

Problemfälle der In-vitro-Diagnostik bei Hymenopterengiftallergie

Die Diagnose der Insektengiftallergie basiert auf Anamnese und dem Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung. Eine zuverlässige Diagnostik ist unerlässlich, um möglichst alle Insektengiftallergiker zu erfassen und auch im Falle von Mehrfachsensibilisierungen die klinisch relevante Sensibilisierung korrekt zu identifizieren. Fortschritte in der molekularen Allergiediagnostik ermöglichen unterdessen eine verbesserte Abgrenzung zwischen genuiner Sensibilisierung und Kreuzreaktivität und damit häufig eine verbesserte Identifikation des relevanten Insektengiftes. Trotz dieser positiven Entwicklungen gibt es immer noch Problemfälle in der Diagnostik der Insektengiftallergie, die hier anhand von einzelnen Fallberichten exemplarisch dargestellt werden.

Hymenopterenstiche führen in ca. 1,2–3,5% der Bevölkerung zu anaphylaktischen Reaktionen, die potenziell tödlich verlaufen können. Bei Erwachsenen sind Hymenopterenstiche die häufigsten Auslöser von schweren Anaphylaxien überhaupt [23]. Aktuelle Daten des Anaphylaxieregisters zeigen, dass 70% der Insektenstichanaphylaxien durch Wespen und 20% durch Bienen verursacht werden [33]. Selten sind auch andere Mitglieder der Hymenopteren, z. B. Hummeln, Hornissen, Langkopfwespen (*Dolichovespula spp.*), sowie – in den USA und im Mittelmeerraum – Vertreter der Feldwes-

pen (*Polistinae*), für Anaphylaxien verantwortlich.

Anaphylaktische Stichreaktionen sind in der Regel durch IgE vermittelt. Bei Mastozytosepatienten wurde auch die Möglichkeit einer IgE-unabhängigen direkten Freisetzung von Mastzellmediatoren diskutiert [14]. Durch Einleitung einer spezifischen Immuntherapie (SIT) wird das Anaphylaxierisiko auf Folgestiche drastisch reduziert. Nach aktuellen Untersuchungen können wir von einem Schutz von >85% bei Bienengiftallergie und >95% bei Wespengiftallergie ausgehen [22], durch Erhöhung der Gifterhaltungsdosis ist ein Schutz bei fast allen Patienten zu erreichen. Eine diagnostische Abklärung sollte ausschließlich bei Patienten, die Symptome einer systemischen Soforttypreaktion nach einem Insektenstich schildern, erfolgen. Bei bis zu 25% der Allgemeinbevölkerung und bei etwa 50% aller Kinder können klinisch irrelevante Sensibilisierungen gegenüber Hymenopterengift nachgewiesen werden [23]. Bei fehlender Indikation zur SIT führt dies zur Verunsicherung des Patienten. Eine Diagnostik sollte nach vorausgegangener Stichanaphylaxie zeitnah erfolgen.

Bei erwachsenen Patienten ist die Indikation zur SIT ab einer Stichanaphylaxie vom Schweregrad II sowie ab einer Schweregrad-I-Reaktion mit Risikofaktoren oder Einschränkung der Lebensqualität und Nachweis einer Sensibilisierung gegen das auslösende Gift gegeben [19]. Eine frühere leichte systemische Stichreaktion ist jedoch ein Risikofaktor für eine spätere schwere Anaphylaxie, sodass eine

SIT allen erwachsenen Patienten unabhängig vom Schweregrad empfohlen werden kann. In Deutschland wird bei Kindern erst ab einer Anaphylaxie Grad II eine SIT empfohlen. Bei vorausgegangener Stichanaphylaxie vom Schweregrad I kommt es in weniger als 20% nach einem erneuten Stich zu einer systemischen Reaktion, wobei der Schweregrad nicht zunimmt [30]. Die Indikation zur SIT muss in diesen Fällen individuell gestellt werden.

