

Standards und Fallstricke der In-vitro-Diagnostik der Insektengiftallergie

Bis zu etwa 3% der Bevölkerung erleiden im Laufe ihres Lebens eine IgE-vermittelte anaphylaktische Reaktion auf einen Hymenopterenstich (Bienen-, Hummel-, Hornissen- oder Wespenstich; [29]). Grundsätzlich stellt sich dann immer die Frage, ob eine spezifische Immuntherapie (SIT) angezeigt ist, und wenn ja, mit welchem Gift. Neben Anamnese und Hauttests erfolgt die Diagnostik mit In-vitro-Tests. Provokationstests werden bei unbehandelten Patienten mit der Anamnese einer Insektengiftanaphylaxie nicht durchgeführt, sondern nur zur Überprüfung des Therapieerfolgs einer SIT.

Die Interpretation der Testbefunde und die Festlegung auf ein Gift zur Behandlung sind oft nicht einfach und gehören in die Hände des damit Erfahrenen. Einige Problemfälle stellen eine echte Herausforderung dar. Hier sollen Standardverfahren und ergänzende Methoden der In-vitro-Diagnostik bei Insektengiftallergie besprochen werden.

Standardverfahren zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper

Durch die Stichreaktion kommt es zunächst zu einem Verbrauch, später Anstieg von spezifischen IgE-Antikörpern (sIgE-AK) gegen Insektengift, daher sind wiederholte Bestimmungen kurz nach der Stichreaktion oft hilfreich bei der Ermittlung des krankheitsursächlichen Gifts: So belegt ein glockenförmiger Verlauf der Konzentration von sIgE-AK gegen ein Insektengift bei annähernd gleichbleibendem Verlauf von sIgE-AK gegen das andere Gift, dass ein Boosterereignis stattgefunden haben muss (■ **Abb. 1**). Damit kann manchmal mit großer Wahrscheinlichkeit das Insekt, das den Patienten zuletzt gestochen hat, identifiziert werden [23, 27].

Bei 1-maliger Bestimmung sollte die Abnahme 2 Wochen nach Stich erfolgen

Nach eigenen Ergebnissen muss nicht länger als eine Woche nach Stich gewartet werden, damit ein positives Ergebnis vorliegt [27], bei anderen Untersuchern war in einigen Fällen ein sIgE-AK-Nachweis aber erst einige Wochen nach Stichreaktion möglich [7, 23]. Ist nur eine 1-malige Bestimmung vorgesehen, sollte die Abnahme 2 Wochen nach Stich vorgenommen werden. Sind dann allerdings keine sIgE-AK nachweisbar, so sollte die

Bestimmung möglichst nach weiteren 2–4 Wochen wiederholt werden.

Es stehen verschiedene kommerzielle Assays zur Verfügung, die auf einem automatisierten ELISA-Verfahren („enzyme linked immunoabsorbent assay“) beruhen. Der RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) wird nicht mehr durchgeführt. Diese unkorrekte Bezeichnung hält sich aber hartnäckig für In-vitro-Tests zum Nachweis von sIgE-AK, der im Folgenden automatisierter sIgE-AK-Nachweis genannt wird. Die derzeit verfügbaren Verfahren sind unterschiedlich sensitiv. Es kann daher durchaus der Nachweis von sIgE-AK mit einem Verfahren gelingen, auch wenn dies mit einem anderen Verfahren nicht möglich war.

Zunächst werden sIgE-AK im Serum gegen das Gesamtgift von Bienen- und Wespen mittels eines automatisierten ELISA-Verfahrens bestimmt. Gegebenenfalls werden auch sIgE-AK gegen andere Hymenopterengifte bzw. andere Insektenallergene getestet. Biogene Amine, Peptide und Proteine sind die wirksamen Giftbestandteile. Potenziell sensibilisierende Giftbestandteile sind in ■ **Tab. 1** aufgeführt, wobei ein Allergen, auf das die Mehrheit der Patienten nicht reagiert (sog. Minorallergen), für den einzelnen Patienten durchaus das wichtigste Allergen darstellen kann. Es besteht für einzelne molekulare Allergene von Bienen- und Wespengift eine mehr als 50%ige Sequenzhomologie, Z. B. zwischen den Hyaluronidasen [*Apis mellifera* (Api m) 2 und

