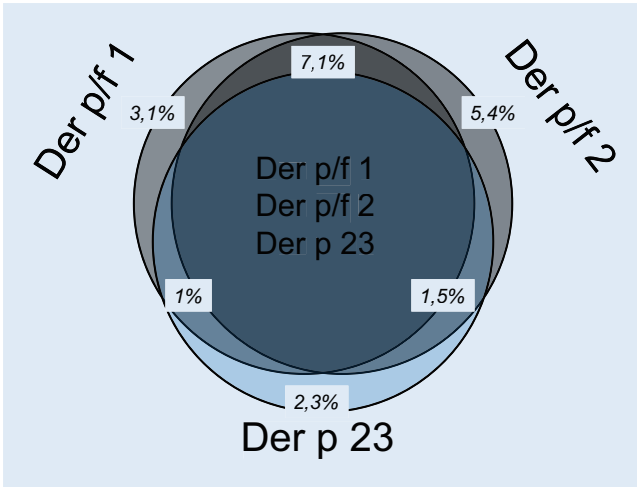
Voraussetzungen für die Extraktauswahl zur AIT sind somit nachgewiesene primäre Sensibilisierungen und zeitlich zugehörige Symptome (= klinische Relevanz).

## Milben

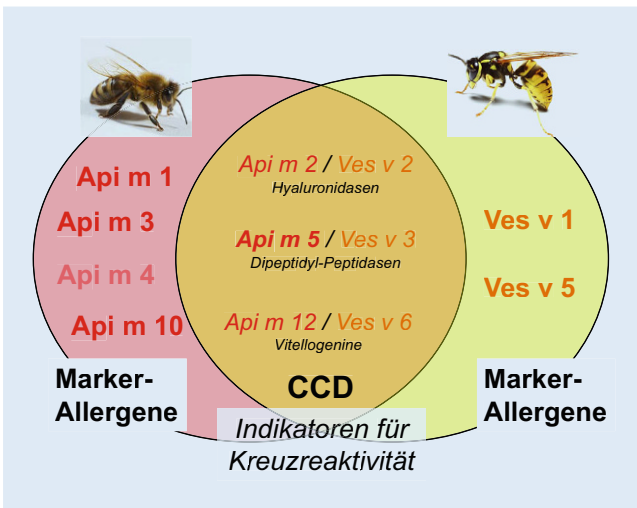
Milbenallergie mit heterogenen Sensibilisierungsmustern  
**Unklarer Nutzen der molekularen Allergiediagnostik.** Sensibilisierungen gegen Hausstaubmilben beruhen auf zahlreichen Allergenen, von denen bisher 39 bekannt sind [24]. Sie sind grundsätzlich in beiden Milbenspezies, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) und *farinae* (Der f), vorhanden und unterscheiden sich kaum. Das begründet die hohe IgE-Kreuzreaktivität zwischen beiden Milben, sodass IgE-Bestimmungen gegen Allergene einer Milbe meistens ausreichen (■ **Abb. 4**). Relevant sind folgende Majorallergene:

- Der p 1, Der f 1 (Gruppe-1-Milbenallergene),
- Der p 2, Der f 2 (Gruppe-2-Milbenallergene),
- Der p 23, Der f 23 (Gruppe-23-Milbenallergene).

Gruppe-1- und Gruppe-23-Allergene [23] befinden sich im Milbenkot, Gruppe-2-Allergene dagegen im Körper. In Allergenextrakten zur Diagnostik und AIT sollten idealerweise diese Majorallergene ausreichend vertreten sein. Allerdings werden die Milbenextrakte von den Herstellern primär unter Berücksichtigung von Gruppe-1- und/oder Gruppe-2-Milbenallerge-



**Abb. 4** ◀ Häufigkeit und Verteilung des spezifischen IgE (Immunglobulin E) gegen Hausstaubmilben-Majorallergengruppen. Spezifische IgE-Tests bei > 650 Hausstaubmilbenallergikern von 3 Kontinenten zeigten häufige Sensibilisierungen gegen die Majorallergene (Gruppe 1: 73 %, Gruppe 2: 80 % und Der p 23: 64 %) [15]



