



# MOLEKULARE ALLERGIEDIAGNOSTIK

## LEITFADEN

BASIEREND AUF DEM 2013 WAO-ARIA-GA<sup>2</sup>LEN  
KONSENSDOKUMENT ÜBER MOLEKULARE ALLERGIEDIAGNOSTIK.

Übersetzt und adaptiert durch:  
Stefan Wöhrl, Rudolf Valenta, Werner Aberer,  
Zsolt Szepfalusi & Heimo Breiteneder

#### VORSITZENDE:

Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R.

#### MITGLIEDER DER WAO-ARBEITSGRUPPE:

Schmid-Grendelmeier P., Van Hage M., Baena-Cagnani C.E., Melioli G., Nunes C., Passalacqua G., Rosenwasser L., Sampson H., Sastre J., Bousquet J., Zuberbier T., Allen K., Asero R., Bohle B., Cox L., de Blay F., Ebisawa M., Gomez R.M., Gonzalez Dias S., Haahtela T., Holgate S., Jakob T., Larche M., Matricardi P.M., Oppenheimer J., Poulsen L., Renz H., Rosario N., Rothenberg M., Sanchez-Borges M., Scala E., Valenta R.

## DER ZWECK DIESES RATGEBERS

Das Konsensdokument zur molekularen Allergiediagnostik wurde von einer Arbeitsgruppe der WAO (Weltallergieorganisation), ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) und GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network) erstellt. Der Hauptzweck dieses Ratgebers ist eine kurze Zusammenfassung des Konsensdokumentes zu geben, welches für Ärzte weltweit frei zugänglich ist.

Die molekulare Allergiediagnostik (MA) ist eine Methode, um die Allergensensibilisierung eines Patienten auf molekularer Ebene zu bestimmen. Dabei werden gereinigte natürliche oder rekombinante Allergenmoleküle (Allergenkomponenten) anstatt wie bisher Allergenextrakte verwendet. Seit der Einführung hat die molekulare Allergiediagnostik zunehmend in den klinischen Alltag Einzug gehalten. Aktuell sind mehr als 130 Allergenmoleküle für die In-vitro-Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper (sIgE) verfügbar.

## EINFÜHRUNG

- Die molekulare Allergiediagnostik (MA) gewinnt im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung. Momentan sind mehr als 130 Allergenmoleküle für die In-vitro-Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper (sIgE) kommerziell erhältlich.
- Die molekulare Allergiediagnostik erscheint anfangs vielleicht kompliziert. Mit zunehmender Erfahrung sind die damit gewonnenen Resultate jedoch generell einfach und bieten relevante Informationen für allergologisch tätige Ärzte. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf Nahrungsmittelallergien und für die Auswahl einer spezifischen Immuntherapie.
- Dennoch sollten alle sIgE-Tests einschließlich der molekularen Allergiediagnostik im Rahmen der klinischen Vorgeschichte des Patienten ausgewertet werden, da eine Allergensensibilisierung nicht zwangsläufig mit klinischen Symptomen assoziiert ist.
- Es liegt in der Eigenverantwortung klinisch tätiger Ärzte und Immunologen, welche speziell in Allergologie ausgebildet sind, sich bei den neuen und sich rasch weiterentwickelnden Erkenntnissen auf dem Gebiet der molekularen Allergiediagnostik auf dem Laufenden zu halten.

### DIE MOLEKULARE ALLERGIEDIAGNOSTIK SPIELT EINE WICHTIGE ROLLE IN DREI KERNASPEKTEN DER ALLERGIEDIAGNOSE:

1

Unterscheidung einer echten Sensibilisierung gegenüber einer Kreuzsensibilisierung bei polysensibilisierten Patienten, um dadurch das Wissen über krankheitsauslösende Allergene zu verbessern;

2

In ausgewählten Fällen ist es möglich, das Risiko für schwere Reaktionen vom Risiko für leichte lokale Reaktionen bei Nahrungsmittelallergie abzugrenzen, um dadurch Ängste des Patienten und die Notwendigkeit für Provokationstestungen zu minimieren;

3

Bestimmung von krankheitsauslösenden Allergenen und Auswahl von geeigneten Patienten für eine spezifische Immuntherapie (SIT);

## ERHÖHTE GENAUIGKEIT UND ABKLÄRUNG VON KREUZREAKTIVITÄT

- Eine der wichtigsten Auswirkungen der molekularen Allergiediagnostik ist die Möglichkeit, zwischen einer echten Sensibilisierung und einer Kreuzsensibilisierung zu unterscheiden.
- Diese Information zeigt allergologisch tätigen Ärzten, ob eine einzige, oder einige nah verwandte, oder aber gar mehrere sehr verschiedene Allergenquellen beachtet werden müssen.