Abkürzungen	
sIgE-AK	spezifische IgE-Antikörper
bSTK	basale Serumtryptasekonzentration
SIT	spezifische Immuntherapie
BAT	Basophilenaktivierungstest
CCD	cross reactive carbohydrate determinants

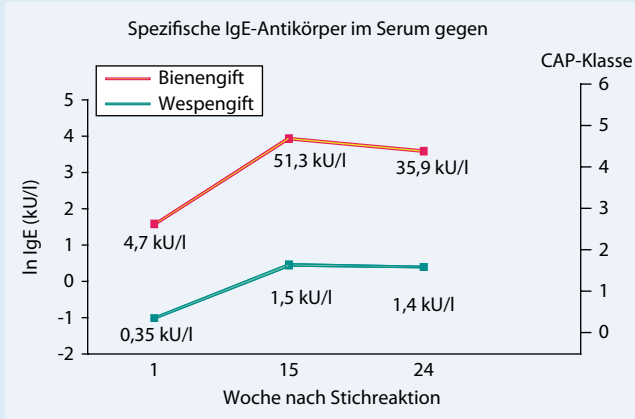


Abb. 1 ▲ Verlauf der Serumkonzentration spezifischer IgE-Antikörper (sIgE-AK) gegen Insektengifte bei einer 34-jährigen Patientin. In der Anamnese schwere anaphylaktische Reaktion nach „Wespennstich“. Während die Konzentration sIgE-AK gegen Bienengift nach Stich stark anstieg, kam es nur zu einer geringen Änderung der sIgE-AK gegen Wespengift, was für einen Bienenstich als Auslöser der Stichreaktion spricht

Vespa vulgaris (Ves v 2) oder den Dipterydylpeptidasen (Api m 5 und Ves v 3). Diese Ähnlichkeiten von Giftbestandteilen bewirken eine gewisse Allergenverwandtschaft. Größere Gemeinsamkeiten bestehen zwischen Bienen- und Hummelgift einerseits sowie Hornissen- und Wespengift andererseits.

Seit Kurzem können sIgE-AK auch gegen einige rekombinant hergestellte Insektengiftkomponenten in der klinischen Routine bestimmt werden. Damit kann nach eigenen Beobachtungen in einigen Fällen der Nachweis einer Insektengiftsensibilisierung geführt werden, obwohl sIgE-AK gegen das Gesamtgift nicht nachweisbar waren. Derzeit besteht allerdings noch keine ausreichende Erfahrung mit der Bewertung von sIgE-AK gegen molekulare Insektengiftallergene bei fehlendem IgE-Nachweis gegen das Gesamtgift.

Nicht empfohlen wird die Bestimmung von sIgE-AK bei Fehlen einer systemischen Stichreaktion in der Vorgeschichte. Da eine Insektengiftsensibilisierung in der Allgemeinbevölkerung häufig ist (25% der Erwachsenen, bei Kindern bis zu 50%; [9, 29, 30]), besteht hier eine recht hohe Trefferquote für meist irrelevante Befunde. Wenn dann sIgE-AK gegen Insektengift nachgewiesen wurden, führt dies oft zu einer unnötigen Beunruhigung von Patienten bzw. Erziehungsberechtigten. Es erfordert dann nicht sel-

ten einen erheblichen Gesprächsbedarf, um den Betroffenen die Bedeutung solche Befunde zu erklären.

Zusätzliche In-vitro-Tests zum Nachweis einer Insektengiftsensibilisierung

Die Serumkonzentration von Insektengift-sIgE-AK fällt meist erst nach Monaten bis Jahren unter die Nachweisgrenze [18], bei manchen Patienten kann dies allerdings bereits innerhalb von einigen Wochen geschehen. Unauffällige Testergebnisse (Hauttest und sIgE-AK) bei Patienten mit der Vorgeschichte einer Stichanaphylaxie sind jedoch keine verlässlichen Parameter einer klinischen Toleranz gegenüber künftigen Stichen [8]. Hatte der Patient eine schwere Stichreaktion in der Vorgeschichte oder bestehen andere Risikofaktoren einer Insektengiftallergie [24], wie z. B. eine erhöhte Exposition gegenüber Insekten oder eine individuelle Disposition für schwere Stichreaktionen, so sollte versucht werden, die Insektengiftsensibilisierung mit zusätzlichen Testverfahren nachzuweisen, um den Patienten einer SIT zuführen zu können.

