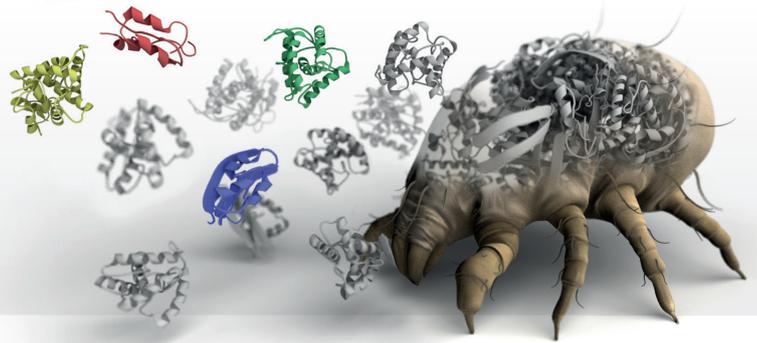


Hausstaubmilben-Allergie: Diagnostik mit **Der p 23**



Hausstaubmilben-Allergie

Hausstaubmilben sind eine der Hauptursachen für Atemwegsallergien und eine Milbenexposition ist ein wesentlicher Auslöser für Asthmaexazerbationen.¹ Die Behandlung von milbeninduzierter Rhinitis und Asthma umfasst Medikation, Allergenmeidung und in bestimmten Fällen eine spezifische Immuntherapie (SIT).

Symptome auf eine Milbenexposition in der klinischen Vorgeschichte des Patienten sowie der Nachweis von milbenspezifischem IgE bilden die Grundlage einer Milben-Allergiediagnose. Extraktbasierte Tests sind in der Regel der erste Schritt, um eine Milbensensibilisierung nachzuweisen. Wird für einen Patienten eine spezifische Immuntherapie mit Milbenextrakt in Erwägung gezogen, sollten die sensibilisierenden Allergene auf molekularer Ebene identifiziert werden, um eine optimale SIT auswählen zu können.¹⁻³

Dermatophagoides pteronyssinus und *Dermatophagoides farinae* sind die am weitesten verbreiteten Milbenarten in der gemäßigten Klimazone. Beide enthalten zwei Majorallergene – Proteine der Gruppe 1 und der Gruppe 2 aus Milbenkot bzw. Milbenkörpern. Mit Testung der beiden Komponenten Der p 1 und Der p 2 können, wie Studien aus Europa, Nordamerika und Japan zeigen, 63–97 % der Patienten erfasst werden, die gegen *D. pteronyssinus*-Extrakt sensibilisiert sind.⁴ Werden bei der diagnostischen Abklärung also nur Allergene der Gruppe 1 oder der Gruppe 2 getestet, könnte folglich eine signifikante Anzahl an Patienten mit Milben-Sensibilisierung unentdeckt bleiben.

Der p 23 – ein potentes Majorallergen

Bis heute sind neben Der p 1 und Der p 2 aus *D. pteronyssinus* zwanzig Allergene in der WHO/IUIS Datenbank registriert (<http://www.allergen.org>). Darunter scheint Der p 23 von besonders hoher klinischer Relevanz zu sein, wie aktuelle Studien zeigen. Das allergene Protein kommt, wie auch Der p 1, auf der Oberfläche von Milbenkotpartikeln vor, die die wichtigsten Aeroallergene der Milben sind. Der p 2 findet man hingegen vorwiegend in Milbenkörpern.³ Bis zu 74 % der *D. pteronyssinus*-

allergischen Patienten sind gegen Der p 23 sensibilisiert, was auch annähernd der Häufigkeit der Sensibilisierungen gegen Der p 1 und Der p 2 entspricht.^{2,5} Obwohl bei Milbenallergikern die spezifische IgE-Konzentration gegen Der p 23 im Schnitt fünfmal geringer ist als gegen Der p 1 und Der p 2, scheint Der p 23 bei der Aktivierung von Mastzellen zehnfach potenter zu sein als Der p 1.^{5,6} Damit stellt sich Der p 23 als hochallergener und häufiger Auslöser von Sensibilisierungen (Majorallergen) gegen Hausstaubmilben dar. Dies stärkt die Vermutung, dass das Allergen eine wichtige Rolle für die Immunantwort spielt.