Zur Identifikation des relevanten Insektengifts gehören eine gründliche Anamnese und sorgfältige Diagnostik. Trotz gewissenhaftem Vorgehen kann die Auswahl der korrekten SIT an verschiedenen Punkten scheitern, unter anderem durch die inkorrekte Identifikation des verantwortlichen Insekts, eine zu lange Latenzzeit bis zur Abklärung und nicht zuletzt durch Schwächen der Tests, die zur Diagnostik zur Verfügung stehen.

Anamnese

Die Diagnose einer Hymenopterengiftallergie (HGA) beruht auf der Anamnese einer Stichanaphylaxie und dem Nachweis einer In-vivo- oder In-vitro-Sensibilisierung gegen Hymenopterengift.

Die wichtigste in der Anamnese zu klärende Frage nach stattgehabter Stichanaphylaxie ist, ob das Insekt gesehen und identifiziert werden konnte. Bis zu ein Drittel der Patienten können Bienen von Wespen nur schwer oder überhaupt nicht unterscheiden, was manche Unstimmigkeiten in den Ergebnissen der Diagnos-

Tab. 1 Übersicht der in Europa relevanten Hymenopterengiftallergene. (Adaptiert aus [25])

Allergen	Name/Funktion	MW (kDa)	Potenzielle N-Glykosylierung
Bienengiftallergene (<i>Apis</i> spp.)			
Api m 1	Phospholipase A2	17	1
Api m 2 ^a	Hyaluronidase	45	3
Api m 3	Saure Phosphatase	49	2
Api m 4	Melittin	3	–
Api m 5 ^b	Allergen C/DPP IV	100	6
Api m 6	Proteaseinhibitor	8	–
Api m 7 ^c	Protease	39	3
Api m 8	Carboxylesterase	70	4
Api m 9	Carboxypeptidase	60	4
Api m 10	CRP/Icarapin	55	2
Api m 11.0101	MRJP 8	65	6
Api m 11.0201	MRJP 9	60	3
Api m 12 ^d	Vitellogenin	200	1
Hummelgiftallergene (<i>Bombus</i> spp.)			
Bom p 1, Bom t 1	Phospholipase A2	16	1
Bom p 4, Bom t 4	Protease	27	0,1
Wespengiftallergene (<i>Vespula</i> spp.)			
Ves v 1	Phospholipase A1	35	–
Ves v 2.0101 ^a	Hyaluronidase	45	4
Ves v 2.0201 ^a	Hyaluronidase	45	2
Ves v 3 ^b	DPP IV	100	6
Ves v 5	Antigen 5	25	–
Ves v 6 ^d	Vitellogenin	200	4
Langkopfwespengiftallergene (<i>Dolichovespula</i> spp.)			
Dol m 1	Phospholipase A1	34	2
Dol m 2	Hyaluronidase	42	2
Dol m 5	Antigen 5	23	0
Hornissengiftallergene (<i>Vespa</i> spp.)			
Vesp c 1	Phospholipase A1	34	0
Vesp ma 2	Hyaluronidase	35	4
Vesp c 5	Antigen 5	23	0
Feldwespengift, europäisch (<i>Polistes</i> spp.)			
Pol d 1	Phospholipase A1	34	1
Pol d 4	Protease	33	6
Pol d 5	Antigen 5	23	0

MW, molecular weight^{a,b,d}; Korrespondierende kreuzreaktive Allergene; ^c eine homologe Protease im Wespengift wie auch weitere Proteasen im Bienengift wurden identifiziert, die jedoch noch nicht als Allergene beschrieben sind.

tik erklären kann. Die retrospektive Identifikation des jeweiligen Insektes wird oft mithilfe von Abbildungen im Rahmen der Allergieanamnese ermöglicht. Die Begleitumstände des Stichereignisses können einen Hinweis für das verursachende Insekt geben, z. B. sind Stichereignisse auf der Kleewiese oder während der Gartenarbeit häufig auf Bienen zurückzuführen, während Stiche beim Grillen oder in der Nähe von Mülleimern eher durch Wespen verursacht werden [17]. Weiter-

hin sind die klinischen Symptome der Reaktion, die Anzahl der Stichereignisse und die Latenzzeit bis zur diagnostischen Abklärung zu dokumentieren.