## ABSCHÄTZEN DES RISIKOS UND DES REAKTIONSTYPSTYS

- Durch die Fähigkeit, die Risikoeinschätzung speziell bei Nahrungsmittelallergien zu verbessern, hat sich die molekulare Allergiediagnostik in der Routine etabliert.
- Verschiedene Nahrungsmittel enthalten spezifische Allergenmoleküle, welche stabil oder labil bei Hitze und Verdauung sind. Die Stabilität eines Moleküls und die Anamnese des Patienten helfen dem Arzt, das Risiko von systemischen versus lokalen Reaktionen abzuschätzen. Labile Allergene sind assoziiert mit lokalen Reaktionen (typisch sind orale Symptome in Form des lokalen Allergiesyndroms OAS) und gekochte Nahrungsmittel werden oft toleriert, während stabile Allergene zusätzlich zu den lokalen Reaktionen die Tendenz aufweisen, mit systemischen Reaktionen assoziiert zu sein.
- Die molekulare Allergiediagnostik kann die Notwendigkeit von Provokationstestungen verringern und die Empfehlungen für Allergenvermeidung verbessern.

### NAHRUNGSMITTELALLERGENE MIT HOHEM BZW. GERINGEM RISIKO EINE ANAPHYLAXIE AUSZULÖSEN

ALLERGENQUELLE	HOHES RISIKO	GERINGES RISIKO
Erdnuss	Ara h 1, 2, 3, 9*	Ara h 8, Ara h 5, CCD
Haselnuss	Cor a 8*, 9, 14	Cor a 1, Cor a 2, CCD
Walnuss	Jug r 1, 2**, 3*	Jug r Profilin, CCD
Soja	Gly m 5, 6, 4*	Gly m 3, CCD
Steinobst	Pru p 3*, Mal d 3*	Pru p 1, Mal d 1, Pru p 4, Mal d 4, CCD
Weizen***	Tri a 14*, Tri a 19****	Tri a 12, CCD

CCD = Kreuzreaktive Kohlenhydrat-Derivate; \* mit lokalen und systemischen Reaktionen in Verbindung gebracht. \*\* Jug r 2 liegt am Allergenchip ImmunoCAP® ISAC glykosyliert vor. \*\*\* Etliche relevante Weizenallergene sind noch nicht in der Routine verfügbar. \*\*\*\* Marker für eine weizenabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie

## SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE

- Die molekulare Allergiediagnostik stellt bei polysensibilisierten Patienten ein nützliches Instrument zur Unterscheidung einer echten Sensibilisierung von Kreuzreaktionen dar, falls es anhand von konventionellen diagnostischen Tests und der gründlichen Erfassung der klinischen Vorgeschichte nicht eindeutig möglich ist, das bzw. die relevanten Allergene für die spezifische Immuntherapie (SIT) zu identifizieren.
- Da die SIT eine aufwändige und für den Patienten belastende Behandlung ist, welche in der Regel über einen längeren Zeitraum (3 bis 5 Jahre) angewendet wird, ist die korrekte Diagnose, die Auswahl geeigneter Patienten und die Identifizierung von Primärsensibilisierungen auf spezifische Allergene wichtig für das optimale und kosteneffiziente Patientenmanagement.

