

Perenniale inhalative Allergien

Autor:

Dr. med. Julia Eckl-Dorna, PhD
Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenkrankheiten
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Österreich
Tel: +43 1 40 400 34380
Email: julia.eckl-dorna@meduniwien.ac.at

Fortbildungsanbieter:

Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
(ÖGLMKC)
Tullnertalgasse 72
1230 Wien
Tel: +43 1 889 62 38
Email: office@oeglmkc.at

Lecture Board:

Doz. Dr. Christine Hafner
Universitätsklinikum St. Pölten
Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Dr. Christian Lupinek
Medizinische Universität Wien
Institut für Pathophysiologie
Abteilung für Immunpathologie



Zusammenfassung:

Perenniale inhalative Allergien treten, im Gegensatz zu saisonalen Allergien, ganzjährig auf und werden vor allem durch Hausstaubmilben, Tierhaare, sowie in unseren Breiten eher selten durch Schimmelpilze hervorgerufen. Die Diagnostik erfolgt mittels genauer Anamnese, Hauttest sowie Bestimmung von IgE gegen Einzelkomponenten der Allergenquellen. Als Therapie werden zunächst Allergenkarenz sowie medikamentöse Therapie laut ARIA Richtlinien empfohlen bevor eine allergenspezifische Immuntherapie erwogen wird.

Einleitung:

Frau M. hat nach dem Genuss von Krustentieren ein pelziges Gefühl im Mund und Juckreiz im Rachen. Bisher hatte sie nur eine Hausstaubmilbenallergie, die sie mit Hilfe von Milbenencasings (milbendichten Überzügen) für ihre Matratze und Bettdecke, sowie gelegentlicher Antihistaminika-Einnahme gut im Griff hatte. Könnte sie nun eine Nahrungsmittelallergie entwickelt haben? Nach gründlicher Untersuchung im Allergieambulatorium wird mit Hilfe der Komponentendiagnostik festgestellt, dass ihre Symptome nach Genuss von Krustentieren ebenfalls durch ihre Hausstaubmilbenallergie hervorgerufen werden: Sie ist gegen das Hausstaubmilbenallergen Der p 10 sensibilisiert, ein Muskelprotein, das in sehr ähnlicher Form auch in Krustentieren vorkommt und somit für die Kreuzreaktivität zwischen Hausstaubmilben und Krustentieren verantwortlich ist.

Was sind perenniale inhalative Allergien?

Perenniale inhalative Allergien treten, im Gegensatz zu saisonalen Allergien, ganzjährig auf und werden vor allem durch Hausstaubmilben, Tierhaare sowie in unseren Breiten eher selten durch Schimmelpilze hervorgerufen. Während saisonale Allergien, wie Gräser- oder Baumpollenallergien, vor allem zu einer Rhinokonjunktivitis führen, manifestieren sich perenniale Allergien häufiger auch als Asthma bronchiale. Die Sensibilisierungsraten in Europa liegen bei etwa 30% für die Hausstaubmilbe und bei 27% für Felttiere und liegen somit etwas hinter Gräser- und Baumpollen. Wichtig ist hier zu beachten, dass es sich um Sensibilisierungsraten handelt, das heißt, dass im Blut der betroffenen Person Antikörper des Immunglobulin E (IgE)-Typs gegen die jeweilige Allergenquelle nachweisbar sind. Von einer klinisch manifesten Allergie spricht man nur, wenn jemand zusätzlich zum Nachweis von Allergen-spezifischen IgE- Antikörpern auch nachweislich und

reproduzierbar unter Symptomen einer allergischen Erkrankung nach Kontakt mit der betreffenden Allergenquelle leidet.

