

# Kreuzreaktivität auf Bienen- und Wespengift

**Trotz Verfügbarkeit standardisierter Giftextrakte für Hauttestung und In-vitro-Verfahren erweist sich die aktuelle Diagnostik der Insektengiftallergie oft als unbefriedigend. Ein regelmäßiges diagnostisches Problem sind gleichzeitige Sensibilisierungen auf verschiedene Hymenopterengifte. Die Interpretation der Befunde in Hinblick auf die potenzielle klinische Relevanz der multiplen Reaktivität und Wahl des geeigneten Giftes zur Immuntherapie bereitet hier oft Schwierigkeiten.**

## Doppelpositivität auf Bienen- und Wespengift

Die fast obligat auftretende multiple Reaktivität mit verschiedenen *Vespinae*-Giften (Kurz- und Langkopfwespen, Hornisse) bei Wespengiftallergikern stellt wegen der sehr hohen immunologischen Ähnlichkeiten zwischen diesen Giften kaum ein diagnostisches Problem dar [13], während im Mittelmeerraum die Abgrenzung genuiner Sensibilisierungen auf die weniger eng verwandten Feldwespen (*Polistes*) kritisch ist. In Mitteleuropa steht v. a. die Problematik der Doppelsensibilisierung gegenüber Bienen- und Wespengift im Vordergrund, die 30–40% der Routinepatienten betrifft [6, 14, 24].

### ➤ Von einer Doppelsensibilisierung sind 30–40% der Routinepatienten betroffen

Für das Auftreten von Doppelsensibilisierungen gegenüber Bienen- und Wespengift wurden 3 Ursachen identifiziert, die einzeln oder auch kombiniert wirksam werden können:

- unabhängige Sensibilisierung auf beide Gifte,
- Kreuzreaktion zwischen den Hyaluronidasen im Bienen- und Wespengift,
- Kreuzreaktion über Kohlenhydratepitope („cross-reactive carbohydrate determinants“, CCDs).

Das klassische Verfahren zur Abklärung von Doppelsensibilisierungen ist die reziproke In-vitro-Inhibition, bei der die IgE-Bindung an Bienen- bzw. Wespengift nach Präinkubation des Serums mit jeweils beiden Giften verglichen wird [25, 29]. Seit Kenntnis der häufigen Beteiligung von IgE-Antikörpern gegen Kohlenhydratdeterminanten bei der Doppelpositivität ist die zusätzliche Inklusion entsprechender CCD-reicher Inhibitoren (z. B. Bromelain) sinn-

voll. Im Idealfall ermöglicht die reziproke Inhibition eine klare Aussage, ob eine echte Doppelsensibilisierung vorliegt, bzw. erlaubt sie im Fall einer Kreuzreaktivität die Identifizierung des für die Immuntherapie relevanten Giftes.

Grundsätzlich zeigen Inhibitionsexperimente 3 Hauptmuster von Kreuzreaktionen zwischen Bienen- und Wespengift:

- keine gegenseitige Inhibition (→ bei Unkenntnis des auslösenden Insekts Immuntherapie mit beiden Giften indiziert),
- partielle einseitige oder wechselseitige Kreuzinhibition (→ bei Unkenntnis des auslösenden Insekts Immuntherapie mit beiden Giften indiziert),
- komplette einseitige Kreuzinhibition (→ Immuntherapie mit dem Gift, das sich nur autolog inhibieren lässt).

**Tab. 1** Glykosylierung von Hymenopterengiftallergenen

| Protein                                     | IUIS-Bezeichnung | kDa   | Glykosyliert (potenzielle Glykosylierungsstellen) |
|---------------------------------------------|------------------|-------|---------------------------------------------------|
| <b>Bienengift</b>                           |                  |       |                                                   |
| Melittin                                    | Api m 4          | 2,8   | Nein                                              |
| ?                                           | Api m 6          | 8     | Nein                                              |
| Phospholipase A2                            | Api m 1          | 16–20 | Ja (1)                                            |
| Serinprotease                               | Api m 7          | 30–39 | Ja (4)                                            |
| Hyaluronidase                               | Api m 2          | 44    | Ja (4)                                            |
| Saure Phosphatase                           | –                | 44–49 | Ja (4)                                            |
| Carboxylesterase                            | –                | 60–69 | Ja (4)                                            |
| „Carbohydrate-rich protein“                 | –                | ?     | Ja                                                |
| „Hexamerin-like protein“                    | –                | 78    | Ja                                                |
| Allergen C?                                 | –                | ~100  | Ja                                                |
| <b>Wespengift (<i>Vespula vulgaris</i>)</b> |                  |       |                                                   |
| Antigen 5                                   | Ves v 5          | 23    | Nein                                              |
| Phospholipase                               | Ves v 1          | 35    | Nein                                              |
| Hyaluronidase 1                             | Ves v 2a         | 43–45 | Ja (4)                                            |
| Hyaluronidase 2                             | Ves v 2b         | 43–45 | Ja (2)                                            |
| V-mac-1-Homolog                             | –                | 100   | Ja                                                |