### INSEKTENGIFTALLERGENE

#### ALLERGENQUELLE INDIKATION ZUR SIT (BEI ANAMNESE EINER SYSTEMREAKTION)

Bienengift	Api m 1 (ein negatives Ergebnis schließt eine Bienengiftsensibilisierung nicht aus)
Wespengift	Ves v 1, Ves v 5

### HÄUFIG KREUZREAKTIVE PROTEINFAMILIEN

#### SPEICHERPROTEINE

- Allergene in Nüssen und Samen (z. B. Ara h 2)
- Hitzestabil und gegen Verdauung resistent;
- Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind möglich
- Neben OAS häufig mit systemischen und schweren Reaktionen assoziiert
- Generell geringer Grad an Kreuzreaktivität zwischen den Spezies dieser Familie

#### LTPs (NICHT SPEZIFISCHES LIPID-TRANSFER-PROTEIN, nsLTP)

- Allergene in Obst, Gemüse, Nüssen und Pollen (z. B. Pru p 3)
- Hitzestabil und gegen Verdauung resistent;
- Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind möglich
- Neben OAS häufig mit systemischen und schwereren Reaktionen assoziiert; eher in Südeuropa relevant
- Der Grad an Kreuzreaktivität zwischen den Spezies dieser Familie variiert

### HÄUFIG KREUZREAKTIVE PROTEINFAMILIEN (FORTSETZUNG)

#### TROPOMYOSINE

- Allergene in Krustentieren (z. B. Shrimps, Hummer, usw.) (z. B. Pen m 1), Milben (Der p 10), Küchenschaben und Fadenwürmern
- Hitzestabil und gegen Verdauung resistent;
- Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind möglich
- Als Nahrungsmittelallergen neben OAS häufig mit systemischen und schwereren Reaktionen assoziiert
- Hoher Grad an Kreuzreaktionen zwischen den Spezies dieser Familie

#### LIPOCALINE

- Allergenkomponenten in Felltieren (z. B. Can f 1, Equ c 1, Fel d 4)
- Der Grad an Kreuzreaktivität zwischen den Spezies dieser Familie variiert

#### PARVALBUMINE

- Allergene in Fisch und Amphibien (z. B. Gad c 1)
- Hitzestabil und gegen Verdauung resistent;
- Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind möglich
- Neben OAS häufig mit systemischen und schweren Reaktionen assoziiert
- Hoher Grad an Kreuzreaktivität

#### SERUMALBUMINE

- Allergenkomponenten in Tieren (z. B. Kuhmilch, Blut, Rindfleisch und Epithelien) (z. B. Fel d 2)
- Empfindlich gegen Hitze und Verdauung
- Eine klinische Nahrungsmittelallergie ist selten (z. B. das sogenannte Katzen-Schweinefleisch-Syndrom)
- Hoher Grad an serologischer Kreuzreaktivität zwischen Spezies dieser Familie, die klinische Relevanz ist nicht bekannt

#### PR-10 PROTEINE, BET V 1-HOMOLOGE

- Allergenkomponenten in Pollen, Obst, Gemüse und Nüssen (z. B. Bet v 1)
- Die meisten PR-10 Proteine sind empfindlich gegen Hitze und Verdauung, gekochte Nahrungsmittel werden oft toleriert
- Häufig mit lokalen Symptomen wie beispielsweise OAS assoziiert;
- Ausnahme ist Gly m 4 aus Soja, bei dem auch Systemreaktionen vorkommen, insbesondere bei Milchersatzprodukten, z.B. Sojamilch
- Der Grad an Kreuzreaktivität zwischen den Spezies dieser Familie variiert

## HÄUFIG KREUZREAKTIVE PROTEINFAMILIEN (FORTSETZUNG)

### POLCALCINE (KALZIUM-BINDEnde PROTEINE)

- Allergene in Kräuter-, Baum-, und Gräserpollen (nicht in Nahrungsmitteln), (z. B. Bet v 4)
- Hoher Grad an Kreuzreaktivität zwischen den Spezies dieser Familie

### PROFILINE

- Allergene pflanzlichen Ursprungs (Latex, Gräser-, Kräuter- und Baumpollen) (z. B. Phl p 12)
- Proteine sind empfindlich gegen Hitze und Verdauung, gekochte Nahrungsmittel werden oft toleriert
- Selten assoziiert mit klinischen Symptomen, können in wenigen Patienten lokale, selten auch schwere Reaktionen auslösen, typisch z. B. Melone, manchmal Tomate
- Hoher Grad an Kreuzreaktivität zwischen den Spezies dieser Familie

