

Komponenten-basierte Diagnostik der Haustierallergie



Einleitung

Haustiere können wichtige Allergenquellen sein. Die Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Schuppen verschiedener Tiere scheint weltweit zuzunehmen. Mehrere Säugetierallergene von verschiedenen Spezies und aus unterschiedlichen Proteinfamilien wurden charakterisiert, und einige davon sind für die Komponenten-basierte Diagnostik (component-resolved diagnostic, CRD) verfügbar. In diesem Review wird das Potenzial der CRD in der Feinabstimmung des diagnostischen Weges zwischen traditionellen extraktbasierten Methoden und vor der Immuntherapie diskutiert. Abschließend wird der Nutzen der CRD dargestellt, insbesondere als Marker bzw. Prädiktor für ein erhöhtes Asthma-Risiko und den Schweregrad des Asthmas.

Hintergrund

Domestizierte Felltiere gehören zu den häufigsten Quellen von Inhalationsallergenen. Sie können zu Sensibilisierungen und respiratorischen allergischen Erkrankungen führen. Der Schweregrad von Symptomen bei Haustierallergien kann von Unbehagen in Form von Rhinitis oder Konjunktivitis bis hin zu potenziell lebensbedrohlichen asthmatischen Episoden führen.¹

Eine internationale Umfrage mit mehr als 27.000 Teilnehmern ergab, dass 57 % der Bevölkerung zumindest ein Haustier zu Hause haben, am häufigsten Hunde (33 %) und Katzen (23 %), siehe Abb. 1.² Allergien gegen Katzen und Hunde werden als Hauptrisiko für die Entwicklung von Asthma und Rhinitis angesehen und sind assoziiert mit schwerem Asthma in der Kindheit assoziiert.³

Eine Studie unter fast 13.000 deutschen Kindern zeigte eine Sensibilisierungsrate von 12,6 % gegen Tierschuppen. Die Prävalenz steigerte sich mit zunehmenden Alter von 5,7 % bei 3–6-Jährigen auf 11,5 % bei 7–10-Jährigen und erreichte 17,2 % bei 14–17-Jährigen.⁴ Eine schwedische Geburtskohortenstudie mit über 4.000 Kindern zeigte eine ähnliche Steigerung gegen Pferd, Katze und Hund vom 4. bis 16. Lebensjahr, mit Sensibilisierungsraten von 10,6 %, 19,0 % sowie 22,6 %.^{5,6}

Gesteigerte Prävalenz der Sensibilisierung gegen verbreitete Inhalationsallergene, inklusive Katze und Hund, wurde auch bei Erwachsenen beobachtet,⁷ obwohl die Raten niedriger und die Anzahl von Monosensibilisierungen verglichen mit Kindern höher sind.⁸ In Brasilien sind zwischen 2004 und 2016 Sensibilisierungen gegen Felltiere, insbesondere Hunde, unter allergischen Kindern und Erwachsenen dramatisch angestiegen. Diese Entwicklung dürfte einen stark vermehrten Aufenthalt im Innenbereich reflektieren.⁹

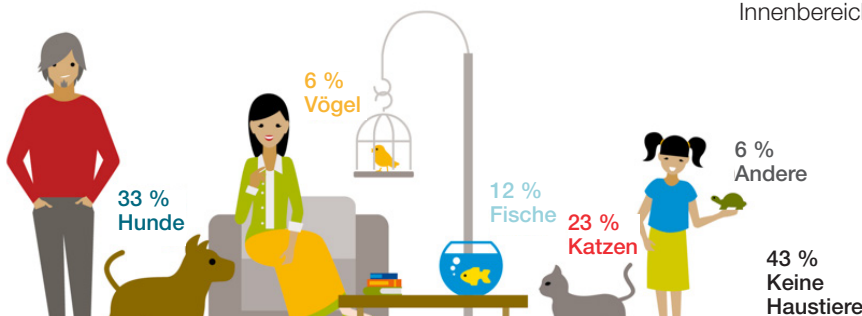


Abbildung 1. Prozentsätze der Personen, die Haustiere halten (Umfrage unter > 27.000 Internetusern in 22 Ländern)²

Ein solcher Anstieg ist besorgniserregend, da Sensibilisierungen gegen Hunde und Katzen als Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma und Rhinitis gelten. Dies wurde in einer Studie gezeigt, in der Sensibilisierungen gegen Schlüsselkomponenten von Haustieren bei Kleinkindern vor der Entwicklung respiratorischer Symptome festgestellt wurden.¹⁰

Geografische Unterschiede in der Prävalenz von allergischen Sensibilisierungen gegen Felltiere werden kulturellen Unterschieden, Umweltfaktoren und der Anzahl von Haustieren zugeordnet.^{11, 12} Eine internationale, multizentrische Studie an Erwachsenen zeigte (via Haut-Prick-Test) eine Sensibilisierungsrate gegen Katzen von 8,8 % (im Bereich von 1,2–22,4 %)¹³, die Sensibilisierungsrate gegen Hunde war unter erwachsenen koreanischen Testpersonen 20,4 %¹⁴. Etwa 26 % der erwachsenen Europäer, welche aufgrund des Verdachts auf eine inhalative Allergie in einer Klinik vorstellig wurden, waren gegen Katzen sensibilisiert, 27 % gegen Hunde. Dies ging aus einer anderen großen, patientenbasierten Studie mittels Haut-Prick-Testung gegen Aeroallergene hervor (Global Asthma and Allergy European Network [GAL2EN]).^{12, 15}