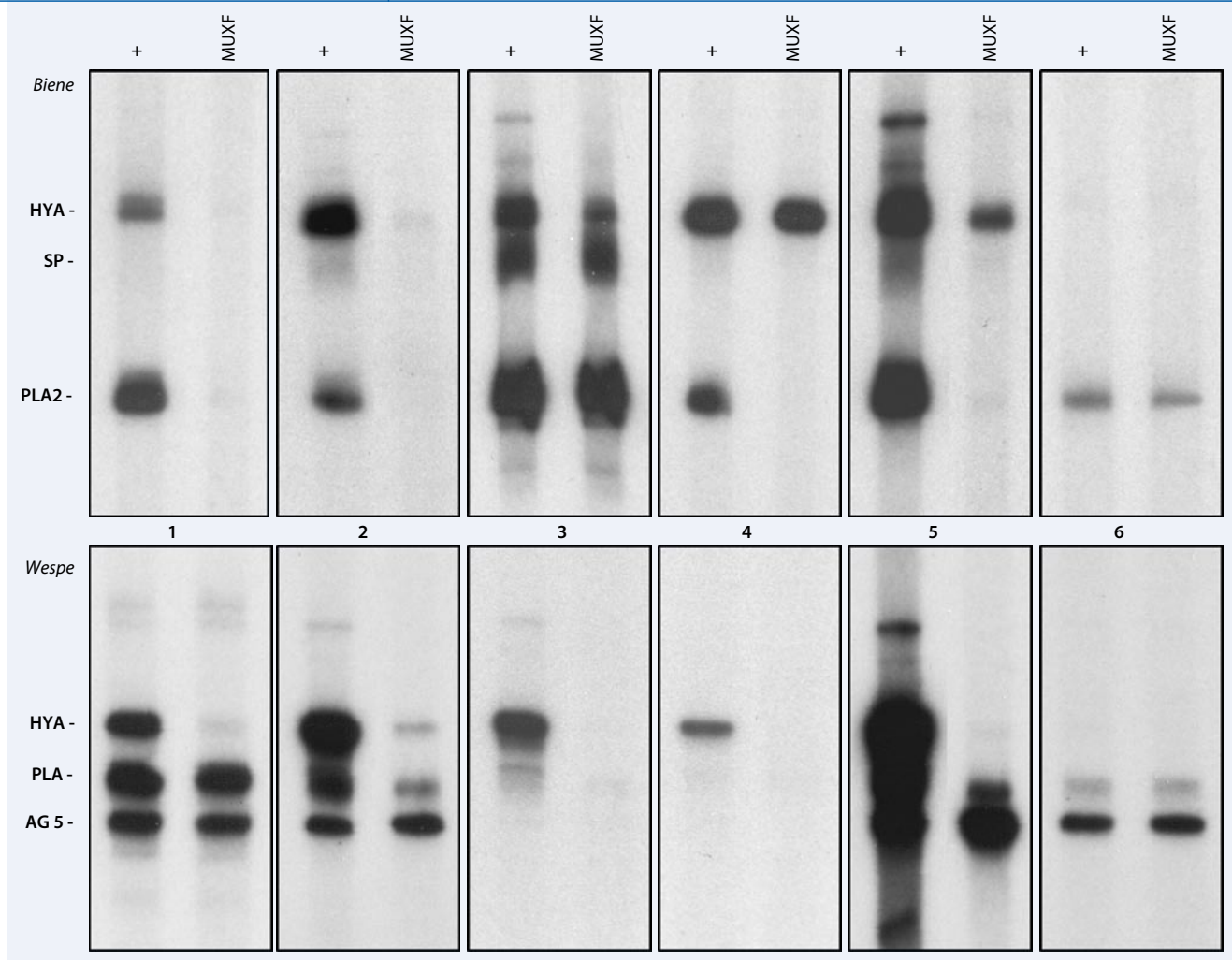


**Abb. 1** ▲ Westernblot-Inhibition mit dem CCD-haltigen synthetischen Glykoprotein MUXF-BSA bei 6 doppelt positiven Insektengiftallergikern. Patient 1–2: CCD-positive Wespengiftallergiker, die im Bienengift ausschließlich mit CCDs reagieren. Patient 3–4: CCD-positive Bienengiftallergiker, die im Wespengift ausschließlich mit CCDs reagieren. Patient 5–6: Wespengiftallergiker mit echter Doppelsensibilisierung (Patient 5: CCD-positiv, Patient 6: CCD-negativ). (+ nicht inhibierte Positivkontrolle, MUXF Inhibition mit MUXF-BSA, HYA Hyaluronidase, PLA Phospholipase, AG 5 Antigen 5, SP putative Serinprotease)

Der Anteil unabhängiger Doppelsensibilisierungen (Inhibitionsmuster 1) wird mit 32–67% angegeben [25, 27, 29]. Da bei weiteren 14–36% eine partielle Kreuzreaktivität zwischen den Giften (Inhibitionsmuster 2) bestehen kann, würden weniger als 20% der Doppelsensibilisierungen ausschließlich Folge einer Kreuzreaktion (Inhibitionsmuster 3) sein. In anderen Studien wird deren Anteil mit 40% aber deutlich höher angenommen [6]. Neuere Beobachtungen sprechen dafür, dass der Anteil echter Doppelsensibilisierungen aus methodischen Gründen in älteren Inhibitionsstudien möglicherweise überschätzt wurde.