In-vitro-Basisdiagnostik

Hymenopterengift ist eine heterogene Mischung unterschiedlicher Substanzen. Enthalten sind biogene Amine wie Histamin, Peptide, wie z. B. Melittin, und Proteine. Jüngste Analysen zeigen mehr als

100 unterschiedliche Proteinkomponenten im Bienengift [31], von denen bisher 12 als Allergene identifiziert wurden. Die Majorallergene des Bienengifts sind die reichlich im Gift vorkommende Phospholipase A2 (Api m 1), wie auch erst kürzlich beschriebene Allergene, die nur in kleinen Mengen im Gift vorkommen, wie z. B. die saure Phosphatase (Api m 3), die Dipeptidylpeptidase (Api m 5) und Icarapin (Api m 10; [11]). Im Wespengift sind bisher 6 Allergene identifiziert. Die Phospholipase A1 (Ves v 1) und das Antigen 5 (Ves v 5) sind als Majorallergene klassifiziert. Die aktuell bekannten und für Europa relevanten Bienen- und Wespengiftallergene sind in **Tab. 1** aufgeführt.

Die Bestimmung von sIgE im Serum gegen Gesamtextrakt von Bienen- und Wespengift stellt zusammen mit Hauttests die Basis der Insektengiftallergiediagnostik dar. Allergien gegen Hummelgift können aufgrund einer hohen Kreuzreaktivität in der Diagnostik meist mit Bienengiftextrakt erfasst werden, Allergien gegen Hornissengift aufgrund der hohen Homologie meist mit Wespengiftextrakt. Dies ist u. a. auch auf den Umstand zurückzuführen, dass in unseren Breitengraden die primären Sensibilisierungen in der Regel durch Bienen- oder Wespenstiche induziert werden.

» In unseren Breitengraden werden die primären Sensibilisierungen in der Regel durch Bienen- oder Wespenstiche induziert

Aufgrund der zunehmenden Verbreitung von Feldwespen (*Polistinae*) in Nordeuropa können auch bei uns (wenn auch selten) Feldwespen als Auslöser einer Stichanaphylaxie infrage kommen. Kreuzreaktionen mit Wespengift sind möglich, allerdings werden Feldwespenallergiker mit Wespengiftextrakt nicht konsequent erfasst. Ein spezifisches Einzelallergen, das eine Differenzierung zwischen der Feldwespen- und Wespengiftallergie ermöglicht, wurde bislang nicht identifiziert [3].

Stiche durch Langkopfwespen (*Dolichovespula* spp.) kommen ebenfalls selten vor. Die Kreuzreaktivität mit Wespengift ist höher als zwischen Wespen und

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



S. Müller · D. Rafei-Shamsabadi · T. Jakob

Problemfälle der In-vitro-Diagnostik bei Hymenopterengiftallergie**Zusammenfassung**

Hintergrund. Hymenopterenstiche führen in 1,2–3,5% der Bevölkerung zu anaphylaktischen Reaktionen. Das Risiko erneuter Anaphylaxien auf Folgestiche wird durch eine spezifische Immuntherapie mit dem auslösenden Insektengift drastisch reduziert. Voraussetzung für eine gezielte spezifische Immuntherapie ist eine präzise Diagnostik.

Fragestellung. Das Ziel dieser Arbeit war, Nutzen und Grenzen der aktuell zur Verfügung stehenden In-vitro-Testverfahren für die Diagnostik der Hymenopterengiftallergie zu überprüfen und anhand von verschiedenen klinischen Fällen darzustellen.

Material und Methoden. Es erfolgte eine gezielte Literaturrecherche in PubMed unter Miteinbeziehung der aktuellen Leitlinie zur Hymenopterengiftallergie. Zur Veranschaulichung wurden klinische Problemfälle aus unserem eigenen Patientenkollektiv zusammengefasst.