Eine häufige Problemkonstellation stellt folgende Situation dar: Der Patient hatte eine anaphylaktische Stichreaktion, eine Insektengiftsensibilisierung lässt sich jedoch nicht nachweisen. Eine etwas anders gelagerte Problemkonstellation liegt

vor, wenn der Patient eine anaphylaktische Stichreaktion hatte und auch eine Insektengiftsensibilisierung nachweisbar ist, aber vermutlich gegen das „falsche“ Gift. Diese Konstellation findet sich z. B. bei länger zurückliegender Stichreaktion (die Sensibilisierung gegen das krankheitsursächliche Insekt ist hier bereits unter die Nachweisgrenze gefallen) und dazwischen erfolgten vertragenen Stichen durch andere Insekten, die eine klinisch bislang nicht in Erscheinung getretene Sensibilisierung induziert haben.

► Stimulierbarkeit in zellulären Tests durch Insektengift gilt als Beleg für eine Insektengiftsensibilisierung

Mastzellen und basophile Granulozyten tragen gegen ein Allergen spezifisch gerichtete IgE-AK noch lange auf ihrer Oberfläche, nachdem die jeweiligen Antikörper schon nicht mehr weiter produziert werden und im Serum nicht mehr nachweisbar sind. Zeigt sich in zellulären Tests noch eine Stimulierbarkeit durch ein Insektengift, so kann dies als Beleg für eine Insektengiftsensibilisierung gewertet werden. Folgende zelluläre In-vitro-Tests kommen in Betracht:

Basophilen-Histamin-Freisetzungstest. Beim Basophilen-Histamin-Freisetzungstest werden Leukozyten aus dem peripheren Blut mit Insektengift inkubiert. Befinden sich gegen das Insektengift gerichtete sIgE-AK auf der Zelloberfläche der Leukozyten, kommt es zu einer Bindung von Allergen und Antikörper. Die sich daran anschließende zelluläre Reaktion führt zu einer Stimulierung der Zellen, bei der unter anderem Histamin freigesetzt wird. Diese Histaminfreisetzung findet abhängig von der eingesetzten Insektengiftkonzentration statt. In verschiedenen Studien wurde bei Patienten mit Insektengiftallergie eine Sensitivität des Basophilen-Histamin-Freisetzungstests von zwischen 50 und 90% gefunden [16, 28].

Leukotrienfreisetzungstest. Beim Leukotrienfreisetzungstest [“cellular antigen stimulation test” (CAST)] erfolgt die Stimulation mit Insektengift nach Vorstimulation mit Interleukin (IL)-3. Gemes-

sen wird die Freisetzung von Sulfidoleukotrienen [16]. Die Sensitivität des Tests liegt zwischen 83 und 100% [16, 28].

Basophilenaktivierungstest. Der Basophilenaktivierungstest (BAT) beruht auf einer durchflusszytometrisch nachgewiesenen Änderung von Zelloberflächenmarkern, die infolge einer allergeninduzierten Zellstimulation exprimiert werden. Ein gängiger Marker der Basophilenaktivierung ist CD63. Die Sensitivität des BAT unter Verwendung einer CD63-Messung lag zwischen 90 und 100% [4, 5, 6, 28]. Auch eine CD203c-Hochregulation zeigt eine Basophilenaktivierung an und erwies sich der CD63-Messung als leicht überlegen [4].

Zelluläre Testverfahren sind aufwendig, die Zellen müssen möglichst frisch verarbeitet werden, sodass ein Versand in externe Labors kaum möglich ist. Die Durchführung ist meist spezialisierten allergologischen Zentren vorbehalten. Die individuelle Reagibilität der basophilen Granulozyten kann von Patient zu Patient sehr schwanken; bei manchen insektengiftallergischen Patienten sind zelluläre Tests sogar negativ, obwohl Insektengift-sIgE-AK im Serum nachgewiesen werden können [22]. Manche Patienten zeigen nur in einem Testverfahren eine eindeutige Stimulierbarkeit an und sind in einem anderen zellulären Verfahren negativ [3, 16, 28]. Somit ist auch die Interpretation der Ergebnisse oft nicht einfach.