**Abb. 5** ▲ Markerallergene zur Abklärung von „Doppelsensibilisierungen“ bei Insektengiftallergikern. (Biene-Abb.; © Tomo Jesenicnik/fotolia.com) Übersicht zur Differenzierung von Doppelsensibilisierungen bei Insektengiftallergikern, im *dunkelblauen* bzw. *hellblauen Halbkreis* sind die Markerallergene, die eine primäre Sensibilisierung anzeigen, dargestellt (kommerziell erhältliche Allergene sind *fett gedruckt*). CCD „cross-reactive carbohydrate determinants“

nen standardisiert, und ihr Allergengehalt wird nur selten angegeben. Letztlich unterscheiden sich die Extrakte verschiedener Hersteller erheblich in qualitativer Zusammensetzung, Gesamtstärke und Relation der Majorallergene [17].

Ähnliches gilt für individuelle Sensibilisierungsmuster bei Hausstaubmilbenallergie. Meistens ist IgE gegen 2 oder sogar alle 3 Majorallergene vorhanden (▣ **Abb. 4**; [15]). Folgende möglichen Vorteile hätte eine molekulare Allergiediagnostik mit diesen Allergenen (z.B. Der p 1, Der p 2 und Der p 23):

- ultimativer Nachweis einer Sensibilisierung gegen ein oder mehrere

Majorallergene als Voraussetzung für eine AIT,

- Auswahl eines geeigneten Extraktes im Falle einer (eher seltenen) Mono-sensibilisierung (z. B. gegen Der p 23, < 3%),
- retrospektiver Sensibilisierungsnachweis bei ungenügendem Therapieansprechen auf eine Milben-AIT.

Diese Argumente bekommen allerdings erst dann Gewicht, wenn der Allergengehalt der Extrakte zur AIT bekannt und abhängig vom persönlichen Sensibilisierungsprofil eine geeignete Auswahl möglich wäre. Solange dies nicht absehbar ist, halten die Autoren eine molekulare Mil-

bendiagnostik nicht für zwingend erforderlich, aber wissenschaftlich z. B. im Rahmen von Studien interessant. Sollte das IgE gegen Majorallergene wichtig für den Erfolg der AIT sein, wird zukünftig möglicherweise der Nachweis einer Sensibilisierung gegen jeweils eines der Allergene aus der Gruppe 1, 2 und/oder 23 unsere derzeitige Diagnostik ergänzen.

### Insekten

#### Doppelsensibilisierungen bei Insektengiftallergie

#### Nachweis primärer Allergiebereitschaft durch Markerallergene.

Die korrekte Identifikation des allergieauslösenden Insektes und somit Grundlage für die Auswahl des Extraktes zur AIT ist bei der Hymenopteren gift (HG)-Allergie oft erschwert. Dies liegt v. a. an der hohen Anzahl asymptomatischer HG-Sensibilisierungen, der unzuverlässigen Identifikation des Insektes durch den Patienten sowie der Abnahme bis hin zum Verlust der serologischen Sensibilisierung im Laufe der Zeit. Zudem können verschiedene Erkrankungen (z.B. vasovagale Synkope, chronische Urtikaria) in ihrer Symptomatik einer Anaphylaxie ähneln und daher zu Fehldiagnosen führen [9].

Über die Anamnese gilt es, zunächst zu klären, ob tatsächlich anaphylaktische Beschwerden auftraten, denn nur in diesem Falle sollte eine weitere Testung erfolgen [18]. Bei lediglich hypererger Lokalreaktionen ist unbedingt von weiterer Diagnostik abzusehen. Hintergrund dafür sind Studien, die bei bis zu 40 % der erwachsenen Bevölkerung und bis zu 50 % der Kinder klinisch irrelevante Sensibilisierungen gegen Insektengifte zeigten [7, 20, 22].

#### » Nur bei anaphylaktischen Beschwerden sollte eine weitere Testung erfolgen

Weitere Aufgaben der Anamnese betreffen den Schweregrad der Reaktion sowie das allergieauslösende Insekt. Letzteres gestaltet sich jedoch in der Praxis schwierig: Patienten können häufig keine klare Aussagen treffen und wenn doch, sind diese nicht selten falsch [2]. Somit sind jegliche Angaben stets unter Vorbehalt zu betrachten.