Ergebnisse und Diskussion. Die korrekte Diagnose der Hymenopterengiftallergie wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst – unter anderem durch die korrekte Identifizierung des Insekts und die Zeit bis zur diagnostischen Abklärung. Die hohe Prävalenz klinisch irrelevanter Sensibilisierungen, Kreuzreaktivität verschiedener Gifte und eine geringe Sensitivität mancher diagnostischer Tests erschweren die Diagnose. Im Fall der Mehrfachsensibilisierung hat die molekulare Allergiediagnostik die Aufklärung von klinisch relevanten Sensibilisierungen, insbesondere im Fall der Wespengiftallergie, bereits verbessert, sodass in vielen Fällen die zusätzlichen Kosten und Risiken einer zweiten Immuntherapie vermieden werden können. Bei der Bienengiftallergie wurden ebenfalls vielversprechende Fortschritte durch die molekulare Allergiediagnostik gezeigt, deren Umsetzung im klinischen Alltag vorgesehen ist. Bei Patienten

mit überzeugender Stichanaphylaxie ohne Nachweis einer Sensibilisierung in Hauttests und/oder Serologie kann der Basophilenaktivierungstest aufgrund erhöhter Sensitivität für die Diagnosestellung ausschlaggebende Informationen liefern. Die Aussagekraft des Basophilenaktivierungstests könnte durch den Einsatz spezifischer Markerallergene weiter verbessert werden. Die Diagnostik einer Allergie gegen Feldwespen (*Polistinae*) und gegen Langkopfwespen (*Dolichovespula*) bleibt weiterhin problematisch, da eine partielle Kreuzreaktivität mit Wespengift vorliegt und spezifische Markerallergene noch nicht identifiziert wurden.

Schlüsselwörter

Immunglobulin E · Rekombinante Allergene · Anaphylaxie · Basophilenaktivierungstest · Sensibilisierung

Tricky cases in in-vitro diagnostics of hymenoptera venom allergy**Abstract**

Background. Hymenoptera stings give rise to anaphylactic reactions in 1.2–3.5% of the population. The risk of repeat anaphylaxis following subsequent stings is greatly reduced through immunotherapy with the culprit venom. A prerequisite for allergen-specific immunotherapy is a precise diagnostic work-up.

Aims and objectives. We review the efficacy of currently available in-vitro diagnostic tests for hymenoptera venom allergy in different clinical scenarios.

Methods. A targeted literature review in PubMed and a review of the current guideline on hymenoptera venom allergy were performed. For illustrative purposes, a series of clinical cases from our allergy department are presented.

Results and conclusion. The correct diagnosis in hymenoptera venom allergy is influ-

enced by a number of factors including patients' ability to identify the insect and time lapsed to diagnostic tests. The high rate of clinically irrelevant sensitizations, cross-reactivity and suboptimal sensitivity of the currently available diagnostic tests further complicate the picture. In the case of multiple sensitizations, molecular allergy diagnostics has improved the detection of clinically relevant sensitizations allowing the cost and risks of unnecessary double immunotherapy to be avoided. This is true in particular with regard to wasp venom allergy. For bee venom allergy, improvements in molecular allergy diagnostics have shown promising results and their implementation in clinical practice is planned. In patients with no sensitization in skin or serological tests but with a convincing history of insect sting anaphylaxis, the increased sensitivity of a basophil activation

test may deliver crucial evidence of venom sensitization. The value of the basophil activation test may be further improved using specific marker allergens. The diagnosis of allergy to paper wasps (*Polistinae*) and white-faced hornets (*Dolichovespula*) remains problematic as they show partial cross-reactivity to wasp venom and specific marker allergens particular to these, still have to be identified.