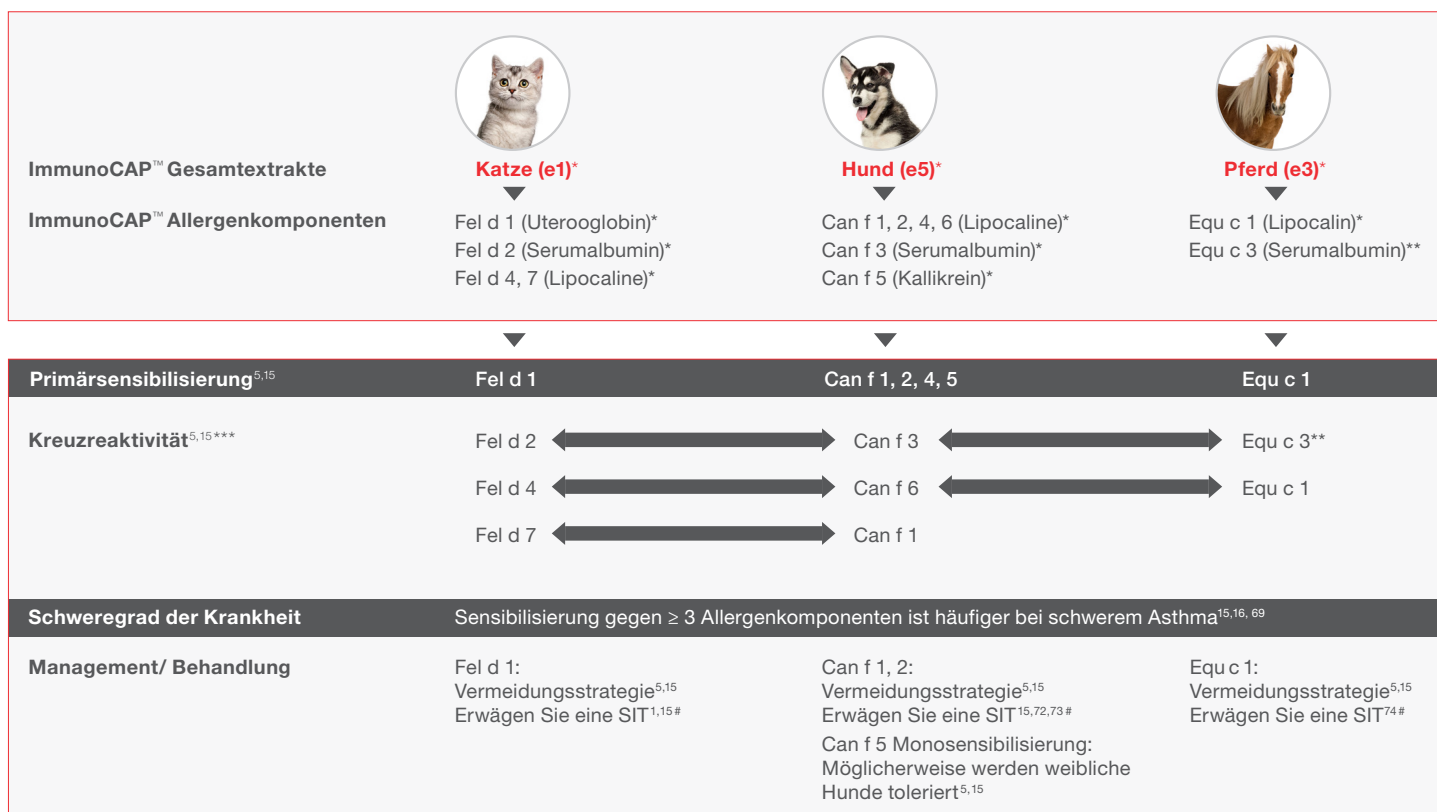
Mehrere Haustierallergenkomponenten, die meisten davon als rekombinante Proteine produziert, sind nun für die komponenten-basierte Diagnostik (CRD) erhältlich. Diese ermöglichen eine verbesserte diagnostische Aussage (Abb. 2), speziell bei Patienten mit Polysensibilisierungen und/oder schwerem Asthma.^{16, 17}

Allergene und Sensibilisierungstypen

Allergiediagnostik wird durch den Nachweis allergenspezifischer IgE (sIgE) Antikörper unterstützt, für die entweder Extrakte der Tierschuppen oder individuelle allergene Proteine verwendet werden. Die Anwendung von CRD bietet die Möglichkeit, sIgE-Reaktionen gegen spezifische Moleküle zu identifizieren, welche entweder Spezies-spezifische oder kreuzreaktive Sensibilisierungen repräsentieren.^{18, 19}

Allergene von Haustieren sind überwiegend in deren Fell, Speichel oder Urin zu finden und verbreiten sich in der Umgebung hauptsächlich durch das Haaren.¹⁷ Eine Studie zeigte, dass in allen von 831 untersuchten Haushalten in den USA Hundeallergene und in den meisten auch Katzenallergene gefunden wurden, sogar wenn diese nie eines der Tiere im Haus hatten.²⁰

Abbildung 2.
Empfohlenes Testprofil: Verdacht auf Haustierallergie



* Vollständige Produktnamen finden Sie auf Seite 7

** Verfügbar auf ImmunoCAP™ ISAC sIgE 112

*** Wenn sIgE gegen zwei oder mehr kreuzreaktive Komponenten detektiert werden, weist der höchste sIgE-Spiegel auf die primär sensibilisierende Quelle hin.