Weiter können auch mittels Immunoblot sIgE-AK im Serum nachgewiesen werden, die Sensitivität ist im Vergleich zu kommerziellen ELISA-Verfahren höher [32]. Erfahrungsgemäß wird der relativ aufwendige Immunoblot in der klinischen Diagnostik kaum durchgeführt, sondern vorwiegend in der Forschung für die Identifizierung und Charakterisierung von Einzelallergenen eingesetzt bzw. auch für Inhibitionstests (s. unten).

Zusätzliche In-vitro-Tests bei Doppelsensibilisierung

Da eine Insektengiftsensibilisierung in der Allgemeinbevölkerung auch ohne klinisches Korrelat häufig vorkommt, ist eine Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift bei Patienten mit syste-

Hautarzt 2010 DOI 10.1007/s00105-010-1966-z
© Springer-Verlag 2010

F. Rüeff · U. Jappe · B. Przybilla

Standards und Fallstricke der In-vitro-Diagnostik der Insektengiftallergie

Zusammenfassung

Bei Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion auf Hymenopterenstiche werden In-vitro-Tests durchgeführt mit dem Ziel, eine Sensibilisierung gegen das ursächliche Insektengift nachzuweisen. Die Standardmethode für den In-vitro-Nachweis einer Insektengiftsensibilisierung ist die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper (sIgE-AK) im Serum gegen das Gesamtgift. Kann dadurch eine erwartete Sensibilisierung nicht nachgewiesen werden, so können zusätzlich auch sIgE-AK gegen rekombinant hergestellte molekulare Insektengiftbestandteile bestimmt werden. Weiter kann eine Sensibilisierung durch Stimulationstests von peripheren Blutzellen durch Insektengift belegt werden. Bei Sensibilisierung sowohl gegen Bienen- als auch Wespengift kann es sich um eine tatsächliche Doppelsensibilisierung gegen beide Gifte oder um Kreuzreaktionen handeln. Ein Hinweis auf kreuzreagierende sIgE-AK gegen Hymenopterengifte oder andere Aller-

genquellen schließt eine klinische Relevanz solcher sIgE-AK nicht aus. Eine erhöhte basale Serumtryptasekonzentration ist ein Risikofaktor für schwere Stichreaktionen und für bedeutsame Nebenwirkungen bei spezifischer Immuntherapie (SIT) mit Insektengift. Sie sollte daher stets bestimmt werden. Die Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper gegen Insektengift ist in der Routinediagnostik nicht sinnvoll. Mit allen genannten Verfahren kann weder vor, während, noch nach SIT eine Prognose im Hinblick auf künftige Stichreaktionen getroffen werden. Für die Indikationsstellung zur SIT müssen zusätzlich Anamnese und sonstige Testbefunde herangezogen werden.

Schlüsselwörter

Tryptase · Insektengift · Spezifische IgE-Antikörper · Zelluläre Tests · Rekombinante Allergene

Standards and pitfalls of in-vitro diagnostics of Hymenoptera venom allergy

Abstract

In patients with a history of anaphylactic sting reactions, in-vitro tests are performed in order to demonstrate venom sensitization to the causative venom. Measurement of specific IgE-antibodies (sIgE) to the natural composite venom represents the standard in-vitro method to demonstrate venom sensitization. If sensitization to the composite venom cannot be demonstrated, one may determine sIgE to recombinant allergen compounds, in order to demonstrate sensitization to molecular venom allergens. Moreover, several cellular tests are available to confirm venom sensitization. Herein basophils, which carry cell-bound sIgE, can be used to produce a confirmatory response upon incubation with venom allergens. Reactions to both honey bee and vespid venom may either indicate true double sensitization or cross sensitization. The identification of antibodies cross-reacting to venoms and to other allergen sources does not exclude clinical relevance. Elevated

baseline serum tryptase is a risk factor for severe systemic reactions after a field sting and during venom immunotherapy (VIT), the latter in particular for VIT with vespid venom. Serum tryptase measurement should, therefore, be included into routine diagnostics of venom allergy. The measurement of IgG-antibodies specific to venom is not recommended for routine work-up. None of the mentioned in-vitro tests, which may be used before, during or after VIT, allow, however, a precise prognosis with respect to future sting reactions, or to side effects and to the efficacy of VIT, respectively. To validate the reason for a VIT, one should also consider patient history and results of other tests.