Allergenquellen:

Jene Bestandteile (meist Eiweißmoleküle), welche die Bildung spezifischer IgE-Antikörper hervorrufen, bezeichnet man als "Allergene". Meist sind in einer Allergenquelle mehrere unterschiedliche Allergene vorhanden. Bei der Hausstaubmilbe sind zum Beispiel zurzeit 35 Allergene bekannt, die mit Der p 1 bis 35 bezeichnet werden. Diese Bezeichnung setzt sich aus dem Genusnamen („Der“ steht für „*Dermatophagoides*“ aus dem Altgriechischen) und dem Speziesnamen („p“ für „*pteronyssinus*“ aus dem Altgriechischen) zusammen. Allergiker können gegen verschiedene Allergene der jeweiligen Allergenquelle unterschiedlich stark sensibilisiert sein, woraus sich für jeden Patienten ein individuelles Sensibilisierungsmuster ergibt. Des Weiteren unterscheidet man "Haupt-" und "Nebenallergene": von einem Hauptallergen spricht man, wenn gegen dieses Allergen bei mindestens 50% der gegen diese Allergenquelle sensibilisierten Personen IgE-Antikörper nachweisbar sind, bei Nebenallergenen liegt der Prozentsatz unter 50.

Hausstaubmilbe:

Bei den Hausstaubmilben gibt es zwei in der Allergologie bedeutsame Arten: *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae*. 95% der Allergiker haben Antikörper gegen beide Arten, da deren Allergene stark kreuzreaktiv sind. Von einer Kreuzreaktivität spricht man, wenn sich die Allergene in beiden Spezies strukturell so stark ähneln, dass Antikörper, die ursprünglich gegen eines der beiden Allergene gerichtet sind, auch mit den Allergenen anderer Spezies reagieren können.

Die überwiegende Mehrheit der Allergene in Milbenkulturen befindet sich nicht im Körper der Milben selbst, sondern in den fäkalen Partikeln, die etwa 10 bis 40 Mikrometer groß sind. Bisher wurden in der Hausstaubmilbe 35 Allergengruppen identifiziert, aus denen etwa 7 Allergene allergologisch relevant sind. Über 80% der Milbenallergiker sind gegen Allergene der Gruppe 1 oder 2 und etwa 30-50% gegen Allergene der Gruppen 4, 5, 7 und 21 sensibilisiert. Erst kürzlich wurde Der p 23 als ein neues Hauptallergen der Hausstaubmilbe beschrieben, gegen das etwa 70-80% der Allergiker IgE-Antikörper aufweisen. Bei Hausstaubmilbenallergikern dürfte die Anzahl an Allergenen, gegen die sie sensibilisiert sind, für die Entwicklung von Asthma bronchiale eine Rolle spielen. So konnte in einer Studie mit allergischen Kindern gezeigt werden, dass jene, die unter Asthma litten, gegen deutlich mehr Allergene und mit höheren IgE Spiegeln reagierten als die nicht-asthmatische allergische Kontrollgruppe.

Tierhaare:

Felltiere haben ein breites Spektrum an Allergenen, das in seiner Zusammensetzung zwischen den unterschiedlichen Spezies stark schwanken kann. Generell spielen bei Katzen und Hunden vor allem Hautschuppen und Speichel als Allergenquellen eine zentrale Rolle, während bei Mäusen und Ratten wichtige Allergene im Urin zu finden sind. Die Behauptung, dass es sogenannte "hypoallergene" Hunderassen gäbe, konnte bisher jedoch nicht wissenschaftlich bewiesen werden – im Gegenteil: Eine Studie aus dem Jahr 2012 belegt, dass "hypoallergene" Hunderassen wie der Labradoodle mehr von dem Hauptallergen des Hundes, Can f 1, aufweisen als andere Hunderassen, wie zum Beispiel der Labrador/ Retriever.