### CCDS (KREUZREAKTIVE KOHLENHYDRAT-DETERMINATEN, KEINE PROTEINE)

- Kohlenhydrat-Seitenketten in Pollen, pflanzlichen Nahrungsmitteln, Insektengiften (z. B. MUXF3)
- Speziesübergreifender Marker für eine Sensibilisierung gegen CCD
- Kaum mit klinischen Symptomen assoziiert, kann jedoch zu positiven In-vitro-Testergebnissen bei CCD-enthaltenden Allergenen führen
- Sehr hoher Grad an Kreuzreaktivität

CCD = Kreuzreaktive Kohlenhydrat-Determinante; LTP = Lipid-Transfer-Protein; OAS = orales Allergiesyndrom; PR-10 = Pathogenesis-related 10 Protein

Singleplex- und Multiplex-Technologien sind für die molekulare Allergiediagnostik erhältlich.

Durch die Allergenchip-Technologie des ISAC (Immuno-Solid phase Allergen Chip) können spezifische IgE-Antikörper gegen mehr als hundert allergene Moleküle in einem einzelnen Test bestimmt werden (=Multiplex).

Da sich das Feld der molekularen Allergiediagnostik ständig weiterentwickelt, muss sich die zukünftige Arbeit auf umfangreiche, populationsbezogene Studien fokussieren, welche praktische Anwendungen, Aufklärung und Erweiterung zusätzlicher Allergenmoleküle und die Unterstützung bei dazugehöriger Testinterpretation miteinbeziehen. Mit der rasch wachsenden Beweisgrundlage für die molekulare Allergiediagnostik ist es für allergologisch tätige Ärzte unumgänglich, sich über die neuesten Entwicklungen zu informieren und weiterzubilden.

## ALLERGENCHIP-TECHNOLOGIE

- Allergenchip-Technologien ermöglichen Ärzten mit kleinen Serummengen einen Überblick über das Sensibilisierungsprofil des Patienten zu erhalten, und kreuzreaktive, unvorhersehbare oder potentielle Hochrisiko-Allergene zu identifizieren.
- Zurzeit ist eine Multiplex-Plattform am Markt erhältlich, die ISAC-Plattform (Immuno-Solid phase Allergen Chip). Obwohl ISAC und Singleplex-Plattformen vom biochemischen Standpunkt her keine untereinander austauschbaren Ergebnisse liefern, sind die Resultate im klinischen Alltag dennoch miteinander vergleichbar. Bei geringen IgE Mengen kann jedoch der ImmunoCAP Einzeltest sensitiver als der ISAC sein, was bei der Interpretation der ISAC-Resultate unter Miteinbeziehung der Patientenvorgeschichte beachtet werden sollte.
- Polysensibilisierte Kinder und Erwachsene mit Verdacht auf eine Sensibilisierung gegen kreuzreagierende Allergene sind am besten für die ISAC-Testung geeignet, insbesondere wenn Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene eine Rolle spielen könnten.

## PATIENTEN PROFITIEREN MIT HOHER WAHRSCHEINLICHKEIT VON DER MOLEKULAREN ALLERGIEDIAGNOSTIK

- Die molekulare Allergiediagnostik ist ein wesentliches Instrument für die Auswahl der geeigneten Spezifischen Immuntherapie (SIT), die Untersuchung von Kreuzreaktivitäten und die Einschätzung des Schweregrads von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Vielzahl von Allergenen.
- Patienten, welche polysensibilisiert sind, unklare Symptome und/oder Sensibilisierungsprofile haben oder welche nicht auf eine Behandlung ansprechen, könnten routinemäßig mittels molekularer Allergiediagnostik, falls vorhanden, untersucht werden.
- Monosensibilisierte Patienten mit einer eindeutigen Krankengeschichte und einem klaren Symptomprofil profitieren verglichen mit konventionellen Diagnosetests eventuell nicht von der molekularen Allergiediagnostik.