Keywords

Tryptase · Specific IgE-antibodies · Hymenoptera venom · Cellular tests · Recombinant allergens

Tab. 1 Allergologisch bedeutsame Bestandteile von Bienen und Wespengift (<http://www.allergome.org>)

Giftquelle	Allergen	Biochemische Bezeichnung
<i>Apis mellifera</i>	Api m 1	Phospholipase A2 ^a
	Api m 2	Hyaluronidase ^a
	Api m 3	Saure Phosphatase ^a
	Api m 4	Melittin
	Api m 5	Allergen C/Dipeptidylpeptidase
	Api m 6	Proteaseninhibitor (?)
	Api m 7	CUB-Serinprotease
	Api m 8	Carboxylesterase
	Api m 9	Serincarboxypeptidase
	Api m 10	Icarapin Variante 2, kohlehydratreiches Protein
<i>Vespula species</i>	Ves v 1	Phospholipase A1 ^a
	Ves v 2	Hyaluronidase ^a
	Ves v 3	Dipeptidylpeptidase
	Ves v 4	CUB-Protease
	Ves v 5	Antigen 5 ^a

^aMajorallergen: Mehr als 50% der getesteten Patienten zeigen eine Sensibilisierung gegen das betreffende Allergen. ^bFür die Testung wie auch Behandlung der Wespengiftallergie wird eine Mischung von Giften verschiedener *Vespula species* eingesetzt [*Vespula* (V.) *flavopilosa*, *V. germanica*, *V. maculifrons*, *V. pennsylvanica*, *V. squamosa* und *V. vulgaris*].

mischen Stichreaktionen in der Vorgesichte nicht überraschend. Bei 30–40% der Patienten, die zur Abklärung einer Hymenopterengiftallergie vorstellig werden, lassen sich IgE-AK gegen die Gifte verschiedener Hymenopterenpezies nachweisen, obwohl der Patient nur eine Stichreaktion hatte oder – bei mehreren Stichreaktionen – nur eine Insektenpezies als Auslöser angibt. Immunologisch kann diese In-vitro-Doppelsensibilisierung auf 3 Phänomenen basieren:

Es besteht eine unabhängige Sensibilisierung gegenüber beiden Hymenopterengiften (Bienen- und Wespengift),

Es besteht eine Kreuzreaktivität aufgrund ähnlicher Allergene in beiden Giften. Für Kreuzreaktionen zwischen Hymenopterengiften sind meist die Hyaluronidase [11], die Dipeptidylpeptidase [1] oder bestimmte Kohlenhydratepitope (engl.: „cross-reactive carbohydrates“ [CCD], [12, 13, 20]) verantwortlich.

Es besteht eine Kreuzreaktivität durch sIgE-AK gegen CCD aus anderen Quellen. CCD sind sehr weit verbreitet, kommen insbesondere in Gräserpollen, in Nahrungsmitteln sowie Mollusken vor. Sie werden als Panallergene bezeichnet. Auch Hymenopterengifte enthalten glykosylierte wie auch nicht glykosylierte Allergene, wobei die Menge IgE-bindender CCD im

Bienengift höher ist. Bislang galten IgE-AK gegen CCD als klinisch von untergeordneter Bedeutung und konnten nur in Einzelfällen als ursächlich für die klinische Symptomatik plausibel gemacht werden [14]. Aufmerksamkeit wurde ihnen bislang vorwiegend deswegen geschenkt, weil sIgE-AK gegen CCD als Störfaktoren allergologischer In-vitro-Diagnostik wahrgenommen wurden. Sie zeigen Sensibilisierungen gegen multiple Allergene an, die jedoch vielfach ohne klinische Bedeutung sind. In bestimmten Konstellationen sind kreuzreagierende sIgE-AK allerdings sogar von hoher Relevanz [2], wobei es sich hierbei um einen völlig anderen Typ von CCD handelt. Inwieweit dieser bei der Hymenopterengiftallergie eine Rolle spielt, ist noch nicht geklärt.

Problematisch wird die Sensibilisierung gegen mehrere Insektengifte, wenn der Patient das stechende Insekt nicht identifizieren kann. Zum Screening auf das Vorkommen von anti-CCD-sIgE-AK im Patientenserum können Allergene verwendet werden, die reich an CCD sind: Hierfür eignen sich das Bromelain aus der Ananas (CCD-Komponente MUXF), die Meerrettich-Peroxidase (CCD-Komponente MMXF) oder die Ascorbatoxidase der Zucchini (CCD-Komponente

MMXF). Darunter hat sich im Vergleich die Meerrettich-Peroxidase als das Screeningallergen herausgestellt, das am häufigsten die Existenz von anti-CCD-IgE in Patientenseren detektieren kann [14].