Spezifische Immuntherapie

Die Weltgesundheitsorganisation/Internationale Union der Immunologischen Gesellschaften (WHO/IUIS) listet 36 Allergene von Säugetieren auf (ohne Milchallergene, siehe Tab. 1, auch verfügbar auf www.allergen.org). Die wichtigsten Inhalationsallergene von Säugetieren können in folgende Proteinfamilien eingeteilt werden: Lipocaline, Uteroglobine, Serumalbumine, Kallikreine und Latherine.^{17, 21}

Lipocaline

Die wichtigste Gruppe von respiratorischen Säugetierallergenen sind die Lipocaline. Diese Allergene werden in sekretorischen Drüsen produziert und sind auf der Haut, in Urin, Speichel, Schweiß und Talg zu finden. Mindestens ein Allergen der Lipocalin-Proteinfamilie konnte in jeder relevanten Spezies identifiziert werden, wie z. B. die Hauptallergene Can f 1 im Hund und Equ c 2 im Pferd (siehe Tab 2.).²²

IgE-Reaktivität gegen das Katzen Lipocalin Fel d 4 wurde in bis zu 63 % der katzenallergischen Probanden beobachtet.²³ Außerdem sind bei Kindern mit Katzenallergie hohe IgE-Antikörpertiter gegen Fel d 4 mit atopischer Dermatitis (AD) assoziiert.²⁴ IgE-Reaktivität gegen Fel d 7 zeigen hingegen 38 % der Katzenallergiker.²⁵ Fel d 7 hat 62 % Aminosäuresequenz-Homologie mit Can f 1.²²

Von Patienten mit Hundeallergie haben 50–90 % Antikörper gegen Can f 1, 20–33 % gegen Can f 2^{3, 26, 27} und 35 % gegen Can f 4.²⁸ Seren von 56 %^{18/32} der Kinder mit Hundeallergie reagieren auf Can f 6.²⁹

Zwei Pferde-Lipocaline, Equ c 1 und Equ c 2, sind beschrieben. Bis zu 76 % der Patienten mit Pferdeallergie reagieren gegen Equ c 1.³⁰ Eine Sensibilisierung gegen Equ c 1 ist mit schwerem Asthma in der Kindheit assoziiert.¹⁶ In einer Kohorte mit 85 gegen Pferd allergischen Patienten waren 53 (62 %) mit IgE-Werten ≥ 0.1 kUA/L gegen Equ c 2 sensibilisiert.³¹

Lipocaline stellen eine diverse Proteinfamilie mit spezifischen Mustern an Kreuzreaktivitäten zwischen den einzelnen Vertretern dar. So zum Beispiel zwischen Can f 6, Fel d 4 und Equ c 1³²⁻³⁴, Mus m 1³⁰ und Rat n 1³⁵, Equ c 1, Fel d 7 und Can f 1³⁶. Die Lipocalin-Allergene Equ c 1, Fel d 4, Can f 6, Cav p 6, Ory c 4, Rat n 1 und Mus m 1 zeigen eine Sequenzhomologie von 47–69 % (Abb. 3a).⁵

Uteroglobine

Zwei Säugetierallergene wurden bisher als Mitglieder der Familie der Uteroglobine identifiziert und zwar Fel d 1 der Katze und Ory c 3 des Hasen.³² Die Sequenzhomologie zwischen beiden Allergenen ist sehr niedrig und es wurde keine IgE-Kreuzreaktivität beobachtet.³⁷ Fel d 1 wird hauptsächlich in den Talg- und Speicheldrüsen produziert und wird beim Putzen auf das Fell übertragen.³⁸

Fel d 1 ist das wichtigste Katzenallergen. Bei bis zu 90 % der gegen Katze sensibilisierten Personen wurde IgE-Reaktivität gegen Fel d 1 gezeigt, es ist verantwortlich für bis zu 90 % der IgE-Reaktivitäten gegen Katzenschuppen.¹

Serumalbumine

Laut der WHO/IUIS Allergen Nomenklatur Datenbank wurden sieben Säugetierallergene als Serumalbumine identifiziert, inklusive Bos d 6 (Hausrind), Can f 3 (Hund), Cav p 4 (Meerschweinchen), Equ c 3 (Pferd), Fel d 2 (Katze), and Sus s 1 (Hausschwein).

Serumalbumine sind häufig vorkommende Proteine, die im Blut, in Schuppen, Milch und anderen Sekreten gefunden werden. Sie werden allgemein als Nebenallergene angesehen. Allerdings wurden hohe IgE-Titer gegen Fel d 2 in Kindern mit Katzenallergie mit atopischer Dermatitis assoziiert.²⁴ Serumalbumine sind relevant, weil sie aufgrund ihrer hohen Sequenzhomologie (bis zu 82 %) auch für Kreuzreaktivitäten zwischen Tierarten verantwortlich sind²¹, zum Beispiel zwischen Katze und Schwein (Abb. 3b). In einer Gruppe von 39 hochsensibilisierten Katzenallergikern konnte bei 23 % sIgE gegen Fel d 2 (Katze), und bei > 50 % sIgE gegen Sus s 1 (Schwein) nachgewiesen werden.³⁹

Monosensibilisierungen gegen Serumalbumine sind selten. In den meisten Fällen kommt es zu einer Sensibilisierung in Kombination mit sIgE gegen die entsprechenden Hauptallergene.³² Serumalbumine spielen möglicherweise, in Assoziation mit Lipocalinen, eine wichtige Rolle als kreuzreagierende Allergene bei Personen, die gegen Schuppen mehrerer Tierspezies sensibilisiert sind.⁴⁰ Tatsächlich haben Kinder mit persistierender Milchallergie und Rinder-Serumalbumin-Sensibilisierung aufgrund dieser Kreuzreaktivität ein erhöhtes Risiko, eine Allergie gegen Tierschuppen mit rhinokonjunktivaler und asthmatischer Symptomatik zu entwickeln.⁴¹

