

Die Autoren geben einen Überblick über allergische Hauterkrankungen, ihrer Diagnose inkl. der Differentialdiagnose und beschreiben einen spezifischen Therapieansatz. Ein diagnostischer Test wird ausführlich beschrieben und erläutert.

Serologische Allergietests und spezifische Immuntherapie

■ VON R. WAGNER, B. HUNSINGER

Tierärzte und Pferdebesitzer empfinden allergisch bedingte Hauterkrankungen beim Pferd wegen der Komplexität oft frustrierend. Obwohl die Erkrankung für den Patienten nicht direkt lebensbedrohlich ist, kann sie doch zu erheblichen Beschwerden durch Juckreiz, Hautveränderungen und durch Sekundärinfektionen führen, was sogar eine Minderung des Gebrauchswertes der Pferde (um bis zu 50%) mit sich bringen kann.

Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Allergien beim Pferd entstehen durch eine übersteigerte Reaktion des Immunsystems auf körperfremde Substanzen. Allergene wie Pollen, Hausstaub- und Vorratsmilben sowie Pilzsporen, aber auch der Speichel oder das Gift bestimmter Insekten können dabei ätiologisch in Betracht gezogen werden.

SCOTT und MILLER (2003) führen bei den Hypersensibilitäten des Pferdes folgende Erkrankungen an: Urticaria und Angioödem, atopische Dermatitis, Kontakt-, Futtermittel- und Insektenhypersensitivität. Urticaria ist ein Reaktionsmuster und kann viele verschiedene Ursachen haben, aber unter anderem auch ein Symptom von atopischer Dermatitis, Futtermittel- oder Insektenhypersensitivität sein. Die atopische Dermatitis hat eine komplexe Pathogenese, bei der unter anderem allergenspezifische-IgE eine zentrale Rolle spielen (FADOK und GREINER, 1990; HALLIWELL, 1993; ROSENKRANTZ, 1995). Die klinische Symptomatik erstreckt sich von Pruritus und evtl. Urticaria bis zu selbstinduzierten Exkoriationen, Sekundärinfektionen und sämtlichen Sekundärläsionen, wie Alopezie, Hyperpigmentation, Lichenifikation und andere. Die Insektenhypersensitivität, die auch unter den Synonymen „Queensland itch“, „sweet itch“, Culicoideshypersensitivität oder Sommerexzem bekannt ist, ist eine Typ 1 und Typ 4 Hypersensitivität auf die Antigene verschiedener Insekten. Hierbei spielen insbesondere *Culicoides spp.* eine Rolle, aber auch andere Spezies (z. B. *Simulium spp.*, *Culex spp.*, *Stomoxys spp.*, *Bremse Tabanus spp.* o. a.) werden dafür verantwortlich gemacht. Das klinische Erscheinungsbild – Juckreiz mit oder ohne krustöse Papeln – kann streng dorsal verteilt sein, mit Beteiligung von Mähne, Krupp, Schweifansatz und breitet sich dann aber auf Kopf, Schultern und Thorax aus. Das ventrale Verteilungsmuster beginnt am ventralen Thorax, Abdomen, Achsel und Leiste („ventral midline“), wobei auch die Beine und der Zwischenkehl-Bereich oft mit betroffen ist. Pferde mit Insektenhypersensitivität entwickeln selten eine Urticaria und wenn dann meist die papuläre