Um mit verschiedenen Insektengiften kreuzreagierende IgE-AK nachzuweisen, können Inhibitionstests verwendet werden [10, 14, 31].

Der Inhibitionstest ist ein bewährtes Verfahren zum Nachweis von Kreuzreaktionen.

Er basiert auf dem Prinzip, dass das Patientenserum mit Extrakt B präinkubiert wird und danach geprüft wird, wie stark der Nachweis von sIgE-AK gegenüber Extrakt A dadurch reduziert wurde. Liegen im Patientenserum kreuzreagierende sIgE-AK vor, die mit A und B interagieren, so werden die an A bindungsfähigen sIgE-AK abnehmen, wenn sie bereits an B gebunden haben. Zwar bedeutet ein Nachweis kreuzreagierender Antikörper nicht ohne Weiteres, dass diese sIgE-AK klinisch irrelevant sind. Im Einzelfall kann aber der Hinweis von kreuzreagierenden Antikörpern die Entscheidung zur Hyposensibilisierung mit nur einem Insektengift rechtfertigen (■ Abb. 2).

Bei Doppelsensibilisierung bieten die oben genannten zellulären Tests keine zusätzliche Erkenntnis. Eine Hilfe könnte die Bestimmung von sIgE-AK gegen rekombinante Insektengiftkomponenten (■ Tab. 1) sein, mit denen offensichtlich die Spezifität der In-vitro-Diagnostik deutlich verbessert werden kann [1, 17, 20]. Rekombinante Allergene sind Einzelallergene oder Allergenkomponenten, die mit rekombinanter DNS-Technologie hergestellt werden, wobei sie strukturell und immunologisch den natürlichen Allergenen entsprechen sollen. Sie sind die molekulare Grundlage der Komponenten-aufgelösten Diagnostik (englisch: „component-resolved diagnosis“), einer auf Einzelallergenen beruhenden Erstellung individueller Sensibilisierungsprofile. Im Hinblick auf die CCD-Problematik ist eine entscheidende Besonderheit dieser rekombinanten Allergene, dass sie, sofern sie in *Escherichia coli* hergestellt wurden, ohne Glykosylierungsschritte produziert wurden und somit keine CCD enthalten.

Trotz vieler Bemühungen ist es bislang nicht gelungen, einen Labormarker zu finden, mit dem die klinische Relevanz einer Sensibilisierung nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann. Kann bei Doppelsensibilisierung keine plausible Identifizierung des krankheitsursächlichen Giftes erfolgen, so muss die SIT mit beiden Giften durchgeführt werden.

Weitere Testverfahren

In einer Leitlinie der DGAKI zu Mastzellkrankungen bei Patienten mit Hymenoptereninsektenallergie wurde die Bestimmung der basalen Tryptasekonzentration im Serum (bSTK) bei systemischen Stichreaktionen ab mittlerem Schweregrad empfohlen, d. h., wenn mehr als nur die Haut betroffen war [21]. Die erhöhte bSTK erwies sich in retrospektiven Untersuchungen als mit besonders schweren Stichreaktionen (anaphylaktischer Schock, Herz-/Kreislaufstillstand) assoziiert [15, 25]. Dabei steigt das Risiko bereits unterhalb der 95. Perzentile (nach Herstellerangabe 11,4 µg/l) an: Bei Patienten vor SIT ist das Risiko für eine schwere anaphylaktische Reaktion bei einer bSTK von 11,4 µg/l gegenüber einer bSTK von 4,25 µg/l auf etwa das Doppelte erhöht [25].

Mittlerweile liegen neue Erkenntnisse vor, die eine von der 2004 veröffentlichten Leitlinie abweichende Empfehlung rechtfertigen. In einer prospektiven Untersuchung erwies sich die bSTK als ein prognostischer Faktor für schwerere systemische Nebenwirkungen während Dosissteigerung der SIT [26]. Dieser Effekt war bei Therapie mit Wespengift erheblich stärker ausgeprägt als bei SIT mit Bienengift.

- Die Bestimmung der basalen Serumtryptasekonzentration ist bei allen Patienten mit Insektengiftallergie angeraten.