Kallikrein

Can f 5 ist bis dato das einzige identifizierte Allergen der Kallikrein Proteinfamilie. Das Protein wurde aus dem Urin eines männlichen Hundes isoliert und in Hautschuppen von Hunden nachgewiesen.⁴² Von Patienten, die unter einer Hundeallergie leiden zeigten 31–70 % IgE-Reaktivität gegen Can f 5, 19–42 % dieser Patienten waren gegen Can f 5 monosensibilisiert.⁴²⁻⁴⁶ Can f 5-sIgE wurde auch als die häufigste Sensibilisierung gegen eine Hundekomponente in einer erwachsenen schwedischen Population beschrieben.⁸

Die Aminosäuresequenz von Can f 5 zeigt keine signifikanten Ähnlichkeiten zu anderen tierischen Hautschuppen- oder Urinallergenen.¹⁷ Dementsprechend könnte eine Monosensibilisierung gegen Can f 5 ein hochspezifischer Marker für eine Allergie gegen männliche Hunde sein.⁴⁷

Abbildung 3.
Übereinstimmung der Aminosäuresequenzen (adaptiert von⁹)

A. Lipocaline

	Bos d 23k	Bos d 2	Mus m 1	Equ c 2	Equ c 1	Fel d 7	Fel d 4	Can f 6	Can f 4	Can f 2	Can f 1
Can f 1	22	26	21	23	28	63	26	26	24	24	100
Can f 2	24	20	26	26	26	23	25	24	26	100	
Can f 4	37	32	28	35	29	23	27	26	100		
Can f 6	28	27	47	30	57	24	69	100			
Fel d 4	28	31	50	31	68	20	100				
Fel d 7	21	23	21	23	26	100					
Equ c 1	28	33	47	34	100						
Equ c 2	46	32	28	100							
Mus m 1	27	30	100								
Bos d 2	33	100									
Bos d 23k	100										

B. Serumalbumine

	Sus s 1	HSA	Fel d 2	Equ c 3	Cav p 4	Can f 3	Bos d 6
Bos d 6	79	76	78	74	70	76	100
Can f 3	78	80	87	76	73	100	
Cav p 4	72	72	76	72	100		
Equ c 3	76	76	78	100			
Fel d 2	79	82	100				
HSA (humanes Serumalbumin)	75	100					
Sus s 1	100						

Interessanterweise kreuzreagiert Can f 5 mit dem Prostata-spezifischen Antigen des humanen Seminalplasma (HSP), wie mehrere Publikationen weltweit nahelegen.⁴⁸⁻⁵⁰ In einer Studie mit gegen Can f 5 sensibilisierten Frauen wurde gezeigt, dass 8 von 27 Patientinnen allergische Symptome gegen HSP während des Geschlechtsverkehrs entwickelten.⁵¹

Latherine

Zwei Allergene gehören zur Proteinfamilie der Latherine, und zwar Equ c 4 und Fel d 8. Equ c 4 ist ein häufiges Protein, welches im Schweiß, Speichel und den Schuppen von Pferden zu finden ist.⁵² IgE-Reaktivität gegen Equ c 1 wurde in 77 % (17 von 22) der Seren von gegen Pferd sensibilisierten Personen dokumentiert.⁵³

Fel d 8 wurde aus Speicheldrüsen von Katzen charakterisiert. Mit einer IgE-Bindfrequenz von 19 % unter Katzenallergikern wird es allerdings nicht als Hauptallergen angesehen.²⁵

Klinischer Nutzen der Komponenten-basierten Diagnostik

Komponenten-basierte IgE-Testung kann besser zwischen primärer Sensibilisierung und Kreuzreaktivität unterscheiden als Testung mit Gesamtallergenextrakten.⁵ Die Möglichkeit, einzelne Komponenten als Ersatz für Gesamtextrakte in der täglichen Praxis zu verwenden, wird viel diskutiert.^{54, 55} Die Gesamtextrakte werden aber nach wie vor allgemein als notwendiger erster Testschritt angesehen um sicherzustellen, dass auch die Patienten identifiziert werden, die gegen Komponenten sensibilisiert sind, die nicht für die CRD verfügbar sind.

Tabelle 1.
Haustierallergenkomponenten (www.allergen.org)

Tier	Allergenkomponente	Proteinart
Hausrind	Bos d 2	Lipocalin
	Bos d 3	S100 Kalzium-bindendes Protein A7
Hund	Can f 1*	Lipocalin
	Can f 2*	Lipocalin
	Can f 3	Serumalbumin
	Can f 4*	Lipocalin
	Can f 5*	Argininesterase, Prostata-Kallikrein
	Can f 6*	Lipocalin
	Can f 7	Epididymales sekretorisches Protein E1 oder Niemann Pick Typ C2 Protein
Meerschweinchen	Cav p 1	Lipocalin
	Cav p 2	Lipocalin
	Cav p 3	Lipocalin
	Cav p 4	Serumalbumin
	Cav p 6	Lipocalin
	Esel	Equ a 6
Pferd	Equ c 1*	Lipocalin
	Equ c 2	Lipocalin
	Equ c 3*	Serumalbumin
	Equ c 4	Latherin
	Equ c 6	Lysozym
Katze	Fel d 1*	Secretoglobulin (Uteroglobulin, Kette 1)
	Fel d 2*	Serumalbumin
	Fel d 3	Cystatin
	Fel d 4*	Lipocalin
	Fel d 5w	Immunoglobulin A
	Fel d 6w	Immunoglobulin M
	Fel d 7*	Lipocalin (Von Ebner Drüsenprotein)
	Fel d 8	Latherin-ähnliches Protein
Goldenhamster	Mes a 1	Lipocalin
Maus	Mus m 1*	Lipocalin/ Harn-Prealbumin
Hase	Ory c 1	Lipocalin
	Ory c 3	Secretoglobulin (Lipophilin)
	Ory c 4	Lipocalin
Zwerghamster	Phod s 1	Lipocalin
Ratte	Rat n 1	Alpha-2u-globulin/ Lipocalin
Hausschwein	Sus s 1	Serumalbumin