### Verantwortliche kreuzreaktive Strukturen

Als verantwortliche kreuzreaktive Allergene im Bienen- und Wespengift wurden schon früh die Hyaluronidasen identifiziert [12]. Die Hyaluronidasen, Glykoproteine aus der Familie 56 der Glykosylhydrolasen (E.C. 3.2.1.35) mit einem Molekulargewicht von 40–45 kDa, sind unter den bekannten Hymenopterenallergenen die am stärksten konservierten Proteine. Zwischen den Hyaluronidasen der *Vespinæ* besteht über 90% Sequenzhomologie, zwischen *Vespula* und *Polistes* noch 73%, und zwischen der Hyaluronidase des Bienengifts (Api m 2) und der in Wespengiften (Ves v 2, Dol m 2) eine Identität von etwa 50% [13].

### Der größte Teil der Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Wespengift erfolgt über kreuzreaktive Kohlenhydratseitenketten an Glykoproteinen

Rezente Studien sprechen allerdings dafür, dass der größte Teil der beobachteten Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Wespengift nicht über Peptid epitope, sondern über kreuzreaktive Kohlenhydratseitenketten an Glykoproteinen erfolgt [8, 9, 14, 19, 21].

## Fucosylierte N-Glykane: IgE-Panepitope mit geringer klinischer Relevanz

Die Struktur der verantwortlichen IgE-bindenden Kohlenhydratstrukturen ist seit Langem genau bekannt. Es handelt sich um N-Glykane mit  $\alpha$ 1,3-gebundener Fucose, wie sie bei Insekten und im gesamten Pflanzenreich, nicht aber bei Säugtieren, weit verbreitet sind [2, 7]. Bei Pflanzen kann zusätzlich Xylose an  $\beta$ 1,2-Position des Glykangrundgerüsts eine antigene Determinante darstellen.

Sera, die CCD-spezifische IgE-Antikörper enthalten, zeigen in vitro eine polyvalente Reaktivität mit pflanzlichen Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen bei durchweg fehlendem klinischem Korrelat [1, 4, 22]. Rezente Studien haben gezeigt, dass viele CCD-positive Insektengiftallergiker auch mit CCDs in Naturlatex reagieren ohne dass entsprechende Unverträglichkeitsreaktionen auftreten [21]. Die klinische Relevanz CCD-spezifischer IgE-Antikörper wurde und wird deshalb als gering angesehen, wenngleich auch Beobachtungen vorliegen, die eine biologische Aktivität zumindest in Einzelfällen nahelegen und eine klinische Relevanz nicht generell ausschließen [2, 5]. Der Grund für die geringe klinische Relevanz der Antikörper ist nach wie vor unklar. Die Vermutung einer niedrigen Bindungsaffinität konnte zuletzt experimentell nicht bestätigt werden [15].

## Prävalenz und Ursprung CCD-spezifischer IgE-Antikörper

Die Prävalenz CCD-spezifischer IgE-Antikörper wird für Atopiker mit 10–30% angegeben (wobei Pollenallergiker die höchsten Werte aufweisen), bei Nichtatopikern dürfte sie nur bei etwa 5% liegen [3, 7, 22]. Möglicherweise erklärt dies teilweise die bisweilen beobachtete höhere Rate von latenten Insektengiftsensibilisierungen bei Atopikern [26]. Neben der augenscheinlichen Rolle von CCDs in Pollen und pflanzlichen Nahrungsmitteln als primäre Sensibilisierungsquellen scheinen Insektenstiche selbst potente Induktoren einer CCD-spezifischen Immunantwort zu sein. In einer Studie an 259 Insektengiftallergikern erwiesen sich 26%

## Zusammenfassung · Abstract

Hautarzt 2008 DOI 10.1007/s00105-008-1485-3  
© Springer Medizin Verlag 2008

W. Hemmer

### Kreuzreaktivität auf Bienen- und Wespengift

#### Zusammenfassung

Bei 30–40% der Insektengiftallergiker besteht serologisch eine Doppelpositivität gegenüber Bienen- und Wespengift. Neben echten Doppelsensibilisierungen sind klinisch irrelevante IgE-Antikörper gegen kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten ( $\alpha$ 1,3-fucosylierte N-Glykane; „cross-reactive carbohydrate determinants“, CCDs) die häufigste und oft alleinige Ursache der Doppelpositivität. Wichtigste CCD-haltige Allergene in den Giften sind die Hyaluronidasen. Spezifische Kreuzreaktionen über die Hyaluronidasepeptide sind vergleichsweise selten, wobei sich im Wespengift die Hyaluronidase nach Berücksichtigung von CCDs nur als Minorallergen erweist. In-vitro-Tests mit fucosylierten pflanzlichen Glykoproteinen (z. B. Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im CAP-System auf

Bromelain) liefern im Routinebetrieb wertvolle Informationen über die Präsenz CCD-spezifischer Antikörper in einzelnen Sera, schließen aber bei positivem Ergebnis (70–80% aller doppelt positiven Sera) eine echte Doppelsensibilisierung nicht zwingend aus. Eine genaue Abklärung ist derzeit nur über reziproke Inhibitionsexperimente unter Einschluss fucosylierter pflanzlicher Glykoproteine möglich. Eine erhebliche Vereinfachung würde die Serodiagnostik auf Basis CCD-freier rekombinanter Allergene bedeuten.