Potenzielle Kreuzreaktivität

Die Aminosäuren-Sequenzidentität von Der p 23 und Der f 23, dem korrespondierenden Homolog aus *D. farinae*, beträgt 87 %. Die Strukturanalyse von Der p 23 und anschließende Strukturmodellierung von Der f 23 weisen auf eine hohe Kreuzreaktivität zwischen den beiden Proteinen hin, auch wenn der Beweis noch aussteht.⁶

Der p 23 als Marker für milbeninduzierte respiratorische Erkrankungen/Asthma

Die Milben-Allergie ist ein Hauptrisikofaktor für Asthma und eine frühe Milbensensibilisierung hat erhebliche Auswirkungen auf die Lungenfunktion.⁷ Der Schweregrad von Asthma korreliert sowohl mit der Anzahl der Sensibilisierungen als auch mit den sIgE-Konzentrationen.^{8,9}

Auch auf molekularer Ebene korreliert die Anzahl der komponentenspezifischen Sensibilisierungen mit der Schwere der Erkrankung. Sensibilisierungen treten schon Jahre vor der Krankheitsentwicklung auf, wie am Beispiel von Kindern mit Gräser-Allergien gezeigt wurde.¹⁰ Ähnliche Ergebnisse für den Zusammenhang von Milben-Sensibilisierung und allergischer Atemwegserkrankung zeigte die MAS-Kohorte: Hier stieg die Anzahl der spezifischen Sensibilisierungen gegen Milbenallergenkomponenten parallel zur Schwere der Erkrankung. Außerdem erwies sich die Sensibilisierung gegen Der p 1 oder Der p 23 bereits vor dem sechsten Lebensjahr als Indikator für Asthma im Schulalter.¹¹

Kinder mit Milben-Allergie und Asthma sind gegen mehr Milbenallergenkomponenten sensibilisiert als pädiatrische Milbenallergiker ohne Asthma. Auch die IgE-Spiegel gegen Der p 1, Der p 2 und Der p 23 sind bei asthmatischen Kindern höher als bei nicht-asthmatischen.¹²

Insgesamt zeigen die vorliegenden Studien, dass sIgE gegen Der p 23 wichtige Informationen über das Fortschreiten der Erkrankung liefern kann und sich als Marker für die Schwere von Asthma bei Hausstaubmilben-Allergie eignet.

Relevanz von Der p 23 für die SIT

Die Sensibilisierungsraten für *D. pteronyssinus* variieren je nach Region, doch haben im Schnitt über 10% der milbensensibilisierten Erwachsenen und Kinder kein sIgE gegen Der p 1 oder Der p 2. Ungefähr die Hälfte dieser Patienten ist wohl gegen Der p 23 sensibilisiert, wie Studien schließen lassen, in denen Patienten auf mehrere andere Milbenallergene negativ getestet wurden. Insgesamt deuten die vorliegenden Studien darauf hin, dass 4–6% der Milbenallergiker gegen Der p 23 monosensibilisiert sind.¹²⁻¹⁵

Es ist wichtig, vor der Auswahl der SIT das individuelle Sensibilisierungsprofil des Patienten zu erfassen, da der relative Gehalt von Der p 1 und Der p 2 in therapeutischen Milbenextrakten stark variieren kann.^{1,2,16-18} Jüngst wurde eine standardisierte Milbentablette für die sublinguale Immuntherapie mit einem nahezu gleichen Verhältnis von Der p 1 und Der p 2 eingeführt.^{4,19} Da jedoch der Behandlungserfolg davon abhängt, ob das IgE-Profil des Patienten mit dem Allergengehalt des therapeutischen Extrakts korreliert, ist bei größerer Abweichung oder Extrakten ohne Anteil der relevanten Komponenten nur ein geringer Erfolg zu erwarten.

Der p 23 kommt in Milbenkot und Milbenkörpern nur in geringer Menge vor und könnte auch in therapeutischen Extrakten unterrepräsentiert oder gar nicht vorhanden sein.⁵ Infolgedessen besteht bei Patienten mit Monosensibilisierung oder deutlicher Sensibilisierung gegen Der p 23 die Gefahr, dass die SIT-Behandlung weniger erfolgreich verläuft als bei Patienten mit überwiegender Sensibilisierung gegen Der p 1/Der p 2.

Abschließend betrachtet können mit der zusätzlichen Testung von Der p 23 neben Der p 1 oder Der p 2 bis zu 5% mehr Patienten mit Sensibilisierung auf Milbenextrakt erfasst werden. Außerdem

können Patienten mit einer deutlichen oder sogar überwiegender Sensibilisierung gegen Der p 23 identifiziert werden, sodass eine fundiertere Einschätzung der Erfolgchancen einer SIT getroffen und/oder der geeignete Extrakt ausgewählt werden kann.