* Für die Diagnostik momentan verfügbare Säugetier-Allergenkomponenten

Die Verfügbarkeit von Allergenkomponenten für die Diagnostik führte zu neuen epidemiologischen Studien, in welchen die Prävalenz und klinische Relevanz von sIgE gegen einzelne Allergene untersucht wird. Dementsprechend kann CRD hilfreich für die Detektion von atypischen Sensibilisierungsprofilen sein, die relevante Nebenallergene enthalten. Durch die Erstellung patientenspezifischer IgE-Profile können prädiktive Risikomarker beschrieben werden, die auch zur Entwicklung von neuen Strategien für die Therapie geeignet sind.^{1, 32} Wenn die Anamnese und weitere Untersuchungen nicht schlüssig sind, kann die CRD zusätzliche, wertvolle klinische Informationen in die Diagnostik einfließen lassen (Abb. 2).⁵⁶

Verbesserte klinische Sensitivität und Spezifität

Komponenten-basierte Diagnostik kann sich als nützlich für eine erhöhte klinische Sensitivität erweisen, wenn das relevante Allergen in den natürlichen Allergenextrakten kaum enthalten ist (zum Beispiel PR-10 Allergene in manchen pflanzlichen Nahrungsmitteln wie Früchten und Nüssen). Eine überlegene klinische Spezifität der CRD gegenüber der Gesamtextrakttestung wurde auch für verschiedene Allergien gegen Nahrungsmittel wie Erdnuss⁵⁷, Haselnuss^{58, 59} und Cashew^{60, 61} demonstriert.

Marker für erhöhtes Asthmarisiko und Schwere der Erkrankung

Komponenten-basierte Diagnostik kann Marker für ein erhöhtes Asthmarisiko bereitstellen, z. B. wurden bei asthmatischen Kindern mit einer Katzenallergie höhere Fel d 1-spezifische IgE-Titer gemessen als bei Kindern, die nur Rhinitis aufwiesen.⁶² Eine Studie mit 696 schwedischen, gegen Katzen allergischen Kindern zeigte, dass Asthmasymptome nach Kontakt mit Katzen signifikant mit sIgE gegen Fel d 1 und Fel d 4 assoziiert waren.⁴⁵ Die Mehrheit von gegen Hunde sensibilisierten Kindern zeigte IgE gegen mehr als eine Hundekomponente. Co-Sensibilisierung gegen Can f 5, Can f 1 und Can f 2 war mit dem größten Risiko für Asthma assoziiert.⁴⁵ Diese Studie bestätigte auch, dass Asthma mit höheren Werten für Komponenten-Sensibilisierungen assoziiert ist. Das Fortschreiten von allergischen Sensibilisierungen über die Zeit führte dazu, dass eine höhere Anzahl von Komponenten der zugrundeliegenden Allergenquelle durch IgE erkannt wurde.

Dies ist die Basis für das Konzept des "Molecular Spreading", in welchem die Anzahl von Sensibilisierungen gegen Komponenten der gleichen Allergenquelle mit dem Schweregrad der Krankheit korreliert.⁶³ Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, dass pädiatrische, asthmatische Patienten mit IgE gegen das Serumalbumin Fel d 2 sowie gegen die Lipocaline Fel d 4 und Fel d 7 eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine persistierende

Typ-2-Entzündung haben.⁶⁴ Die Analyse einer Geburtskohorte mit 269 Kindern zeigte, dass Asthma signifikant mit Sensibilisierungen gegen Vertreter der Lipocalin Proteinfamilie assoziiert war.⁶⁵

Der Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegen spezifische Allergene und der Erkrankung wurde von Simpson et al. untersucht. Sie konnten Muster von Reaktivitäten gegen Komponentengruppen identifizieren und untersuchten mögliche Assoziationen mit Asthma bei Kindern. Eine Gruppe, die Sensibilisierungen gegen 27 Komponenten von Pflanzen, Tieren und Schimmelpilzen aus 12 unterschiedlichen Proteinfamilien zeigte, war am stärksten mit Asthma und einer verringerten Lungenfunktion assoziiert (niedrigeres FEV1, $p < 0,001$).⁶⁶ Ähnliche Resultate wurden in darauf aufbauenden Studien gefunden.^{67, 68} Außerdem konnten Polysensibilisierungen gegen drei oder mehr tierische Komponenten (Lipocaline, Kallikrein und Uteroglobine) mit schwerem Asthma, vermehrter bronchialer Entzündung sowie einem Trend zu häufigeren oralen Behandlungen mit Kortikosteroiden assoziiert werden.⁶⁹ Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich auch bei gegen Hund sensibilisierten Kindern gezeigt.⁵⁶