Keywords

Immunoglobulin E · Recombinant allergens · Anaphylaxis · Basophil activation test · Sensitizations

Polistinae, jedoch auch nur begrenzt vorhanden. Insbesondere für Antigen 5 und Phospholipase betrifft die Homologie 60–70%, für Hyaluronidase liegt die Aminosäuresequenzidentität bei ca. 90% [10]. Ein speziesspezifisches Einzelallergen für *Dolichovespula* wurde noch nicht entdeckt. Die Bestimmung des sIgE kann zeitnah nach dem Stichereignis erfolgen.

Frühere Aussagen zum Absinken des sIgE unter die Nachweisgrenze durch „Verbrauch“ des sIgE im Rahmen der Stichreaktion konnten in aktuellen Untersuchungen nicht bestätigt werden [29]. Im weiteren Verlauf kommt es innerhalb der ersten Wochen zu einem Anstieg des sIgE (Boosterung der IgE-Produktion durch Stichereignis). Daher wird eine 2-malige

Bestimmung des sIgE innerhalb der ersten Woche und 4 bis 6 Wochen nach dem Stichereignis empfohlen. Ist eine 2-malige Bestimmung nicht möglich, sollte nach Empfehlungen der aktuellen Leitlinie [19] die Abklärung zeitnah, aber nicht früher als 2 Wochen nach dem Stichereignis erfolgen. Wird mit der Diagnostik über Jahre oder Jahrzehnte gewartet,

muss bedacht werden, dass eine Sensibilisierung evtl. nicht mehr nachzuweisen ist oder dass die erfasste Sensibilisierung ggf. auf einem zwischenzeitlich erfolgten und übertragenen Stich eines anderen Insekts basiert.

Angaben zur Sensitivität der sIgE-Diagnostik zum Nachweis der Bienen- und Wespengiftallergie liegen zwischen 80 und 95% in Abhängigkeit der untersuchten Patientenpopulationen. Unsere eigenen Daten zeigen für den Bienengift-ImmunoCAP i1 eine Sensitivität von 94% und für den konventionellen Wespengift-ImmunoCAP i3 eine Sensitivität von 83%. Angaben zur Spezifität liegen bei 66% [26], sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da hier in der Regel nicht zwischen diagnostischer und klinischer Spezifität unterschieden wird und die vermeintlich falsch positiven Testergebnisse an nichtallergischen Probanden lediglich die weitverbreitete Sensibilisierungsprävalenz auf Insektengifte widerspiegelt. Zwischen der Stärke der Sensibilisierung und dem Schweregrad der Stichenaphylaxien ist keine Korrelation abzuleiten. Oft lässt sich mit der Basisdiagnostik die zu erwartende Sensibilisierung bestätigen, und die Wahl der SIT gestaltet sich unkompliziert.

► **Eine Stichenaphylaxie kann die Erstmanifestation einer systemischen Mastozytose sein.**

Mastozytosen stellen zudem einen Risikofaktor für sehr schwere Stichenaphylaxien dar. Dieses Risiko ist bereits bei einer hochnormwertigen Serumtryptase vorhanden, z. B. bei einer Konzentration von 11,4 µg/l. Gegenüber einer basalen Serumtryptase (bST) von 4,25 µg/l ist das Risiko für eine schwere Stichenaphylaxie dann doppelt so hoch [21]. Die Bestimmung der Mastzelltryptase gehört daher obligat zur Basisdiagnostik der Insektengiftallergie. Bei ca. 90% der Stichenaphylaxiepatienten mit einer bST >11,4 µg/l liegt eine systemische Mastozytose oder ein monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom vor [5]. Die Indikation zur weiteren Abklärung mittels Knochenmarkpunktion sollte in diesem Patientenkollektiv daher großzügig gestellt werden, da die Dauer

und Dosis der SIT von den Ergebnissen dieser Diagnostik abhängt.