Form. Da sich die klinischen Erscheinungsbilder von atopischer Dermatitis, Futtermittel- und Insektenhypersensitivität oft ähneln und manche Pferde noch dazu ohnehin an mehreren Allergenen gleichzeitig leiden, ist die diagnostische Aufarbeitung oft schwierig. Entsprechend der Aufarbeitung aller chronischen Hautfälle stellt eine sehr ausführliche Anamnese den zentralen Baustein der Diagnose dar, gefolgt von einer klinisch-dermatologischen Untersuchung. Dies führt zu einer Liste von Differentialdiagnosen, welche mit Hilfe verschiedener diagnostischer Tests erhärtet oder ausgeschlossen werden. Die endgültige Diagnose der Allergien und vor allem der auslösenden Allergene ist die Voraussetzung für eine Erfolg versprechende Therapie mit dauerhafter Wirkung. Eine erste Verdachtsdiagnose ergibt sich wie bereits erwähnt aus einer ausführlichen Anamnese mit Erhebung der vollständigen Vorgeschichte des Pferdes (Rasse, Jahreszeit, Haltung, Fütterung, familiäre Disposition), der klinischen Untersuchung und das Ansprechen auf verschiedene Therapieversuche. Ergänzend empfiehlt sich zur weiteren Abklärung die Untersuchung auf Ektoparasiten und Endoparasiten (Läuse, Haarlinge, bei Schweifläsionen → Chorioptes und Psoroptes und *Oxyuris equi* Infestation und speziell bei Betroffenheit der ventralen Mittellinie → *Onchocerca dermatitis*), sowie eine bakteriologische und mykologische Untersuchung eines Hautgeschabsels (Dermatophilose und Dermatophytose) der veränderten Hautstellen. Nur in Ausnahmefällen kann eine Biopsie für die Diagnose einer allergischen Dermatitis hilfreich sein, sie sagt jedoch nicht unbedingt etwas über das auslösende Allergen aus.

Golden Standard Intrakutantest

Bei der Verdachtsdiagnose atopische Dermatitis und/oder Insektenhypersensitivität können intrakutane und serologische Allergietests durchgeführt werden. Der Intrakutantest wird im Allgemeinen als „golden standard“ gesehen, an dem sich serologische Allergietests messen lassen müssen. Aufgrund aufwendiger Durchführung und notwendiger Erfahrung bei der Auswertung bleibt sein Einsatz jedoch auf wenige spezialisierte Praxen begrenzt. Zudem ist er beim Pferd nur begrenzt aussagefähig, da auch mit verschiedenen kommerziellen Allergenextrakten nicht selten unzuverlässige schlecht reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden (EVANS et al., 1992; LEBIS et al., 2002; KOLM-STARK und WAGNER, 2002; PANHUIZEN et al., 2003). Auch das Problem falsch positiver Reaktionen ist

für den Intrakutantest bekannt (EVANS et al., 1992; LORCH et al., 2001; LEBIS et al., 2002).

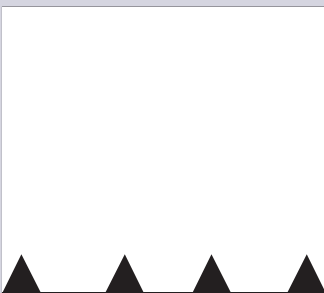
Aufgrund wesentlich leichter Handhabung wird der serologische Allergietest im Vergleich zum Intrakutantest auch weiterhin für eine große Anzahl von Tierärzten die Methode der Wahl sein. Mit einem serologischen Allergietest wird der IgE-Titer gegen ein bestimmtes Allergen im Serum bestimmt. Die Anwendung ist somit auf die IgE-vermittelten Allergien vom Soforttyp (Typ I-Reaktionen) beschränkt. Immunglobulin E spielt eine zentrale Rolle bei vielen allergischen Prozessen, gebildet vom humoralen Immunsystem. Der Name IgE leitet sich von Erythem ab, welches durch Allergene in einer allergischen Haut induziert wird. Eine typisch allergische Reaktion ist durch die Überproduktion von IgE auf häufige Umweltantigene (Pollen, Hausstaubmilben, Insekten usw.) – genannt Allergene – gekennzeichnet. Multivalente Allergene binden an IgE Antikörper, die – an den hoch-affinen Fc(R1) Rezeptor an Mastzellen und Basophile gebunden – eine Kettenreaktion an pro-inflammatorischen Mediatoren und Cytokinen auslösen. Es kommt zu einer Mastzellendegranulation mit Freisetzung von eingelagerten vorgefertigten Mediatoren und zu einer *de novo* Synthese von pro-inflammatorischen Mediatoren. Das Immunsystem benötigt nur einige wenige Minuten, um auf ein Allergen zu reagieren, daher die Bezeichnung Sofortreaktion (Typ 1 Reaktion nach der Gel und Coombs Klassifizierung).