#### Schlüsselwörter

Hyaluronidase · Hymenopteren · Insektengiftallergie · Kreuzreaktion · Kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten

## Cross-reactivity to honeybee and wasp venom

#### Abstract

About 30–40% of patients with insect venom allergy have IgE antibodies reacting with both honeybee and *Vespula* venom. Apart from true double sensitization, IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCDs,  $\alpha$ 1,3-fucosylated N-glycans) with low clinical relevance is the most frequent and often only cause for the multiple reactivity. Venom hyaluronidasen have been identified as the most important allergens displaying CCDs, whereas cross-reactions through the hyaluronidasen's peptide backbones are less common. If IgE binding to CCDs is disregarded, *Vespula* venom hyaluronidase is only a minor allergen. In-vitro tests using fucosylated plant glycoproteins (e.g. assessment of specific IgE antibodies by CAP-FeIA to brome-

lain) are helpful in identifying sera containing CCD-specific IgE, although a positive result (occurring in 70–80% of all double-positive sera) does not reliably exclude true double-sensitization. Reciprocal in-vitro inhibition including non-venom inhibitor proteins rich in CCDs is the method of choice to discriminate between double-sensitization and cross-reactivity. Future in-vitro diagnosis will be markedly improved when recombinant allergens lacking CCDs become commercially available.

#### Keywords

Cross-reactive carbohydrate determinants · Cross reactions · Hyaluronidase · Hymenoptera · Insect venom allergy

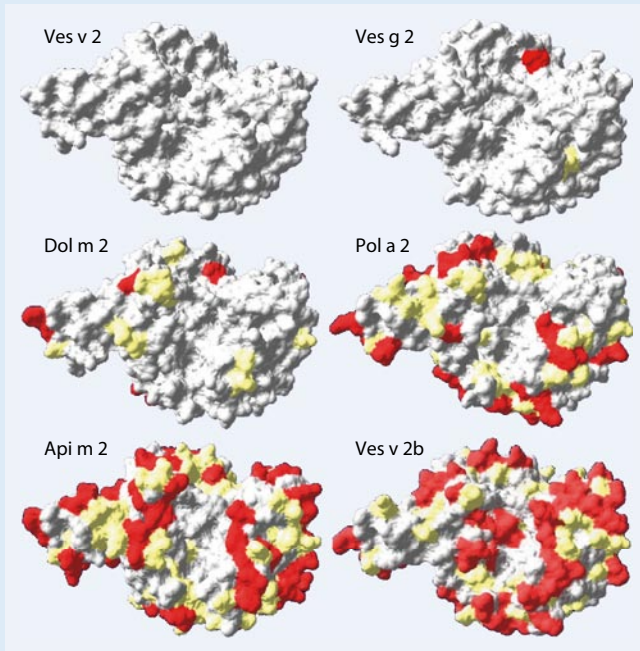


**Abb. 2** ▲ Oberflächenvergleich der Hyaluronidasen von *Vesula germanica* (Ves g 2, SwissProt Q05FZ2), *Dolichovespula maculata* (Dol m 2, P49371), *Polistes annularis* (Pol a 2, Q9U6V9) und Honigbiene (Api m 2, Q08169) sowie der Hyaluronidase-Isoform Ves v 2b (Q5D7H4) mit *Vesula vulgaris*-Hyaluronidase (Ves v 2, SwissProt P49370). 3D-Modell Ves v 2 nach [28], Api m 2 nach [23], übrige Modelle mittels Swiss-Model (<http://swissmodel.expasy.org>). Mit Ves v 2 identische Aminosäuren hellgrau, konservative und nichtkonservative Substitutionen gelb bzw. rot

als CCD-positiv, aber nur etwas mehr als ein Drittel davon hatte einen atopischen Hintergrund [19]. Die Autoren schließen, dass – unter Annahme einer Sensibilisierungsrate von 25% nach einem Stichereignis – mindestens 4% der jemals Gestochebenen CCD-spezifische IgE-Antikörper entwickeln, ein Prozentsatz, der gut mit der für Nichtatopiker angegebenen Prävalenz von 5% übereinstimmt [22].