Der Vergleich von Kindern mit schwerem gegenüber kontrolliertem Asthma zeigte bei Kindern mit schwerem Asthma höhere IgE-Titer gegen Katzen-, Hunde- und Pferdskomponenten.¹⁶ Die Verwendung von Komponenten als Prädiktoren der Schwere der Erkrankung im Vergleich zu Gesamtextrakten wurde von Asarnoj et al. in einer longitudinalen, populationsbasierten Querschnittsstudie validiert. Sensibilisierungen gegen Fel d 1 und Can f 1 im Alter von vier Jahren und Polysensibilisierungen gegen Katzen- oder Hundeallergene ließen eine entsprechende Allergie mit 16 Jahren besser vorhersagen als IgE gegen Katzen- oder Hundeallergenextrakte.⁶⁸ Patelis et al. konnten beim Vergleich von Sensibilisierungen gegen Extrakte oder Komponenten folgendes zeigen: Erwachsene, die gegen Katzenextrakt und eine oder mehrere Katzenkomponenten (Fel d 1, Fel d 2 und Fel d 4) sensibilisiert waren, wiesen sowohl höhere Stickoxidwerte in der Atemluft (FeNO, $p=0,008$) als auch erhöhtes bronchiales Ansprechen auf Katzenallergene ($p=0,002$) auf als Patienten, welche nur gegen den Extrakt, nicht aber gegen die getesteten Komponenten reagierten.⁵⁴

Außerdem zeigten die gegen Komponenten sensibilisierten Testpersonen eine höhere Wahrscheinlichkeit, über eine Periode von 12 Jahren Asthma ($p=0,005$) und Rhinitis ($p=0,007$) zu entwickeln. Dies zeigte den Wert der CRD für die Vorhersage der Schwere der Krankheit.⁵⁴ In einer weiteren Studie über Sensibilisierungen gegen Felltiere bei Erwachsenen wurden Sensibilisierungsmuster und Cluster identifiziert, die mit einem beträchtlich erhöhten Risiko für Asthma, Rhinitis oder eine

Kombination von beiden einhergehen. Sensibilisierungen gegen Fel d 1, Can f 1, Can f 2, Can f 3, Polysensibilisierungen oder Multisensibilisierungen gegen Allergencluster waren mit erhöhtem FeNO-Wert und Eosinophilenanzahl assoziiert. Folglich scheint die Sensibilisierung gegen Felltierkomponenten ein Prädiktor für späteres Asthma sowie ein Indikator für die Schwere der Erkrankung zu sein.⁷⁰

Zusammengefasst weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass die Bestimmung der komponenten-spezifischen IgE-Titer Einblicke in den Verlauf und den Schweregrad von allergischen Erkrankungen bieten kann.

Allergenkomponenten in der spezifischen Immuntherapie

Behandlungsoptionen für Personen, die gegen Felltiere allergisch sind, beinhalten Allergenvermeidung, entsprechende Medikation und spezifische Immuntherapie (SIT).⁵ Die Möglichkeit mit Komponenten zwischen primärer Sensibilisierung und Kreuzreaktivität zu unterscheiden ist wichtig für die Planung einer SIT, insbesondere um festzustellen, ob eine Therapie erfolgversprechend ist und welche Allergenquelle verwendet werden soll. Die Verfügbarkeit von Komponenten-basierter Diagnostik bietet die Möglichkeiten einer zielgerichteteren Therapie, welche nach wie vor die einzige Möglichkeit darstellt, die natürliche Ursache einer allergischen Erkrankung zu behandeln.

Zukünftige Perspektiven

Generell erlaubt CRD das Sensibilisierungsprofil eines Patienten detailliert zu analysieren, wodurch in Zukunft individualisierte Behandlungsmöglichkeiten und Optionen für das Patientenmanagement ermöglicht werden könnten. Einige Fragen zum klinischen Nutzen der CRD für Patienten mit Felltierallergie müssen aber noch beantwortet werden.³ Bis auf Weiteres sollte CRD eher als ergänzende Methode zur extraktbasierten Testung und nicht als gänzlicher Ersatz gesehen werden (Abb. 2). Die Rolle allergener Moleküle als Marker und Prädiktoren für die Schwere einer Erkrankung, sowie ihre Eignung um Patienten zu identifizieren welche mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine SIT ansprechen, muss weiter untersucht werden. Komponenten-basierte Diagnostik könnte darüber hinaus auch eine Rolle in der Überwachung des Behandlungserfolges einer SIT bieten.

Zusammenfassend spielt die CRD eine wichtige Rolle in einer auf den Patienten zugeschnittenen Behandlung, wodurch Kosten für das Gesundheitssystem reduziert, sowie mehr Zeit für den Patienten und eine erhöhte Lebensqualität für Allergiker erreicht werden können.

Produktliste

ImmunoCAP Allergen e5, Dog dander; ImmunoCAP Allergen e101, Allergen component rCan f 1 Dog; ImmunoCAP Allergen e102, Allergen component rCan f 2 Dog; ImmunoCAP Allergen e221, Allergen component nCan f 3 Dog serum albumin; ImmunoCAP Allergen e229, Allergen component rCan f 4, Dog; ImmunoCAP Allergen e226, Allergen component rCan f 5, Dog; ImmunoCAP Allergen e230, Allergen component rCan f 6, Dog; ImmunoCAP Allergen e1, Cat dander; ImmunoCAP Allergen e94, Allergen component rFel d 1 Cat; ImmunoCAP Allergen e220, Allergen component rFel d 2 Cat serum albumin; ImmunoCAP Allergen e228, Allergen component rFel d 4, Cat; ImmunoCAP Allergen e231, Allergen component rFel d 7, Cat; ImmunoCAP Allergen e227, Allergen component rEqu c 1, Horse; ImmunoCAP Allergen e3, Horse dander.