ImmunoCAP Milben-Allergenkomponenten

Spezifische Marker:	Kreuzreaktiver Marker:
Der p 1 (d202)	Der p 10 (d205; Tropomyosin)
Der p 2 (d203)	
Der p 23 (d209)	

Referenzen

- Calderon MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, et al. *House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies*. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2015;3(6):843-55.
- Becker S, Schleieder T, Kramer MF, Haack M, Vrtala S, Resch Y, et al. *Real-Life Study for the Diagnosis of House Dust Mite Allergy - The Value of Recombinant Allergen-Based IgE Serology*. Int Arch Allergy Immunol. 2016;170(2):132-7.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *EAACI Molecular Allergy User's Guide. Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27 Suppl 23:1-250.
- Nolte H, Plunkett G, Grosch K, Larsen JN, Lund K, Bollen M. *Major allergen content consistency of SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablets and relevance across geographic regions*. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2016;117(3):298-303.
- Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, et al. *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. 2013;190(7):3059-67.
- Mueller GA, Randall TA, Glesner J, Pedersen LC, Perera L, Edwards LL, et al. *Serological, genomic and structural analyses of the major mite allergen Der p 23*. Clin Exp Allergy. 2016;46(2):365-76.
- Ills S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study*. Lancet (London, England). 2006;368(9537):763-70.
- Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. *IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children*. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;116(4):744-9.
- Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TA, Hunt JF, Erdman DD, Carper H, et al. *High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus*. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;129(6):1499-505 e5.
- Hatzler L, Panetta V, Ills S, Hofmaier S, Rohrbach A, Hakimeh D, et al. *Parental hay fever reinforces IgE to pollen as pre-clinical biomarker of hay fever in childhood*. Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2014;25(4):366-73.
- Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. *Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life*. The Journal of allergy and clinical immunology. 2016.
- Resch Y, Michel S, Kabesch M, Lupinek C, Valenta R, Vrtala S. *Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children*. The Journal of allergy and clinical immunology. 2015;136(4):1083-91.
- Batard T, Baron-Bodo V, Martelet A, Le Mignon M, Lemoine P, Jain K, et al. *Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients: implications for allergen immunotherapy*. Allergy. 2016;71(2):220-9.
- Soth WT, Le Mignon M, Suratannon N, Satitsuksanoa P, Chatchatee P, Wongpiyaboron J, et al. *The House Dust Mite Major Allergen Der p 23 Displays O-Glycan-Independent IgE Reactivities but No Chitin-Binding Activity*. Int Arch Allergy Immunol. 2015;168(3):150-60.
- Thomas WR. *House Dust Mite Allergens: New Discoveries and Relevance to the Allergic Patient*. Current allergy and asthma reports. 2016;16(9):69.
- Brunetto B, Tinghino R, Braschi MC, Antonicelli L, Pini C, Iacovacci P. *Characterization and comparison of commercially available mite extracts for in vivo diagnosis*. Allergy. 2010;65(2):184-90.
- Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R, et al. *Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial Dermatophagoides pteronyssinus extracts*. Int Arch Allergy Immunol. 2012;159(3):253-62.
- Moreno Benitez F, Espinazo Romeu M, Letran Camacho A, Mas S, Garcia-Cozar FJ, Tabar AI. *Variation in allergen content in sublingual allergen immunotherapy with house dust mites*. Allergy. 2015;70(11):1413-20.
- Henmar H, Frisenette SM, Grosch K, Nielsen K, Smith G, Sonderkaer S, et al. *Fractionation of Source Materials Leads to a High Reproducibility of the SQ House Dust Mite SLIT-Tablets*. Int Arch Allergy Immunol. 2016;169(1):23-32.

thermoscientific.com/phadia/de

© 2017 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Warenzeichen sind das Eigentum von Thermo Fisher Scientific und seiner Tochtergesellschaften, falls nicht anders angegeben. Rechtmäßiger Hersteller: Phadia AB, Uppsala, Schweden

Phadia GmbH, Munzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 805 0, Fax +49 761 47 805 338

Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH, Dresdner Str. 89, A-1200 Wien, Tel. +43 1 270 20 20, Fax +43 1 270 20 20 20

Phadia AG, Senneweidstr. 46, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 40 50, Fax +41 43 343 40 51

84210269 5/2017



ThermoFisher
SCIENTIFIC