Besonders spezifisch und sensitiv und damit sicher in der Aussage, besonders im Hinblick auf eine spezifische Immuntherapie beim Pferd, ist der sogenannte Fcε-Rezeptor-Test®. Aufwendige Sedierung und Scheren des Pferdes sind nicht notwendig und der standardisierte Testablauf garantiert eine objektive Auswertung des Testergebnisses sowie eine gute

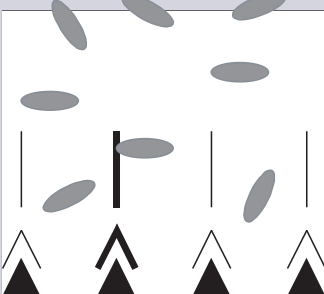
Typ 1 Reaktion des Immunsystems benötigt nur wenige Minuten

Diagramm 1: Fcε-Rezeptor-Test® in der Allergiediagnostik

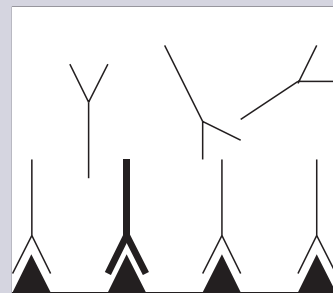
▽ Allergene sind auf dem Trägermaterial gebunden



▽ FcεR1 wird zugegeben. Der Rezeptor bindet spezifisch nur an IgE



▽ Testserum wird zugegeben. Darin enthaltenes allergen-spezifisches IgE und auch IgG binden an das Allergen



▽ Zugegebener Farbstoff markiert den gebundenen Rezeptor und wird spektrometrisch bestimmt.

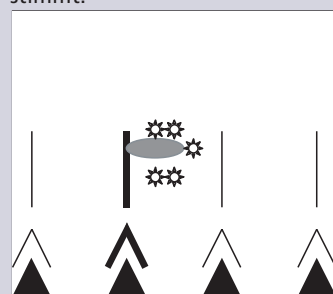
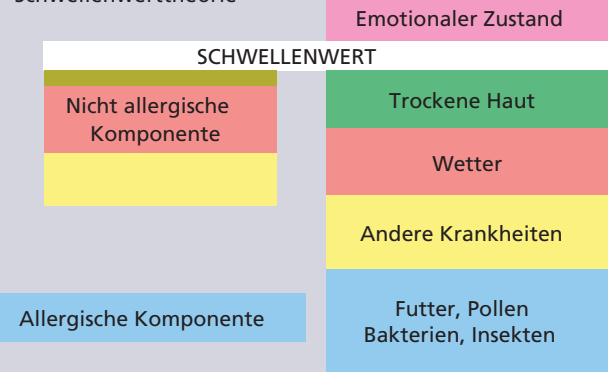


Diagramm 2: Schematische Darstellung der Schwellenwerttheorie



Reproduzierbarkeit. Die biologische Aktivität von IgE ist durch den hoch-affinen FcεR1-Rezeptor bestimmt. Die α-Kette des Rezeptors formt die Bindungsstelle und die β- und die γ-Ketten sind für die Signalübertragung zuständig. Der IgE-FcεR1 Komplex hat eine Ratio von 1:1, d. h. ein IgE Molekül bindet an eine α-Kette. Diese außergewöhnlich hohe Affinität führt zu einer Interaktion von bis zu 14 Tagen (BLOEBAUM, et al., 2004).

Der Fcε-Rezeptor-Test® nutzt die hohe Spezifität und Affinität des Fc-Epsilon-Rezeptors der Mastzellen und Basophilen zum Nachweis von Rezeptor-bindenden und damit zur Degranulierung von Mastzellen führenden IgE Antikörpern im Serum. Die Bindung zwischen dem FcεR1 und IgE ist so spezifisch, so dass andere Immunglobuline nicht gebunden werden können. Das Testprinzip ist im Diagramm 1 dargestellt.