**Infobox 1**

**Minilexikon. (Mod. nach [11])**

Allergen (auch Einzelallergen oder Allergenkomponente) – Molekül (Protein, z. B. Majorallergen Bet v 1 der Birkenpollen, selten Kohlenhydratanteil), das eine allergische Immunreaktion auslösen kann

Allergenextrakt – Mischung allergener und nichtallergener Komponenten, die aus der Allergenquelle (z. B. Birkenpollen) extrahiert wurden

Kreuzreaktion – ähnlichkeitsbedingte, immunologische Reaktion mit Molekülstrukturen, die nicht für die ursprüngliche Sensibilisierung verantwortlich waren

Majorallergen – Allergen, das bei ≥ 50 % der betreffenden Allergiker IgE bindet

Markerallergen – Allergen, das nur bei einer bestimmten Spezies auftritt (z. B. nur im Wespengift)

Minorallergen – Allergen, das bei < 50 % der betreffenden Allergiker IgE bindet

Panallergen – ubiquitär oder in vielen Allergenquellen vorkommendes, meist stark konserviertes (evolutionär wenig verändertes) Allergen

Rekombinantes Allergen – häufig in *Escherichia coli* hergestelltes, allergenes Protein ohne die bei nativen Allergenen vorkommenden Modifikationen (z. B. Kohlenhydratseitenketten)

**Tab. 3** Fallbeispiele – Doppelsensibilisierung gegenüber Insektengift

Allergieauslösendes Insekt laut Anamnese	Hauttestung und spezifische IgE-Diagnostik	Empfehlung
Biene	Hauttestung Bienengift (BG) +, Wespengift (WG) + Spez. IgE BG + und WG + sIgE Api m 1 +, weitere Markerallergene negativ	AIT mit BG aufgrund der primären Sensibilisierung gegenüber BG
Wespe	Hauttestung BG +, WG + Spez. IgE BG + und WG + sIgE Ves v 1 und Ves v 5 +, weitere Markerallergene negativ	AIT mit WG aufgrund der primären Sensibilisierung gegenüber WG
Unbekannt	Hauttestung BG +, WG + Spez. IgE BG + und WG + sIgE Ves v 1 +, weitere Markerallergene negativ	AIT mit WG aufgrund der primären Sensibilisierung gegenüber WG
Unbekannt	Hauttestung BG +, WG + Spez. IgE BG + und WG + sIgE Api m 1, Api m 10 und Ves v 1 +, weitere Markerallergene negativ	AIT mit BG und WG aufgrund der primären Doppelsensibilisierung
Wespe	Hauttestung BG +, WG + Spez. IgE BG + und WG + sIgE Api m 10, Ves v 1 und Ves v 5 +, weitere Markerallergene negativ	AIT mit WG bei genuiner Doppelsensibilisierung und Reaktion nach Wespenstich

*IgE* Immunglobulin E, *Spez.* spezifisch, *AIT* Allergenimmuntherapie, *sIgE* spezifische Immunglobulin-E-Antikörper

Anschließend werden Hauttests (Prick- und Intrakutantestung) und eine spezifische IgE-Diagnostik mit Bienen- und Wespengiftextrakten durchgeführt. In klar gelagerten Fällen, wenn beispielsweise die Biene als auslösendes Insekt angegeben wird und die Diagnostik eine Monosensibilisierung gegenüber Bienengift bestätigt, kann ohne weitere Tests die Diagnose Bienengiftallergie gestellt werden und eine AIT mit Bienengift empfohlen werden.

Liefere jedoch Anamnese, Hauttest sowie IgE-Diagnostik mit den Allergenextrakten keine eindeutigen Ergebnisse, ist die molekulare Allergiediagnostik gefragt. Diese ist bei der Insektengiftallergie be-

sonders wertvoll, mittlerweile integraler Bestandteil in der Diagnostik der HG-Allergie und kann insbesondere bei nachgewiesenen Doppelsensibilisierungen gegen Bienen- und Wespengift (in der kutanen oder serologischen Extrakt Diagnostik) einen wesentlichen Beitrag leisten [9]. Doppelsensibilisierungen werden bei bis zu 50 % der auf HG anaphylaktisch reagierenden Patienten beschrieben, in der Regel ist jedoch nur eine der Sensibilisierungen von klinischer Relevanz [16].