Problemfall Doppelsensibilisierung

Eine Herausforderung für die Wahl der korrekten SIT ist das Vorliegen einer Doppelsensibilisierung (DS), die bei 45–50% der Stichenaphylaxiepatienten vorkommt [7]. Der Nachweis einer DS bereitet insbesondere dann Schwierigkeiten, wenn das Insekt nicht gesehen oder nicht identifiziert werden konnte. Die Leitlinie empfiehlt in solchen Fällen, eine SIT mit sowohl Bienen- als auch Wespengift durchzuführen. Eine zuverlässige weiterführende Diagnostik wäre daher wünschenswert, um das verantwortliche Insekt korrekt zu identifizieren und den Patient mit einer adäquaten SIT vor weiteren Anaphylaxien zu schützen sowie die Kosten einer zweiten unnötigen SIT und Risiken einer möglichen Neusensibilisierung zu vermeiden [16].

» Eine Doppelsensibilisierung kommt bei 45–50% der Stichenaphylaxiepatienten vor

Eine genuine DS liegt vor, wenn der Patient in der Vergangenheit sowohl von Bienen als auch von Wespen gestochen wurde und sIgE gegen Allergene gebildet wurden, die spezifisch für das jeweilige Insekt sind. Klinisch relevante, genuine DS sind eher selten. Häufiger beruht die DS auf kreuzreaktivem IgE das gegen Zuckerepitope von Glykosylierungen auf Allergenen gerichtet ist. Diese sog. kreuzreagierenden Kohlenhydratdeterminanten (CCD) sind hochimmunogene Panallergene, die in Pollen und pflanzlichen Nahrungsmitteln weit verbreitet, aber vermutlich ohne klinische Relevanz sind. Im Fall von Hymenopterengift ist sIgE gegen einen α1,3-verknüpften Fukoserest der insektenspezifischen Glykosylierung gerichtet. Die meisten der bislang identifizierten nativen Bienen- und Wespengiftallergene besitzen CCD. Die Bestimmung von sIgE gegen CCD kann mittels kommerziell erhältlichen ImmunoCAPs, z. B. MUXF3 aus Bromelain (MUXF3), erfolgen. Ein Großteil der in vitro festgestell-

ten DS gegen Bienen- und Wespengift soll auf sIgE gegen CCD beruhen [6]. Da IgE-bindende Epitope sowohl auf dem Proteinanteil als auch auf den Zuckerseitenketten eines Glykoproteins vorhanden sein können, erlaubt der Nachweis einer Sensibilisierung gegen CCD nicht, eine gleichzeitige genuine DS gegen relevante Proteinepitope im Bienen- oder Wespengift auszuschließen [25, 27]. Neben CCD-reaktivem sIgE kann eine DS auch durch kreuzreagierende IgE-Antikörper gegen homologe Allergene im Bienen- und Wespengift bedingt sein. Dazu gehören die Hyaluronidasen (Api m 2 und Ves v 2), die Dipeptidylpeptidasen (Api m 5 und Ves v 3) und die Vitillogenine (Api m 12 und Ves v 6; [1]). Die molekulare Allergiediagnostik mit Einzelallergenen erlaubt im Fall einer DS die Differenzierung zwischen genuinen Sensibilisierungen und Kreuzreaktionen. Derzeit stehen nur Api m 1 des Bienengifts sowie Ves v 1 und Ves v 5 des Wespengifts als kommerziell erhältliche Einzelallergene zur Verfügung. Folgende Fallbeispiele aus dem klinischen Alltag unserer Abteilung sollen den Nutzen und die Grenzen der Diagnostik mit rekombinanten Einzelallergenen aufzeigen.

Klinische Problemfälle mit Doppelsensibilisierungen

Fall 1

Ein 21-jähriger Mann berichtete, dass er wenige Minuten nach einem Stich durch ein unbekanntes Insekt in den Fuß an Gesichtsschwellung, Atemnot und Kreislaufstörung gelitten hat.

Basisdiagnostik. Gesamt-IgE 340,0 kU/l; spez. IgE Bienengift 22,0 kU/l (CAP-KI 4); spez. IgE Wespengift 3,39 kU/l (CAP-KI 2); spez. IgE MUXF3 9,12 kU/l (CAP-KI 3) und Mastzelltryptase 4,04 µg/l. Intrakutantest (ICT) war für Bienengift (BG) positiv, für Wespengift (WG) negativ.