Bei den Felltieren gibt es zwei Gruppen an Proteinen, die in ähnlicher Form in allen Tieren vorkommen und somit für die hohe Kreuzreaktivität verantwortlich sind:

Serumalbumine und Lipocaline. Mehr als 50% der Allergene, die in Felltieren identifiziert wurden, sind Lipocaline, die sich in Hautschuppen, Speichel und Urin befinden. Zu ihnen zählen zum Beispiel Can f 1, 2, 4 und 6 beim Hund, Fel d 4 und 7 bei der Katze und Equ c 1 und 2 beim Pferd. Weitere Nebenallergene mit hoher Kreuzreaktivität sind die Albumine Fel d 2, Can f 3 und Equ c 3.

Das Hauptallergen der Katze ist Fel d 1. Etwa 95% aller Patienten mit Katzenhaarallergie weisen erhöhte IgE- Spiegel gegen dieses Allergen auf, und es kann interessanterweise sowohl in Haushalten mit als auch ohne Katze nachgewiesen werden. Weitere relevante Katzenallergene sind das kreuzreaktive Serumalbumin Fel d 2 und die Lipocaline Fel d 4 und Fel d 7. Das Hauptallergen beim Hund ist Can f 1, gegen das 50-90% der hundeallergischen Patienten sensibilisiert sind. Etwa 70% der Hundeallergiker sind auch gegen das Prostata-Kallikrein Can f 5 sensibilisiert, das nur im Urin von Rüden nachgewiesen werden kann. Ähnlich wie bei der Katzenallergie ist Can f 1 nicht nur in allen Haushalten mit Hund, sondern auch in einem Drittel der Haushalte ohne Hund nachweisbar. Bei den Pferdehaarallergikern sind bis zu 76% der Patienten gegen Equ c 1, das Hauptallergen des Pferdes, sensibilisiert. Mäuse und Rattenallergie spielen besonders bei beruflicher Exposition eine Rolle: 11 bis 44% des medizinisch-technischen Personals, der Tierpfleger oder Wissenschaftler etc., die in Universitätslaboratorien oder in der pharmazeutischen Industrie beschäftigt sind, weisen eine Allergie gegen diese Tiere auf. Aber auch bei Stadtkindern mit Asthma in den USA wurde bei 11-47% der Kinder eine Sensibilisierung gegen Mäuse oder Ratten nachgewiesen. Urin ist die Hauptquelle für die Hauptallergene Mus m 1 und Rat n 1, die beide der Gruppe der Lipocaline angehören.

Schimmelpilze:

Von den geschätzten 5,1 Millionen Spezies an Pilzen, die unseren Planeten „bevölkern“, sind nur eine Handvoll als für den menschlichen Respirationstrakt relevant beschrieben. Allergien gegen Schimmelpilzsporen sind weitaus seltener als gegen die oben erwähnten Allergenquellen (die Sensibilisierungsrate für *Alternaria* in der Bevölkerung liegt bei etwa 5%), sind aber ebenfalls häufiger mit Asthma assoziiert als saisonale Allergenquellen. In einer Studie mit 8 Geburtskohorten, in die über 30.000 Kinder eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass Exposition gegenüber sichtbarem Pilzbefall und /oder Feuchtigkeit während der ersten 2 Lebensjahre mit einem erhöhten Risiko verbunden war später im Leben Asthma zu entwickeln. In unseren Breiten spielen vor allem *Alternaria spp.* und *Aspergillus spp.* eine Rolle. Der menschliche Geruchssinn kann relevante Schimmelpilzexposition gut erkennen: So konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Exazerbationshäufigkeit von Asthma und das Ausmaß von Schimmelpilzkontamination mit der Stärke des von Personen wahrgenommenen „Modergeruchs“ in Verbindung gebracht werden konnte. Als Risikofaktor für die Entwicklung von Schimmel wird vor allem Kondensation aufgrund von schlechter Luftzirkulation und nicht ausreichender Beheizung genannt.

Alt a 1 ist das Hauptallergen von *Alternaria* mit einer Sensibilisierungsrate von etwa 90% bei Schimmelpilzallergikern. Weitere wichtige Allergene, die von etwa 20-50% der *Alternaria*-sensibilisierten Patienten erkannt werden, sind Alt a 2 und Alt a 5. Asp f 1, das Hauptallergen von *Aspergillus fumigatus*, wird von etwa 85% der *Aspergillus*-sensibilisierten Patienten erkannt.