Die Kreuzreaktivität zwischen Komponenten von Bienen- und Wespengift basiert einerseits auf der IgE-Reaktivität gegen Kohlenhydratseitenketten („cross-re-

active carbohydrate determinants“ [CCD]) und andererseits auf Strukturhomologien bestimmter Einzelallergene [8]. Das HG enthält über 100 Einzelkomponenten. Bislang konnten 12 allergene Komponenten im Bienengift (Api m 1–12) und 6 im Wespengift (Ves v 1–6) charakterisiert werden, nicht alle stehen jedoch kommerziell für die IgE-Diagnostik zur Verfügung [21]. Einige Bienengiftallergene sind spezifisch für die Biene und finden sich entsprechend nicht im Wespengift, werden also als Markerallergene bezeichnet (Abb. 5, Tab. 1). Durch die Bestimmung dieser Markerallergene kann zwischen einer Primärsensibilisierung gegen nur eine Quelle und einer genuinen („echten“) Doppelsensibilisierung unterschieden werden. Dies hat sehr hohe Relevanz für die Auswahl der AIT; in vielen Fällen kann Klarheit über das allergieauslösende Insekt gewonnen werden und eine (unnötige) Therapie mit beiden Giften vermieden werden.

Die in Tab. 3 aufgeführten Fallbeispiele sollen den Nutzen verdeutlichen.

Durch Bestimmung der Markerallergene im Falle der Doppelsensibilisierung in der Diagnostik lässt sich so ein Großteil der Fälle lösen. Sollten trotz molekularer Allergiediagnostik noch uneindeutige Befunde vorliegen, könnte das Insekt nicht richtig erkannt worden sein, sollten Differenzialdiagnosen zur Anaphylaxie in berücksichtigt und ggf. Basophilenaktivierungstests durchgeführt werden [9]. Die derzeit aktuelle Leitlinie empfiehlt, die AIT nur Patienten anzubieten, bei denen eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegenüber HG nachgewiesen werden kann [18].

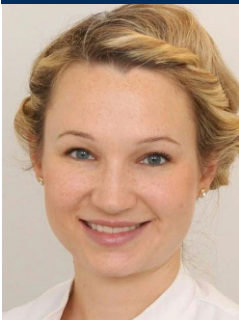
Komplexer ist die Fragestellung, ob die molekulare Allergiediagnostik die Auswahl des optimalen Therapiepräparats erleichtern kann. Die Hersteller sind nicht verpflichtet, die genaue Zusammensetzung und den Gehalt der Einzelallergene in den Therapieextrakten zu bestimmen und anzugeben. Jedoch wurden in den letzten Jahren wiederholt die Inhaltsstoffe von Bienengiftextrakten qualitativ und quantitativ auf Markerallergene, insbesondere Api m 10 überprüft [3, 6]. Zum aktuellen Forschungsstand ist es jedoch nicht möglich, eine klare Empfehlung abzugeben, ob bei einigen Sensibilisierungsmustern bestimmte Therapieprodukte Vorteile gegenüber anderen aufweisen. Wünschens-

wert für die Zukunft wären genauere Herstellerangaben bezüglich der enthaltenen Allergene.

#### Fazit für die Praxis

- Durch die molekulare Allergiediagnostik können primäre Sensibilisierungen von Kreuzreaktionen unterschieden werden.
- Die molekulare Allergiediagnostik mit Pollenallergenen ist bei polysensibilisierten Pollenallergikern und doppelsensibilisierten Insektengiftallergikern wichtiger Bestandteil der Diagnostik vor spezifischer Immuntherapie.
- Bei der Hausstaubmilbenallergie ist der Nutzen der molekularen Allergiediagnostik vermutlich geringer.
- Durch Nachweis primärer Sensibilisierungen gegen Markerallergene wird die Auswahl des Therapieextraktes für die AIT deutlich erleichtert.