### Relevanz von CCD-spezifischem IgE bei doppelt positiven Insektengiftallergikern

Trotz früher Hinweise auf eine mögliche Bedeutung von CCDs bei der Problematik der Doppelpositivität [4, 24] wurde ihre Rolle erst spät systematisch untersucht [8]. Mittlerweile liegen mehrere Studien vor, die mittels RAST- oder Westernblot-Inhibition zeigen konnten, dass bei CCD-positiven Insektengiftallergikern die Reaktivität mit dem Zweitgift oft ausschließlich gegen dessen Kohlenhydratdeterminanten gerichtet ist (■ **Abb. 1**; [9, 14, 19]). Den derzeit verfügbaren Daten zufolge

könnte dies für >70–90% aller CCD-positiven Sera zutreffen.

Als einfache Screeningverfahren zum Nachweis CCD-spezifischer Serum-IgE-Antikörper haben sich In-vitro-Tests mit den fucosylierten pflanzlichen Glykoproteinen Bromelain und Meerrettich-Peroxidase bewährt [14, 22], aber auch die Reaktivität mit komplexeren Allergenquellen wie Naturlatex, Rapspollen und anderen Pollen – insbesondere bei gleichzeitig negativen Hauttestergebnissen – kann als Indikator herangezogen werden [8, 15, 19, 21]. Bis zu 80% aller doppelt positiven Sera erweisen sich dabei als CCD-positiv. Eine simultane Immunantwort gegen Zuckerdeterminanten und Peptidotope in beiden Giften ist aber möglich, sodass der alleinige Nachweis CCD-spezifischer Antikörper im Serum eine echte Doppelsensibilisierung nicht zwingend ausschließt ([9, 14]; s. auch ■ **Abb. 1**, Patient 5). Es ist noch wenig untersucht, inwieweit zelluläre diagnostische Verfahren (z. B. Basophilenaktivierungstests), die im Fall unklarer Routinebefunde oft hilfreiche Zusatzinformationen zur Identifizierung des relevanten Giftes liefern, zwi-

schen Sensibilisierungen gegenüber Peptid- bzw. Kohlenhydratpeptiden diskriminieren könnten.

### Lokalisation der CCDs im Bienen- und Wespengift

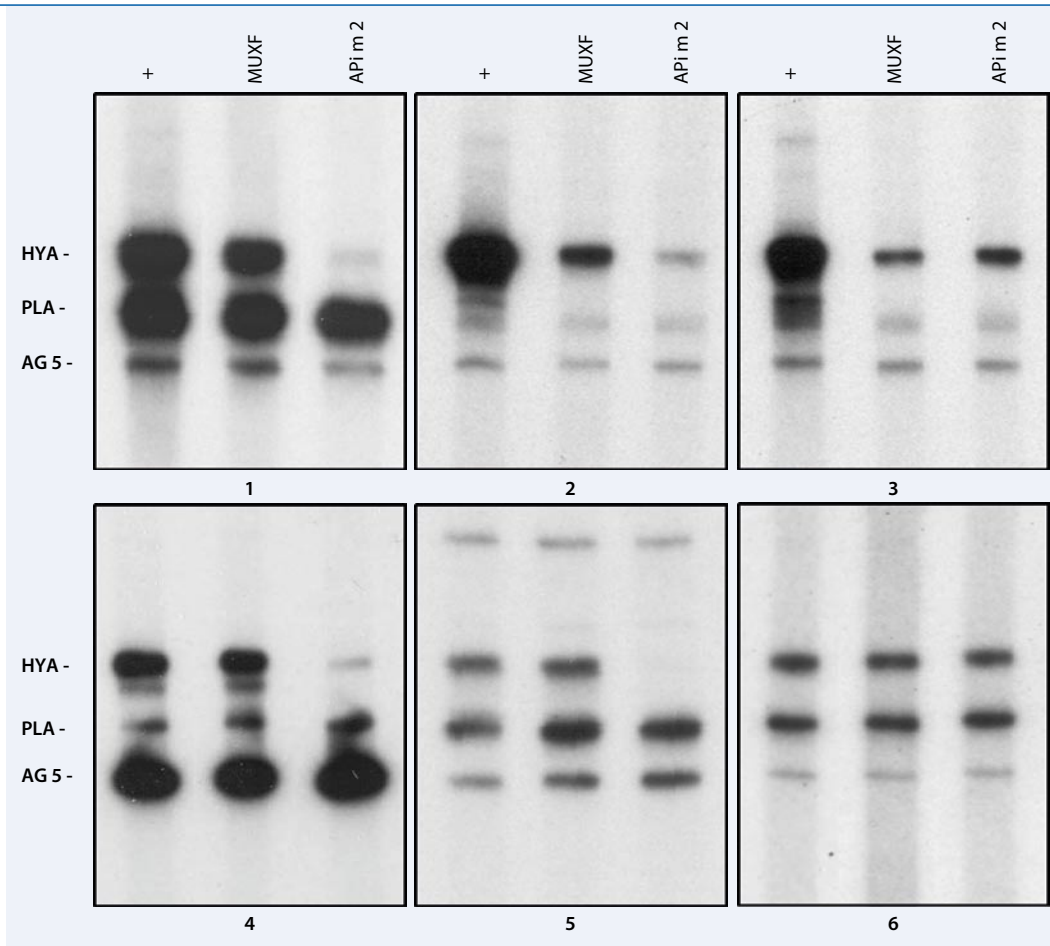
Bienengift war eine der ersten Allergenquellen, in der einzelne glykosylierte Allergene identifiziert und die biochemische Struktur der verantwortlichen Glykane im Detail aufgeklärt wurden [20]. Am Modell der Bienenphospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) wurde schließlich erstmals der Nachweis erbracht, dass die N-Glykane selbst IgE binden können [30].