Voraussetzung für ein positives Testergebnis ist eine IgE-vermittelte Reaktion – alle anderen allergischen Reaktionen werden nicht erfasst. Wie auch beim Intrakutantest müssen Absetzfristen von Medikamenten beachtet werden. Für Depotcortisonpräparate werden bis zu drei Monate empfohlen, für orales Prednisolon bis zu 6 Wochen und auch lokale cortisonhaltige Präparate sollten 1–2 Wochen vor der Blutabnahme abgesetzt werden. Der Zeitpunkt der Blutentnahme und somit der Testdurchführung spielt wegen der relativ kurzen Halbwertszeit von IgE im Serum ebenfalls eine Rolle.

Vor dem Allergietest müssen Medikamente rechtzeitig abgesetzt sein

Aufgrund unterschiedlicher Konzentrationen und Halbwertszeiten von allergen-spezifischem IgE in Serum und der Haut werden z. B. bei Hunden saisonale allergische Reaktionen außerhalb der „Allergiesaison“ im serologischen Allergietest wieder negativ, während der Intrakutantest oft über Monate positiv bleibt (DE WECK et al., 1997; LOESENBECK, 2000).

In einer Untersuchung von LORCH et al. (2001) schnitt der Fcε-Rezeptor-Test® im Vergleich mit dem Intrakutantest und zwei anderen serologischen Tests mit der besten Übereinstimmung ab.

Grundsätzlich kann der Fcε-Rezeptor-Test® auch positive Resultate liefern ohne dass klinische sichtbare Anzeichen einer Allergie vorliegen. Nach der Schwellenwerttheorie (siehe Diagramm 2) ist die Ausprägung der klinischen Symptomatik von einer Vielzahl an Komponenten, die sich aufsummieren, um den individuellen Schwellenwert zu überschreiten und somit zur klinischen Symptomatik zu führen, abhängig. Eine weitere Erklärung für positive Resultate ohne das Vorliegen einer klinisch manifesten Allergie könnte zudem in einer funktionellen Heterogenität von IgE liegen, wie sie bereits seit längerem beim Hund (PENG et al., 1993; HALLIWELL et al., 1998) und auch beim Menschen (McDONALD, 1998) diskutiert wird. Umgekehrt ist aus der Humanmedizin bekannt, dass es den

„intrinsischen“ Typ der atopischen Dermatitis gibt. Diese Form macht beim Menschen bis zu 40 % aller Patienten mit atopischer Dermatitis aus, zeigt dieselbe klinische Symptomatik inklusive demselben Verteilungsmuster wie die atopische Dermatitis, es lassen sich jedoch keine IgEs – weder im Haut- noch im serologischen Test – nachweisen (SCHMID et al., 2001).

Das heißt die Diagnose „Allergie“ ist eine klinische Diagnose, die im Wesentlichen mit Hilfe der Anamnese und der klinischen Untersuchung gestellt wird. Ein Allergietest darf nur in diesem Zusammenhang interpretiert werden.

Spezifische Immuntherapie

Unbestritten ist die beste aller Therapien beim allergischen Geschehen die Allergenvermeidung. Jedoch ist eine erfolgreiche Änderung der Haltungsbedingungen der betroffenen Tiere äußerst zeitaufwendig, teuer und in den meisten Fällen kann die angestrebte Allergenvermeidung nicht gewährleistet werden. Als Alternative wird häufig die symptomatische Therapie, zumeist Glucocorticoiden mit oder ohne zusätzlicher palliativer Therapie, eingesetzt.