Die Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper gegen Insektengift ist kaum jemals angezeigt. Nur bei den sehr seltenen serumkrankheitsartigen oder anderen ungewöhnlichen Stichreaktionen sind sie möglicherweise pathophysiologisch bedeutsam. Keinesfalls belegen insektengiftspezifische IgG-Antikörper einen Schutz

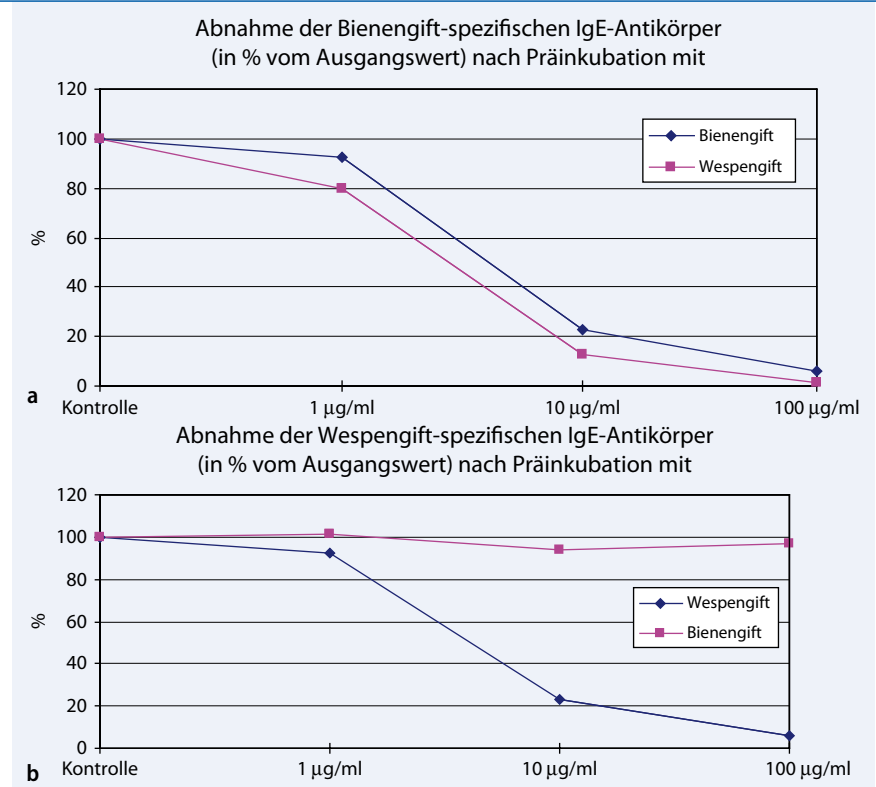


Abb. 2 ▲ Mittelschwere Allgemeinreaktion nach Stich in den Nacken, Insekt nicht gesehen, Verbleib eines Stachels unklar. Im Pricktest Reaktion sowohl gegen Bienen- als auch Wespengift (jeweils bei 100 µg/ml), weiter gegen multiple Aeroallergene. Spezifische IgE-Antikörper (slgE-AK) nachweisbar, CAP-Klasse II gegen Bienen- (2,27 kU/l) und Wespengift (2,24 kU/l). **a** Der Inhibitionstest zeigt eine dosisabhängige Abnahme von Bienengift-slgE-AK sowohl nach Vorinkubation mit Bienen- als auch Wespengift, was für kreuzreagierende Antikörper spricht. **b** Keine Abnahme von slgE-AK gegen Wespengift nach Vorinkubation mit Bienengift, nur die Eigeninhibition mit Wespengift zeigte einen Abfall, damit Kontrolle plausibel

des Patienten vor systemischen Stichreaktionen [19], wie dies immer noch fälschlicherweise in manchen Laborausdrucken zu lesen ist. Eine routinemäßige Bestimmung wird weder vor noch während SIT empfohlen.

Fazit für die Praxis

- Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Stichreaktion ist vor geplanter spezifischer Immuntherapie der Nachweis einer Insektengiftsensibilisierung erforderlich.
- Die Abnahme der Serumprobe soll etwa 2 Wochen nach Stichreaktion erfolgen.
- Zunächst werden spezifische IgE-Antikörper (slgE-AK) gegen die Gifte mittels eines automatisierten IgE-AK-Nachweises sowie die basale Konzentration der Mastzelltryptase bestimmt.