Referenzen

1. Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, et al. *An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen.* Allergy Asthma Clin Immunol 2018;14:14.
2. Global GfK survey; Pet ownership. Available from: <https://www.gfk.com/global-studies/global-studies-pet-ownership/> (accessed 25 June 2018).
3. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. *Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges.* J Allergy Clin Immunol 2015;135:616-25.
4. Schmitz R, Ellert U, Kalcklosch M, et al. *Patterns of sensitization to inhalant and food allergens - findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents.* Int Arch Allergy Immunol 2013;162:263-70.
5. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. *EAACI Molecular Allergology User's Guide.* Pediatr Allergy Immunol 2016;27 Suppl 23:1-250.
6. Wickman M, Asarnoj A, Tillander H, et al. *Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort.* J Allergy Clin Immunol 2014;133:580-2.
7. Warm K, Lindberg A, Lundback B, et al. *Increase in sensitization to common airborne allergens among adults - two population-based studies 15 years apart.* Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9:20.
8. Suzuki S, Nwaru BI, Ekerljung L, et al. *Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population.* Clin Exp Allergy submitted.
9. Aranda CS, Cocco RR, Pierotti FF, et al. *Increased sensitization to several allergens over a 12-year period in Brazilian children.* Pediatr Allergy Immunol 2018;29:321-4.
10. Nagao M, Borres MP, Sugimoto M, et al. *Sensitization to secretoglobulin and lipocalins in a group of young children with risk of developing respiratory allergy.* Clin Mol Allergy 2017;15:4.
11. Liccardi G, Triggiani M, Piccolo A, et al. *Sensitization to Common and Uncommon Pets or Other Furry Animals: Which May Be Common Mechanisms?* Transl Med UniSa 2016;14:9-14.
12. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, et al. *GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe.* Allergy 2009;64:1498-506.
13. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, et al. *Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I.* Allergy 2007;62:301-9.
14. Park YB, Mo EK, Lee JY, et al. *Association between pet ownership and the sensitization to pet allergens in adults with various allergic diseases.* Allergy Asthma Immunol Res 2013;5:295-300.
15. Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. *Consensus document on dog and cat allergy.* Allergy 2018;73:1206-22.
16. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, et al. *Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics.* Pediatr Allergy Immunol 2014;25:187-92.
17. Zahradnik E, Raulf M. *Respiratory Allergens from Furred Mammals: Environmental and Occupational Exposure.* Vet Sci 2017;4.
18. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, et al. *The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT).* Clin Exp Allergy 1999;29:896-904.
19. Liccardi G, Bilo MB, Manzi F, et al. *What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals?* Eur Ann Allergy Clin Immunol 2015;47:163-7.
20. Arbes SJ, Jr., Cohn RD, Yin M, et al. *Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes: results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing.* J Allergy Clin Immunol 2004;114:111-7.
21. Chruszcz M, Mikolajczak K, Mank N, et al. *Serum albumins-unusual allergens.* Biochim Biophys Acta 2013;1830:5375-81.
22. Hilger C, Kuehn A, Hentges F. *Animal lipocalin allergens.* Curr Allergy Asthma Rep 2012;12:438-47.
23. Smith W, Butler AJ, Hazell LA, et al. *Fel d 4, a cat lipocalin allergen.* Clin Exp Allergy 2004;34:1732-8.
24. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, et al. *Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis.* Clin Exp Allergy 2013;43:1160-70.