#### Korrespondenzadresse



#### Dr. J. Pickert

Allergiezentrum Hessen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Marburg) Baldingerstr., 35043 Marburg, Deutschland pickert@med.uni-marburg.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Kleine-Tebbe erhielt Autoren- und Vortragshonorare, Forschungsunterstützung und Beratungshonorare von Allergen Online, Allergopharma, Allergy Therapeutics, ALK-Abelló, AstraZeneca, Bencard, Dustri-Verlag, Glaxo, HAL Allergy, InfectoPharm, Leti, Lofarma, Novartis, Merck (US), Parexel International, Regeneron, Sanofi, Stallergenes-Greer, Springer International/Medizin, Thermo Fisher und vom Georg Thieme Verlag. J. Pickert erhielt Beraterhonorare und Vortragshonorare von ALK-Abelló sowie Vortragshonorare von Sanofi-Aventis und Novartis.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Significance of molecular diagnostics in allergen immunotherapy. Practical tips for the application in various groups of allergens with exemplary cases

The basis of allergen immunotherapy (AIT) is the diagnosis of the eliciting allergen sources, which is a challenge, especially in the case of multiple sensitizations. Molecular allergy diagnostics can be of special help, since detection of “marker allergens”, usually important major allergens, allows to distinguish between primary sensitization and cross-reactions. Thus, the indication and extract selection for AIT can be facilitated. While molecular diagnosis is particularly useful for double-sensitized hymenoptera venom and polysensitized pollen allergic patients, the benefit is probably lower in case of house dust mite allergy.

#### Keywords

Molecular allergen diagnostics · Recombinant allergens · Molecular diagnostics · Immunoglobulin E · Component resolved diagnostic testing

#### Literatur

1. Asero R, Mistrello G, Amato S (2016) IgE Reactivity to Polcalcins Varies According to Pollen Source. *J Invest Allergol Clin Immunol* 26(6):362–365. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0054>
2. Baker TW, Forester JP, Johnson ML, Stolfi A, Stahl MC (2014) The HIT study: Hymenoptera Identification Test—how accurate are people at identifying stinging insects? *Ann Allergy Asthma Immunol* 113(3):267–270. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.05.029>
3. Blank S, Etzold S, Darsow U, Schiener M, Eberlein B, Russkamp D, Wolf S, Graessel A, Biedermann T, Ollert M, Schmidt-Weber CB (2017) Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. *Hum Vaccin Immunother* 13(10):2482–2489. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1323603>
4. Cadot P, Nelles L, Srahna M, Dilissen E, Ceuppens JL (2006) Cloning and expression of the cyclophilin Bet v 7, and analysis of immunological cross-reactivity among the cyclophilin A family. *Mol Immunol* 43(3):226–235. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2005.02.001>
5. Del Rodríguez Río P, Díaz-Perales A, Sánchez-García S, Escudero C, Ibáñez MD, Méndez-Brea P, Barber D (2018) Profilin, a change in the paradigm. *J Invest Allergol Clin Immunol* 28(1):1–12. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0193>
6. Frick M, Fischer J, Helbling A, Ruëff F, Wieczorek D, Ollert M, Pfützner W, Müller S, Huss-Marp J, Dorn B, Biedermann T, Lidholm J, Ruecker G, Bantleon F, Miede M, Spillner E, Jakob T (2016) Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 138(6):1663–1671.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.024>
7. Golden DBK (1989) Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 262(2):240. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03430020082033>
8. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R (2001) Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 108(6):1045–1052. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.120013>
9. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S (2017) Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int* 26(3):93–105. <https://doi.org/10.1007/s40629-017-0014-2>
10. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O (2005) Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 116(3):608–613. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.004>
11. Kleine-Tebbe J, Jakob T (2015) Molekulare Allergiediagnostik. Springer, Berlin-Heidelberg
12. Kleine-Tebbe J, Ackermann-Simon J, Hanf G (2021) Molekulare Allergiediagnostik mit Pollen-Markerallergenen und -Panallergenen: Fünf Muster bei multiplen Testreaktionen auf Pollenextrakte. *AL* 44(6):450–458
13. Lorenz AR, Lüttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S (2009) The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products—a proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 148(1):1–17. <https://doi.org/10.1159/000151243>
14. Mattsson L, Valcour A, Holmqvist M, Larsson H, Lidholm J (2021) Cyclophilin—A novel cross-reactive determinant in peanut. *Clin Exp Allergy* 51(4):620–622. <https://doi.org/10.1111/cea.13833>
15. Muddaluru V, Valenta R, Vrtala S, Schleder T, Hindley J, Hickey P, Larché M, Tonti E (2021) Comparison of house dust mite sensitization profiles in allergic adults from Canada, Europe, South Africa and USA. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.14749>
16. Müller S, Rafei-Shamsabadi D, Jakob T (2014) Problemfälle der In-vitro-Diagnostik bei Hymenopterengiftallergie. *Hautarzt* 65(9):780–781, 784–90. <https://doi.org/10.1007/s00105-014-2777-4>
17. Nolte H, Plunkett G, Grosch K, Larsen JN, Lund K, Bollen M (2016) Major allergen content consistency of SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablets and relevance across geographic regions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 117(3):298–303. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.07.004>
18. Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Ráwer H-C, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs T, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B (2011) Diagnose und Therapie der Bienen-