Die CCD-haltigen Glykoproteine in den Hymenopterengiften sind mittlerweile großteils bekannt (■ **Tab. 1**). Im Bienengift sind neben der PLA<sub>2</sub> auch die meisten anderen Major- und Minorallergene glykosyliert [13, 20]. In Westernblots zeigt sich die stärkste Antikörperbindung im Bereich um 45 kDa (Hyaluronidase/saure Phosphatase) sowie im hochmolekularen Bereich bis 100 kDa, während native PLA<sub>2</sub> nicht oder nur schwach erkannt wird [9, 21]. Vergleichbare hochmolekulare Proteine wurden schon früher als potenzielle Minorallergene beschrieben [11] und einige von ihnen jüngst genauer charakterisiert [13]. Es ist gegenwärtig unklar, wie häufig diese hochmolekularen Allergene auch als „echte“ Allergene fungieren, die diagnostisch und therapeutisch berücksichtigt werden müssen.

Das Glykanrepertoire im *Vesula*-Gift wurde erst vor Kurzem aufgeklärt [17]. Grundsätzlich wurden hier identische Kohlenhydratstrukturen wie im Bienengift gefunden. Im Unterschied zu diesem enthält Wespengift nur die Hyaluronidase als wichtiges Glykoallergen [9]. Ein glykosyliertes 100-kDa-Protein in *V. vulgaris* konnte massenspektrometrisch als Homolog von V mac 1, einem in der amerikanischen *V. maculifrons* beschriebenen 97-kDa-Allergen [12], identifiziert werden.

CCDs sind vermutlich auch teilweise für Kreuzreaktionen zwischen Bienen- und Hummelgift verantwortlich, das als weiteres Majorallergen eine nachweislich N-glykosylierte Serinprotease enthält [13]. Für Kreuzreaktionen innerhalb der Vespinae dürften CCDs diagnostisch wenig relevant sein, weil hier auch auf Proteinebene

**Abb. 3** ► Kreuzreaktionsmuster zwischen Wespen- und Bienengifthyaluronidase: Westernblot mit Wespengift bei 6 Wespengiftallergikern mit IgE gegen Ves-v-2-Peptidpitope, Inhibition mit CCDs (MUXF-BSA) und Api m 2. Patient 1–3: CCD-positiv, Patient 4–6: CCD-negativ. (+ nicht inhibierte Positivkontrolle, MUXF Inhibition mit MUXF-BSA, Api m 2 Inhibition mit MUXF-BSA plus gereinigtem Api m 2, HYA Hyaluronidase, PLA Phospholipase, AG 5 Antigen 5)



ne erhebliche Sequenzhomologien bestehen, möglicherweise sind sie aber bei der Beurteilung von Kreuzreaktionen zwischen *Vespula* und *Polistes* zu berücksichtigen. Bekannt ist auch eine Kreuzreaktivität auf der Ebene von CCDs zwischen dem Feuerameisen- (*Solenopsis-invicta*-) und Bienen- bzw. *Vespula*-Gift [13].

### Quantitative Aspekte von CCDs in Hymenopterengiften

Obwohl die im Bienen- und Wespengift identifizierten N-Glykane weitgehend identisch sind, scheint die Menge an IgE-bindenden CCDs im Bienengift wegen der größeren Zahl glykosylierter Allergene höher zu sein [8]. Sera mit hohen Anti-CCD-IgE-Spiegeln erreichen daher in vitro mit Bienengift besonders hohe Bindungsscores. Dies könnte erklären, warum Wespengiftallergiker häufiger und stärker mit Bienengift mitreagieren als umgekehrt [6, 24]. Dies kann auch dazu führen, dass bei Wespengiftallergikern der RAST auf Bienengift höher ausfällt als

auf Wespengift selbst. Die Annahme, der höhere RAST-Wert würde im Zweifelsfall das relevante Insekt identifizieren, ist hier irreführend. Einer diesbezüglichen Untersuchung im eigenen Patientengut zufolge reagieren sogar über 40% der CCD-positiven Wespengiftallergiker in vitro stärker mit Biene als mit Wespe.

Parallele Beobachtungen liegen aus Inhibitionsstudien vor. So kann bei Wespengiftallergikern die IgE-Bindung an CCDs im Bienengift mit Wespengift oft nur partiell gehemmt werden, während mit identischen Mengen Bienengift oder pflanzlichen Glykoproteinen eine komplette Inhibition möglich ist [8, 9]. Obwohl hier die Reaktivität mit Bienengift ausschließlich auf CCDs beruht, würde bei konventioneller reziproker Inhibition aufgrund der unvollständigen Kreuzinhibition fälschlicherweise die Diagnose einer Doppelsensibilisierung gestellt werden. Es ist gut vorstellbar, dass die Zahl echter Doppelsensibilisierungen in älteren Inhibitionsstudien ohne Einschluss CCD-haltiger Inhibitoren überschätzt wurde.