25. Smith W, O'Neil SE, Hales BJ, et al. *Two newly identified cat allergens: the von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8*. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:159-70.
26. Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas CB, et al. *The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms*. *Immunology* 1997;92:577-86.
27. Saarelainen S, Taivainen A, Rytkonen-Nissinen M, et al. *Assessment of recombinant dog allergens Can f 1 and Can f 2 for the diagnosis of dog allergy*. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1576-82.
28. Mattsson L, Lundgren T, Olsson P, et al. *Molecular and immunological characterization of Can f 4: a dog dander allergen cross-reactive with a 28 kDa odorant-binding protein in cow dander*. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1276-87.
29. Wang YJ, Li L, Song WJ, et al. *Canis familiaris allergen Can f 6: expression, purification and analysis of B-cell epitopes in Chinese dog allergic children*. *Oncotarget* 2017;8:90796-807.
30. Saarelainen S, Rytkonen-Nissinen M, Rouvinen J, et al. *Animal-derived lipocalin allergens exhibit immunoglobulin E cross-reactivity*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:374-81.
31. Lidholm J, Lundgren T, Larsson H, et al. *Complete sequence and recombinant production of horse dander allergen Equ c 2*. *Allergy* 2017;72:341 (abstract 505).
32. Hilger C, van Hage M, Kuehn A. *Diagnosis of Allergy to Mammals and Fish: Cross-Reactive vs. Specific Markers*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:64.
33. Hilger C, Swirotek K, Arumugam K, et al. *Identification of a new major dog allergen highly cross-reactive with Fel d 4 in a population of cat- and dog-sensitized patients*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1149-51.
34. Nilsson OB, Binmyr J, Zoltowska A, et al. *Characterization of the dog lipocalin allergen Can f 6: the role in cross-reactivity with cat and horse*. *Allergy* 2012;67:751-7.
35. Jeal H, Harris J, Draper A, et al. *Dual sensitization to rat and mouse urinary allergens reflects cross-reactive molecules rather than atopy*. *Allergy* 2009;64:855-61.
36. Apostolovic D, Sanchez-Vidaurre S, Waden K, et al. *The cat lipocalin Fel d 7 and its cross-reactivity with the dog lipocalin Can f 1*. *Allergy* 2016;71:1490-5.
37. Hilger C, Kler S, Arumugam K, et al. *Identification and isolation of a Fel d 1-like molecule as a major rabbit allergen*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:759-66.
38. Pomes A, Chapman MD, Wunschmann S. *Indoor Allergens and Allergic Respiratory Disease*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:43.
39. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, et al. *Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels*. *Allergy* 1997;52:179-87.
40. Liccardi G, Asero R, D'Amato M, et al. *Role of sensitization to mammalian serum albumin in allergic disease*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:421-6.
41. Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodriguez-Perez R, et al. *Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia*. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:503-7.
42. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, et al. *Prostatic kallikrein: a new major dog allergen*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:362-8.
43. Uriarte SA, Sastre J. *Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy*. *Allergy* 2016;71:1066-8.
44. Ukleja-Sokolowska N, Gawronska-Ukleja E, Zbikowska-Gotz M, et al. *Analysis of feline and canine allergen components in patients sensitized to pets*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:61.
45. Bjerg A, Winberg A, Berthold M, et al. *A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren*. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:557-63.
46. Basagana M, Luengo O, Labrador M, et al. *Component-Resolved Diagnosis of Dog Allergy*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:185-7.
47. Schoos AM, Bonnelykke K, Chawes BL, et al. *Precision allergy: Separate allergies to male and female dogs*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1754-6.
48. Tanaka M, Nakagawa Y, Kotobuki Y, et al. *A case of human seminal plasma allergy sensitized with dog prostatic kallikrein, Can f 5*. *Allergol Int* 2018.
49. Basagana M, Bartolome B, Pastor-Vargas C, et al. *Involvement of Can f 5 in a case of human seminal plasma allergy*. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:143-6.
50. Kofler L, Kofler H, Mattsson L, et al. *A case of dog-related human seminal plasma allergy*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:89-92.
51. Gonzalez-de-Olano D, Gandolfo-Cano M, de-Calzada-Bustingorri MP, et al. *Prevalence of allergy to human seminal fluid among women with allergy to male dog and sensitization to Can f 5*. *Clin Exp Allergy* 2018 Oct;48(10):1368-1370.
52. McDonald RE, Fleming RI, Beeley JG, et al. *Latherin: a surfactant protein of horse sweat and saliva*. *PLoS One* 2009;4:e5726.
53. Goubran Botros H, Poncet P, Rabillon J, et al. *Biochemical characterization and surfactant properties of horse allergens*. *Eur J Biochem* 2001;268:3126-36.
54. Patelis A, Gunnbjornsdottir M, Alving K, et al. *Allergen extract vs. component sensitization and airway inflammation, responsiveness and new-onset respiratory disease*. *Clin Exp Allergy* 2016;46:730-40.
55. Eder K, Becker S, San Nicolo M, et al. *Usefulness of component resolved analysis of cat allergy in routine clinical practice*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:58.
56. Kack U, Asarjoo A, Gronlund H, et al. *Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander*. *J Allergy Clin Immunol* 2018 Oct;142(4):1113-1120.
57. Klemans RJ, Otte D, Knol M, et al. *The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model*. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:157-63.
58. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. *Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults*. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9.
59. Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. *Cor a 14 is the superior serological marker for hazelnut allergy in children, independent of concomitant peanut allergy*. *Allergy* 2016;71:556-62.
60. Savvatanos S, Konstantinopoulos AP, Borga A, et al. *Sensitization to cashew nut 2S albumin, Ana o 3, is highly predictive of cashew and pistachio allergy in Greek children*. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:192-4.
61. Lange L, Lasota L, Finger A, et al. *Ana o 3-specific IgE is a good predictor for clinically relevant cashew allergy in children*. *Allergy* 2017;72:598-603.
62. Gronlund H, Saarne T, Gavvelin G, et al. *The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:265-74.
63. Hatzler L, Panetta V, Lau S, et al. *Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:894-901. e5.
64. Tsolakis N, Malinovsky A, Nordvall L, et al. *Sensitization to minor cat allergen components is associated with type-2 biomarkers in young asthmatics*. *Clin Exp Allergy* 2018 Sep;48(9):1186-1194.
65. Schoos AM, Kattan JD, Gimenez G, et al. *Sensitization phenotypes based on protein groups and associations to allergic diseases in children*. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1277-80.
66. Simpson A, Lazić N, Belgrave DC, et al. *Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years*. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1224-31.
67. Perzanowski MS, Ronmark E, James HR, et al. *Relevance of specific IgE antibody titer to the prevalence, severity, and persistence of asthma among 19-year-olds in northern Sweden*. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1582-90.
68. Asarjoo A, Hamsten C, Waden K, et al. *Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study*. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:813-21.e7.
69. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I, et al. *IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma*. *Allergy* 2012;67:661-9.
70. Nwaru BI, Suzuki S, Ekerjung L, et al. *Furry animal allergen component sensitization and clinical outcomes in adult asthma and rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol Pract* accepted.
71. Gerth van Wijk R. *Diagnosis of dog allergy: beware of the dog*. *J Allergy Clin Immunol* 2018 Oct;142(4):1058-1059.
72. Liccardi G, Calzetta L, Milanese M, Lombardi C, Savi E, Passalacqua G, Rogliani P. *Critical aspects in dog allergen immunotherapy (DAI). May Component Resolved Diagnosis (CRD) play a role in predicting the efficacy?* *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jun 3;14(6):1438-1441.
73. Curin M, Reininger R, Swoboda I, Focke M, Valenta R, Spitzauer S. *Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154:258-263.
74. Fernández-Távora L, Rico P, Martín S. *Clinical experience with specific immunotherapy to horse dander*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12 (1):29-33.

thermoscientific.com/phadia/de

© 2019 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

Thermo Fisher Diagnostics 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
Thermo Fisher Diagnostics AG, Sennweidstr. 46, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 40 50, Fax +41 43 343 40 51

64751.AL.EU2.DE.v1.19 84210267