# DIAGNOSE SELTEN

Seltene Erkrankungen –  
häufiger als man denkt

- und Wespengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGA) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 20(6):318–339. <https://doi.org/10.1007/BF03362543>
19. Ruiz-García M, Del García Potro M, Fernández-Nieto M, Barber D, Jimeno-Nogales L, Sastre J (2011) Profilin: a relevant aeroallergen? *J Allergy Clin Immunol* 128(2):416–418. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.008>
  20. Schäfer T, Przybilla B (1996) IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 51(6):372–377. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04632.x>
  21. Spillner E, Blank S, Jakob T (2014) Hymenoptera allergens: from venom to “venome”. *Front Immunol* 5:77. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00077>
  22. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Grosse-Strele A, Aberer W (2009) Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol* 148(3):261–264. <https://doi.org/10.1159/000161586>
  23. Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, Thomas WR, Fernández-Caldas E, Kabesch M, Ferrara R, Mari A, Purohit A, Pauli G, Horak F, Keller W, Valent P, Valenta R, Vrtala S (2013) Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol* 190(7):3059–3067. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202288>
  24. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee Allergen Nomenclature. <http://www.allergen.org>. Zugriffen: 16. Mai 2021

## Geschärfter Blick für die Nadel im Heuhaufen

Neuer Podcast „Diagnose selten“

Die Kenntnis und Wahrnehmung für seltene Krankheitsbilder und vorhandene Anlaufstellen erhöhen, das ist das Ziel in unserer Rubrik „Seltene Erkrankungen“ in *Der Internist*. Denn die in Deutschland circa vier Millionen Betroffenen haben oft einen langen Leidensweg hinter sich, bevor eine der mehr als 6000 „Seltenen“ bei ihnen erkannt wird.

Auch im Podcast „Diagnose selten: Seltene Erkrankungen - häufiger als man denkt“ geht es um die Sensibilisierung der Hörer\*innen für die vielfältigen Gesichter seltener Erkrankungen. Expert\*innen und Patient\*innen berichten darin über ihre Erfahrungen. Unter der wissenschaftlichen Leitung unseres Rubrikherausgebers Prof. Dr. Jürgen R. Schäfer, Leiter des Zentrums für unerkannte und seltene Erkrankungen (ZusE) am Universitätsklinikum Marburg, wird der Podcast gemeinsam von Takeda, ASK.Berlin und Springer Medizin produziert.

Erfahren Sie warum Behandelnde auch pflanzliche Fette bei erhöhten Cholesterinwerten nicht außer Acht lassen sollten, was Dr. Eckart von Hirschhausen im Umgang mit den „Seltenen“ für besonders wichtig hält und wie das Projekt ACHSE e.V. als wichtige Anlaufstelle fungiert. Neben den bereits veröffentlichten Folgen erwarten Sie in den nächsten Monaten weitere spannende Themen.

**Schärfen auch Sie Ihren Blick für dieses wichtige Thema und hören Sie gleich rein!**



<https://diagnose-selten.podigee.io>