### Kreuzreaktionen über Hyaluronidasepeptide

Das Ausmaß der Kreuzreaktivität zwischen den Peptidgerüsten von Api m 2 und Ves v 2 bedarf angesichts der CCD-Problematik einer Reevaluierung. Die 3-dimensionale Struktur beider Allergene wurde bereits experimentell aufgeklärt [23, 28]. Während die Proteine grundsätzlich identische räumliche Faltungsmuster haben, weisen ihre Oberflächen außerhalb des stark konservierten aktiven Zentrums erhebliche Unterschiede in Topologie und elektrostatischem Potenzial auf (■ Abb. 2). Manche Autoren halten deshalb eine relevante Kreuzreaktivität auf IgE-Ebene für wenig wahrscheinlich [28]. Aktuelle Studien bei Wespengiftallergikern mit spezifischem IgE gegen das Wespengifthyaluronidase-Peptid zeigen allerdings, dass bei fast 50% der Sera die IgE-Bindung an Ves v 2 vollständig oder teilweise mit Api m 2 inhibiert werden kann (■ Abb. 3; [10]).

Ob diese serologische Kreuzreaktivität tatsächlich klinisch relevant werden kann, ist kaum dokumentiert. Tatsächlich liegen nur wenige Daten über das Antikörperrepertoire bei Patienten mit systemischen Reaktionen nach Stichen beider Insektenarten vor. Wo entsprechende serologische Begleituntersuchungen durchgeführt wurden, scheinen durchweg distinkte Sensibilisierungen gegen beide Gifte vorgelegen zu haben [19].

## Wespengifthyaluronidase – ein Majorallergen?

Aufgrund der Erkenntnisse über die Wichtigkeit von CCDs bei der IgE-Bindung an Wespenshyaluronidase muss die Frage nach der Bedeutung dieses Proteins als Majorallergen neu gestellt werden. Laufende Westernblot-Studien an über 100 Wespengiftallergikern sprechen dafür, dass eine Reaktivität mit Ves v 2 hauptsächlich bei doppelt positiven Patienten zu finden ist [10]. Obwohl hier fast 90% der Sera mit Ves v 2 reagieren, ist die Bindung in 70% der Fälle ausschließlich gegen dessen CCDs gerichtet. Bei monovalenten, CCD-negativen Wespengiftallergikern reagieren nur ca. 10% mit Ves v 2. Demnach stellt die Hyaluronidase im Wespengift lediglich ein Minorallergen dar.

Noch völlig unbekannt ist die potenzielle allergene Rolle von Ves v 2b, einer kürzlich entdeckten Hyaluronidase-Isoform, die mit der „klassischen“ Hyaluronidase in der Elektrophorese komigriert und mit den bisher bekannten Vespiden-Hyaluronidasen (Ves v 2, Dol m 2, Pol a 2) 58–59% Sequenzübereinstimmung aufweist [17]. Die ebenfalls glykosylierte Isoform weist keine Hyaluronidaseaktivität auf (Doppelmutation im aktiven Zentrum an den Positionen 109 Asp→His und 111 Glu→His) und ist interessanterweise das in der Hyaluronidasebande weitaus häufigere Protein [18].

## Fazit für die Praxis

**Klinisch irrelevante IgE-Antikörper gegen kreuzreaktive Kohlenhydratseitenketten (CCDs) sind häufige Ursache doppelt positiver In-vitro-Befunde gegenüber Bienen- und Wespengift und oft allein für die Reaktivität mit dem Zweitgift verantwort-**

**lich. Kreuzreaktionen über die Hyaluronidasepeptide können vorkommen, ihre klinische Relevanz ist aber unklar. In der Routinediagnostik gibt ein einfacher In-vitro-Test mit Bromelain oder anderen pflanzlichen Glykoproteinquellen Auskunft über die Präsenz CCD-spezifischer Antikörper im Serum als mögliche Ursache der Doppelpositivität. Ein positives Ergebnis schließt jedoch das Vorliegen einer echten Doppelsensibilisierung nicht zwingend aus. Eine detaillierte Abklärung ist derzeit nur mittels reziproker In-vitro-Inhibition unter Einschluss pflanzlicher CCD-Quellen möglich. Einen entscheidenden Fortschritt bei der Problematik der Doppelpositivität würde die künftige Verfügbarkeit CCD-freier rekombinanter Allergene bringen.**

## Korrespondenzadresse

Univ.-Doz. Dr. W. Hemmer



FAZ – Floridsdorfer Allergiezentrum  
Franz-Jonas-Platz 8/6,  
1210 Wien  
Österreich  
hemmer@faz.at