## EVALUIERUNG DES ISAC-TESTERGEBNISSES

NEGATIV -	EINFACH POSITIV +	MEHRFACH POSITIV +++
Kontrollfragen	Kontrollfrage	Kontrollfragen
<p><b>1.</b> Geeigneter Test verwendet?</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wenn ein Patient dermatologische Symptome hat oder ein Verdacht auf Nahrungsmittelallergie besteht, kann eine Allergenchip-Untersuchung angebracht sein, die Anzahl an negativen Testergebnissen könnte jedoch hoch sein.</p> <p><b>2.</b> Ist der Test falsch negativ?</p> <p>Negative Ergebnisse können darauf zurückzuführen sein, dass das sensibilisierende Allergen nicht auf dem Allergenchip verfügbar ist.</p>	<p><b>1.</b> Geeigneter Test verwendet?</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Monosensibilisierung auf molekularer Komponentenebene ist selten und somit fragwürdig.</p>	<p><b>1.</b> Erklären die positiven Komponenten die Anzeichen und Symptome des Patienten?</p> <p><b>2.</b> Stimmen die Ergebnisse mit den Skin-Prick-Test (SPT) oder Extrakt-basierten IgE Ergebnissen überein? Falls nicht, bekräftigt die Krankengeschichte Testergebnisse von Extrakten oder Komponenten?</p> <p><b>3.</b> Erklären kreuzreaktive Komponenten zahlreiche positive SPT oder IgE Ergebnisse?</p> <p><b>4.</b> Gibt es unerwartete Resultate? Falls ja, können dadurch die Daten der Patientenanamnese verbessert werden?</p> <p><b>5.</b> Können kreuzreaktive Komponenten die komplexen klinischen Symptome erklären (z. B. Pollen-Nahrungsmittel-, Pollen-Pollen-, Milben-Shrimps-, oder Katzen-Schweinefleisch-Syndrom)?</p> <p><b>6.</b> Gibt es Marker mit geringem Risiko (z. B. Profilin) oder hohem Risiko (z. B. Speicherproteine)?</p> <p><b>7.</b> Gibt es einzelne Komponenten oder Kombinationen von Komponenten, welche auf ein erhöhtes Risiko für systemische Reaktionen hinweisen?</p> <p><b>8.</b> Sind alle, manche oder keine der relevanten Komponenten der vermuteten Allergenquelle am Chip vorhanden? Falls keine oder nur ein paar vorhanden sind: Gibt es kreuzreaktive Komponenten, welche als repräsentative Marker für das vermutete Allergen fungieren können (z.B., Ole e 1 (Olive) ist auch ein Marker für Eschenpollen)?</p>

## OFFENE FRAGEN

Die molekulare Allergiediagnostik erhöht bereits jetzt deutlich den klinischen Nutzen der spezifischen IgE-Antikörper-basierenden Allergiediagnostik. Dennoch gibt es weiterhin offene Fragen, die in zukünftigen Forschungsprojekten beantwortet werden müssen.

## ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Internationale Richtlinien empfehlen als ersten Schritt eine gründliche Erfassung der klinischen Vorgeschichte und im zweiten Schritt die Allergenextrakt-basierende IgE Tests (In-vitro-spezifisches IgE oder Skin-Prick-Test) durchzuführen.
- Bei Patienten, bei denen die ersten beiden Untersuchungen keine eindeutigen Ergebnisse geliefert haben, sollte die molekulare Allergiediagnostik in Betracht gezogen werden. Bei erfahrenen Anwendern kann die molekulare Allergiediagnostik beim zweiten Untersuchungsschritt miteinbezogen werden.
- Die molekulare Allergiediagnostik ist eine neue und komplexe Methode, die schon jetzt ein Standardverfahren in der Allergiediagnostik darstellen kann, und deshalb dafür eingesetzt werden sollte. Weiterbildungsprogramme über molekulare Allergiediagnostik für Allergologen sind daher notwendig.

Alle Angaben sind geschlechtsneutral zu verstehen.

Quellenangabe des vollständigen Konsensdokumentes:  
 Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., Baena-Cagnani C.E., Melioli G., Nunes C. et al.  
 A WAO – ARIA – GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics.  
 World Allergy Organization Journal 2013; 6:17 (3 October 2013).  
<http://www.waojournal.org/content/6/1/17>

doi:10.1186/1939-4551-6-17



Eine Zusammenarbeit von:



Übersetzung und Druck mit freundlicher Unterstützung durch Thermo Fisher Scientific



Eine Zusammenarbeit von:



Übersetzung und Druck mit freundlicher Unterstützung durch Thermo Fisher Scientific