In den USA und in Südostasien spielen übrigens auch Küchenschaben eine wichtige Rolle als Allergenquelle – aufgrund des Klimas sind sie jedoch in Europa mit der

Ausnahme von Südwesteuropa weniger beheimatet und somit selten als Allergenquelle relevant.

Wichtige Kreuzreaktivitäten:

Die relevantesten Proteinfamilien, die an Kreuzreaktivitäten beteiligt sind, sind Tropomyosine bei der Hausstaubmilbenallergie und Serumalbumine bei der Tierhaarallergie. Tropomyosine sind in vor allem in Muskelzellen von Invertebraten wie Hausstaubmilbe, Küchenschaben, Krustentieren (z.B. Crevetten) und Weichtieren (z.B. Tintenfisch) zu finden. Über 50% der Hausstaubmilbenallergiker, die IgE gegen das Tropomyosin Der p 10 aufweisen, haben klinisch relevante kreuzreaktive Symptome beim Genuss von Meeresfrüchten.

Serumalbumine befinden sich vor allem in Hautschuppen und Speichel der Katze (Fel d 2) und des Hundes (Can f 3), aber auch im Fleisch von Schweinen (Sus s 1). Daher können in seltenen Fällen Katzenallergiker einen schweren anaphylaktischen Schock nach dem Konsum von Schweinefleisch erleiden.

Diagnostik:

Die Basis der Diagnostik ist eine ausführliche Anamnese mit Erhebung der Art der Symptome, der Stärke und auch dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptome um erste Hinweise auf mögliche Allergenquellen zu finden. In weiterer Folge ist die Anamnese wichtig um zwischen Sensibilisierung und tatsächlicher Allergie zu unterscheiden. Des Weiteren sollte ein Hauttest mit einer Reihe standardisierter Extrakte sowie Positiv- und Negativkontrolle durchgeführt werden. Dieser Test dient zu einer ersten groben Orientierung über das mögliche Sensibilisierungsprofil, erlaubt jedoch keine Aussage über die Art und Serumkonzentration der spezifischen IgE-Antikörper. Ein Nachteil dieses Tests ist, dass er zurzeit nur mit Allergenextrakten durchgeführt wird, die in ihrem Gehalt an Allergenen zwischen Herstellern und

Chargen stark variieren können. Im Blut kann quantitativ die Höhe der allergenspezifischen IgE-Antikörper bestimmt werden. Von einer Sensibilisierung spricht man ab einem Antikörperspiegel von 0,35 kUA/l. Einerseits kann mittels Extrakten IgE, welches gegen die Allergenquellen gerichtet ist, bestimmt werden. Andererseits erlaubt die Bestimmung von IgE, das spezifisch gegen einzelne Allergene gerichtet ist, eine genauere Diagnostik. Letztere wird Komponentendiagnostik (Allergenmoleküle werden in diesem Zusammenhang auch als „Komponenten“ bezeichnet) genannt und ist vor allem für die Abklärung, ob eine primäre Sensibilisierung oder eine Kreuzreaktivität vorliegt, von großem Wert. Neben der Bestimmung von IgE-Antikörpern gegen einzelne Allergene, der sogenannten Singleplex-Analyse, ist auch die gleichzeitige Bestimmung der IgE-Spiegel gegen über 100 Allergene in einer sogenannten Multiplex-Analyse mittels Microarray-Technologie möglich. Der Vorteil der simultanen Ermittlung von Sensibilisierungen gegen verschiedene Allergene mit geringer Menge Serum kann jedoch auf Kosten der Sensitivität für einige der Einzelallergene erfolgen. Des Weiteren ist es auch möglich, dass Sensibilisierungen aufgezeigt werden, die sich nicht in klinischen Symptomen äußern und somit dem Patienten nicht bekannt sind. Dies erfordert eine genaue Beratung des Patienten über die Relevanz und kann zu Verunsicherung führen. Die differenzierte Analyse der Microarray-Daten ist also zeitintensiver und setzt gute Grundkenntnis der Allergenkomponenten und diverser Kreuzreaktivitäten voraus.