Bei vielen Fällen von allergischen Hauterkrankungen bietet jedoch auch eine spezifische Immuntherapie (SIT), auch Hypsensibilisierung genannt, eine effektive Behandlungsmöglichkeit (BEECH and MERRYMAN, 1986; ANDERSON et al., 1996; ANDREWS und SCHMEITZEL, 1999; HUNSINGER, 2003). Spezifische Immuntherapie bedeutet die schrittweise Gewöhnung des Organismus an steigende Allergenkonzentrationen, mit dem Ziel allergische Reaktionen zu vermindern. Ihre Wirkung ist komplex und induziert zahlreiche immunologische Vorgänge. Die gängigste Theorie der Wirkungsweise der SIT ist die

Modulation der T-Zellfunktion des Immunsystems zur Bildung von supprimierenden antigenspezifischen Th1-Zellen. Die Interferon- γ -Produktion der Th1-Zellen hemmt die IgE-Bildung und die Entwicklung von Th2-Zellen. Die Immunstimulation findet bevorzugt lokal in der Haut und weniger im Blut statt, daher kann eine Therapieerfolgsüberprüfung schwierig sein. Die Theorie der blockierenden IgG Antikörper ist noch immer kontrovers. Im Blut können IL-10 produzierende T-Zellen entdeckt werden, das führt zu zahlreichen anti-allergischen Veränderungen und unterstützt auch die IgG Produktion. Die SIT greift daher kausal an den pathophysiologischen Mechanismen der allergischen Erkrankung an. Ein Vorteil der spezifischen Immuntherapie ist auch, dass der Beginn einer neuen Sensibilisierung verhindert wird (BOUSQUET, 2004). In der Humanmedizin beträgt die Dauer der Immuntherapie mindestens 3 Jahre bis hin zu 5 Jahren, in der Veterinärmedizin wird jedoch bei gutem Ansprechen eine lebenslange Therapie empfohlen, da die Erfahrung zeigt, dass nach dem Absetzen der Therapie häufig innerhalb von 1–2 Jahren mit einem Rezidiv zu rechnen ist.

Beim Pferd lebenslange Immuntherapie sinnvoll

Für den praktizierenden Tierarzt wie für den Patienten ist der Erfolg einer Therapie entscheidend. Die wenigen Literaturangaben zum Therapieerfolg einer spezifischen Immuntherapie z. B. beim Sommerekzem schwanken zwischen ca. 16 % (BARBET et al.; 1990) und ca. 60 % (ANDERSON et al.; 1996). ROSENKRANTZ et al. (1998) geben bei auf Pollen und Insekten allergischen Pferden eine gute Erfolgsquote von 64 % an, erwähnen jedoch das Insektenallergiker länger brauchen, bis es zu einer Verbesserung kommt. Eigene Untersuchungen (HUNSINGER, 2003) ergaben, dass bei über 50 % der erfassten Sommerekzem-Patienten eine sehr gute bis deutliche Besserung der klinischen Symptomatik erzielt werden konnte (vgl. Diagramm 3).

Diese Erfolgsaussichten konnten bei frühzeitiger Diagnosestellung (Intrakutan- oder Serumtest bei Vorliegen klinischer Symptomatik) und anschließend raschem Therapiebeginn massiv erhöht werden. So sprachen über 2/3 der Patienten, die innerhalb der ersten 2 Jahre nach Auftreten erster Krankheitserscheinungen hyposensibilisiert wurden, mit deutlicher Symptombesserung auf die SIT an (vgl. Diagramm 4). Bei chronisch Kranken, die schon längere als 3 Jahre unter dem Sommerekzem litten oder bei denen sich unter Umständen das saisonale Krankheitsgeschehen bereits zu einer ganzjährigen Dermatose entwickelt hatte, konnte die klinische Symptomatik durch eine SIT nur wenig oder gar nicht beeinflusst werden. ■

Frühe Immuntherapie erhöht die Erfolgsaussichten

entwickelt hatte, konnte die klinische Symptomatik durch eine SIT nur wenig oder gar nicht beeinflusst werden. ■

■ Literatur bei den Autoren:

Dr. Regina Wagner
Pommersdorf 14
3820 Raabs/Thaya
0043-2846-20751
info@vetderm.at

Birgit Hunsinger
LABOKLIN GmbH & Co. KG
Prinzregentenstraße 3
97688 Bad Kissingen
info@laboklin.de