- Sind slgE-AK nicht nachweisbar, so wird die Bestimmung im Zeitverlauf wiederholt und sollte dann auch molekulare Giftkomponenten erfassen.
- Werden auch dann slgE-AK nicht bzw. nicht gegen das vermutlich krankheitsursächliche Insekt nachgewiesen, so können zelluläre Tests eine Insektengiftsensibilisierung belegen.
- Bei Doppelsensibilisierung gegen beide Insektengifte kann mittels Inhibitionstests ein Beleg für kreuzreagierende Antikörper gefunden werden. Weiter kann die Spezifität durch zusätzliche Bestimmung von slgE-AK gegen molekulare Giftkomponenten verbessert werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. F. Ruëff

AllergieZentrum, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität
Frauenlobstr. 9-11, 80337 München
Franziska.Rueff@med.uni-muenchen.de

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

Literatur

- Blank S, Seismann H, Bockisch B et al (2010) Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. *J Immunol* 184:5403–5413
- Commins SP, Platts-Mills TAE (2009) Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol* 124:652–657
- Eberlein-König B, Rakoski J, Behrendt H et al (2004) Use of CD63 expression as marker of in vitro basophil activation in identifying the culprit in insect venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 14:10–16
- Eberlein-König B, Varga R, Mempel M et al (2006) Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy. *Allergy* 61:1084–1085
- Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ et al (2007) Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom* 72:196–203
- Erdmann SM, Sachs B, Kwicien R et al (2004) The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy* 59:1102–1109
- Goldberg A, Confino-Cohen R (1997) Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 100:182–184
- Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS et al (2001) Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 107:897–901
- Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A et al (1989) Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 262:240–244
- Hamilton RG, Wisenauer JA, Golden DB et al (1993) Selection of Hymenoptera venoms for immunotherapy on the basis of patient's IgE antibody cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 92:651–659
- Hemmer W (2009) Kreuzreaktionen zwischen Hymenopterengiftallergenen. *Allergo J* 18:359–372
- 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
- Jappe U, Raulf-Heimsoth M (2007) Allergologische In-vitro-Diagnostik und kreuzreaktive Kohlenhydratepitope. *Allergo J* 16:264–274
- 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
- Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C et al (2001) Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 357:361–362
- Maly FE, Marti-Wyss S, Blumer S et al (1997) Mononuclear blood cell sulfidoleukotriene generation in the presence of interleukin-3 and whole blood histamine release in honey bee and yellow jacket venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 7:217–224
- Mittermann I, Zidani M, Silar M et al (2010) Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol* 125:1300–1307
- Mosbech H, Christensen J, Dirksen A et al (1986) Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three-year follow-up study. *Clin Allergy Immunol* 16:433–440
- Müller UR, Helbling A, Bischof M (1989) Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 44:412–418
- Müller UR, Johansen N, Petersen AB et al (2009) Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy* 64:543–548
- Przybylla B, Müller U, Jarisch R et al (2004) Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). *Allergo J* 13:440–442
- Radermecker MF, Leclercq MD, Mariz SD et al (1993) Basophil releasability in patients with Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 101:283–287
- Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B et al (1999) Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol* 120:166–168
- Ruëff F, Kroth J, Przybylla B (2010) Risikofaktoren bei Insektengiftallergie. *Allergologie* 33:297–302
- Ruëff F, Przybylla B, Biló MB et al (2009) Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 124:1047–1054
- Ruëff F, Przybylla B, Biló MB et al (2010) Predictors of side effects during the build-up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 126:105–111
- Ruëff F, Werfel S, Przybylla B (2003) Änderung der Konzentration Insektengift-spezifischer IgE-Antikörper im Serum nach systemischer Stichreaktion als diagnostischer Parameter. *Allergo J* 12(Sonderheft 1):S51–S53
- Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M et al (2000) Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy* 30:1166–1171
- Schäfer T (2009) Epidemiologie der Insektengiftallergie. *Allergo J* 18:353–358
- Schäfer T, Przybylla B (1996) IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 51:372–377
- Straumann F, Bucher C, Wüthrich B (2000) Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reaction IgE antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol* 123:268–274
- Zollner TM, Spengler K, Podda M et al (2001) The Western blot is a highly sensitive and efficient technique in diagnosing allergy to wasp venom. *Clin Exp Allergy* 31:1754–1761