Therapie – wann ist Immuntherapie kontraindiziert:

Allergenkarenz wird als wichtige Maßnahme von den Leitlinien der ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, www.whiar.org) empfohlen, auch wenn die Wirkung dieser Maßnahme durch Studiendaten nicht eindeutig belegbar ist. Bei

Schimmelpilzen kann dies durch Sanierung des dem Schimmelbefall zugrunde liegenden Problems erreicht werden. Bei Hausstaubmilben kann eine Reduktion der Allergenbelastung durch „Milbensanierung“ des Wohnraums erreicht werden. Neben Entfernung von Teppichböden und Vorhängen ist vor allem die Sanierung des Bettes wichtig, da die dort herrschende Wärme und Luftfeuchtigkeit während der Nacht ein ideales Milieu für die Hausstaubmilben bietet. Daher sollten sowohl Matratze als auch Bettdecken täglich über mehrere Stunden gut gelüftet werden. Decken und Polster sollten mindestens alle 4 Wochen bei 60°C gewaschen und anschließend im Trockner getrocknet werden. Außerdem wird die Verwendung von „milbendichten“ Bezügen für Matratze, Pölster und Decken – sogenannte Encasings - empfohlen. Bei Haustieren ist die Allergenkenz oft in der Praxis nicht so leicht zu erreichen, da Felltierallergene ubiquitär, also auch im öffentlichen Raum, nachweisbar sind und sich Patienten häufig nicht zu der Entscheidung, sich von ihren liebgewonnenen Gefährten zu trennen, durchringen können. Zur symptomatischen Therapie werden bei milder allergischer Rhinitis in erster Linie topische und orale Antihistaminika eingesetzt. Es können auch topische Glukokortikoide und lokal abschwellende Nasentropfen bzw. -sprays verabreicht werden. Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie kann man den Leitlinien der ARIA entnehmen. Bezüglich kausaler Immuntherapie empfehlen die Leitlinien der deutschsprachigen Allergiesellschaften zunächst gründliche Maßnahmen zur Eindämmung der Milbenexposition für mindestens 3 Monate durchzuführen, bevor eine Immuntherapie erwogen wird. Bei Tierhaarallergie wird eine Immuntherapie sehr zurückhaltend empfohlen. Nur teilweise oder schlecht kontrollierbares Asthma stellt in jedem Fall eine Kontraindikation für die Immuntherapie dar. Hier kann in Einzelfällen die Gabe des humanisierten monoklonalen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab indiziert sein.

Die spezifische Immuntherapie wird bis heute mit modifizierten Extrakten der Allergenquelle durchgeführt, die in ihrer Zusammensetzung stark variieren können. Eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit kann daher nur Präparat-spezifisch im Rahmen kontrollierter Studien stattfinden. Die Autoren der aktuellen Leitlinie veröffentlichen online etwa halbjährlich eine aktualisierte Übersicht laufender bzw. publizierter Studien mit zugelassenen und neuen Präparaten. Die Evidenz ist allerdings mit Ausnahme der Hausstaubmilben-Immuntherapie insgesamt schlecht, da kaum kontrollierte Studien zur Immuntherapie der Felltier- und Schimmelpilzallergie vorliegen; Kinderstudien fehlen vollständig. Zur Immuntherapie mit Milbenextrakten wurden in den letzten Jahren etliche Daten publiziert, womit sich die Evidenz vor allem hinsichtlich der Anwendung von sublingualen Präparaten zur Behandlung von Asthma deutlich verbessert hat.