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Aalberse RC, Koshte V, Clemens JGJ (1981) Cross-reactions between vegetable food, pollen and bee venom due to IgE antibodies to a ubiquitous carbohydrate determinant. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 66: 259–260
2. Altmann F (2007) The role of protein glycosylation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 142: 99–115
3. Bencurova M, Hemmer W, Focke-Tejkl M et al. (2004) Specificity of IgG and IgE antibodies against plant and insect glycoprotein glycans determined with artificial glycoforms of human transferrin. *Glycobiology* 14: 457–466
4. Broichmann PW, Kästner H, Kalveram KJ (1992) Pseudopolyvalent immediate-type sensitization within the meaning of cross-allergy between bee and wasp venom, pollen, vegetable foods and crustaceans. *Allergologie* 15: 295–299
5. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH et al. (2004) Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 34: 137–144
6. Egner W, Ward C, Brown DL, Ewan PW (1998) The frequency and clinical significance of specific IgE to both wasp (*Vespula*) and honey-bee (*Apis*) venoms in the same patient. *Clin Exp Allergy* 28: 26–34
7. Fötisch K, Vieths S (2001) N- and O-linked oligosaccharides of allergenic glycoproteins. *Glycoconj J* 18: 373–390
8. Hemmer W, Focke M, Kolarich D et al. (2001) Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 108: 1045–1052

9. Hemmer W, Focke M, Kolarich D et al. (2004) Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy* 34: 460–469
10. Hemmer W, Jin C, Focke M et al. (2007) IgE reactivity with peptid versus carbohydrate epitopes on yellow jacket venom hyaluronidase and specific cross-reactivity with hyaluronidase from honeybee venom. *Allergy* 62 (Suppl 83): 112
11. Hoffman DR, Shipman WH, Babin D (1977) Allergens in bee venom II. Two new high molecular weight allergenic specificities. *J Allergy Clin Immunol* 59: 147–153
12. Hoffman DR, Wood CL (1984) Allergens in hymenoptera venom XI: Isolation of protein allergens from *Vespula maculifrons* (yellowjacket) venom. *J Allergy Clin Immunol* 74: 93–103
13. Hoffman DR (2006) Hymenoptera venom allergens. *Clin Rev Allergy Immunol* 30: 109–128
14. Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M et al. (2006) In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 61: 1220–1229
15. Jin C, Hantusch B, Hemmer W et al. (in press) Affinity of IgE and IgG against cross-reactive carbohydrate determinants on plant and insect glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol*
16. Kettner A, Henry H, Hughes GJ et al. (1999) IgE and T-cell responses to high-molecular weight allergens from bee venom. *Clin Exp Allergy* 29: 394–401
17. Kolarich D, Léonard R, Hemmer W, Altmann F (2005) The N-glycans of yellow jacket venom hyaluronidases and the protein sequence of its major isoform in *Vespula vulgaris*. *FEBS J* 272: 5182–5190
18. Kolarich D, Loos A, Léonard R et al. (2007) A proteomic study of the major allergens from yellow jacket venoms. *Proteomics* 7: 1615–1623
19. Kochuyt A-M, Van Hoeyveld EM, Stevens EAM (2005) Prevalence and clinical relevance of specific IgE to pollen caused by stinging induced specific IgE to cross reacting carbohydrate determinants in Hymenoptera venoms. *Clin Exp Allergy* 35: 441–447
20. Kubelka V, Altmann F, März L (1995) The asparagine-linked carbohydrate of honeybee venom hyaluronidase. *Glycoconj J* 12: 77–83
21. Mahler V, Gutgesell C, Valenta R, Fuchs T (2006) Natural rubber latex and hymenoptera venoms share immunoglobulin E-epitopes accounting for cross-reactive carbohydrate determinants. *Clin Exp Allergy* 36: 1446–1456
22. Mari A (2002) IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 129: 286–295
23. Marković-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L et al. (2000) Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure* 8: 1025–1035
24. Müller U (1988) Insektenstichallergie: Klinik, Diagnostik und Therapie. Fischer, Stuttgart New York
25. Reisman RE, Wypych JJ, Lazell MI (1987) Further studies in patients with both honeybee- and yellow-jacket-venom-specific IgE. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 82: 190–194
26. Schäfer T, Przybilla B (1996) IgE antibodies to hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indication of atopy. *Allergy* 51: 372–377
27. Schlenvoigt G, Müller M, Jäger L, Wenz W (1996) In-vitro-Untersuchungen zum Auftreten von Doppelsensibilisierungen und ihre Charakterisierung bei Insekten-giftallergikern. *Allergologie* 19: 461–464
28. Skov LK, Seppälä U, Coen JJ et al. (2006) Structure of recombinant Ves v 2 at 2.0 Å resolution: structural analysis of an allergenic hyaluronidase from wasp venom. *Acta Cryst* 62: 595–604
29. Straumann F, Bucher C, Wüthrich B (2000) Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? *Int Arch Allergy Immunol* 123: 268–274
30. Treter V, Altmann F, Kubelka V et al. (1993) Fucose α1,3-linked to the core region of glycoprotein N-glycans creates an important epitope for IgE from honeybee venom allergic individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 102: 259–266