Molekulare Allergiediagnostik. Spez. IgE rApi m 1 Biene 1,05 kU/l (CAP-KI 2); spez. IgE rVes v 5 Wespe 0,01 kU/l (CAP-KI 0); spez. IgE rVes v 1 Wespe 0,09 kU/l (CAP-KI 0).



Abb. 1 ◀ Klinisches Bild eines Patienten mit Urticaria pigmentosa: zahlreiche rot-bräunliche Makulae an Rumpf und Oberarmen mit urtikariellem Dermographismus über der linken Skapula

Beurteilung. Nach Stichanaphylaxie vom Schweregrad II durch ein unbekanntes Insekt zeigte sich in der Basisdiagnostik eine DS gegen BG und WG wie auch eine Sensibilisierung gegen CCD. Mithilfe der molekularen Allergiediagnostik ließ sich eine eindeutige Bienengiftallergie feststellen. Die Sensibilisierung gegen WG ist bei fehlender Sensibilisierung gegen speziesspezifische Allergene als Kreuzreaktion durch CCD zu interpretieren. Der Patient erhielt lediglich eine Immuntherapie mit BG.

Fall 2

Eine 54-jährige Patientin wurde vor 3 Monaten während der Gartenarbeit von einem unbekannten Insekt in den Fuß gestochen. In der Nähe befand sich ein Wespennest. Nach 10 min kam es zu Urtikaria, Hustenreiz und Atemnot. Drei Wochen später kam es nach einem Stich durch ein unbekanntes Insekt (der Stachel war verblieben) zu Juckreiz und Urtikaria.

Basisdiagnostik. Gesamt-IgE 49,1 kU/l; spez. IgE Bienengift 20,7 kU/l (CAP-Kl 4); spez. IgE Wespengift 3,56 kU/l (CAP-Kl 3); spez. IgE MUXF3 4,98 kU/l (CAP-Kl 3) und Mastzelltryptase 4,02 µg/l. ICT war für BG und WG positiv.

Molekulare Allergiediagnostik. Spez. IgE rApi m 1 Biene 9,57 kU/l (CAP-Kl 3); spez. IgE rVes v 5 Wespe 0,97 kU/l (CAP-Kl 2); spez. IgE rVes v 1 Wespe 0,22 kU/l (CAP-Kl 0).

Beurteilung. Nach 2-maliger Stichanaphylaxie durch ein unbekanntes Insekt ließ sich eine genuine DS gegen Bienen-

und Wespengift, aber auch eine Sensibilisierung gegen CCD nachweisen. Eine Eingrenzung des auslösenden Insekts war daher nicht möglich, und in der Anamnese deuten Hinweise darauf, dass eventuell verschiedene Insekten involviert waren. Eine SIT mit BG und anschließend mit WG wurde eingeleitet.

Fall 3

Eine 56-jährige Patientin berichtete, dass es vor 2 Jahren nach einem Insektenstich in den Fuß durch ein unbekanntes Insekt auf der Kleewiese zu einer Anaphylaxie Grad II mit Flush, Diarrhöen und Kreislaufstörung gekommen war.

Basisdiagnostik. Gesamt-IgE 225,0 kU/l; spez. IgE Bienengift 43,7 kU/l (CAP-Kl 4); spez. IgE Wespengift 11,0 kU/l (CAP-Kl 3); spez. IgE MUXF3 0,04 kU/l (CAP-Kl 0), Mastzelltryptase 4,32 µg/l. Der ICT mit BG war negativ, mit WG positiv.

Molekulare Allergiediagnostik. Spez. IgE rApi m 1, Biene 0,01 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE rVes v 5, Wespe 5,04 kU/l (CAP-Kl 3); spez. IgE rVes v 1, Wespe 4,78 kU/l (CAP-Kl 3). Aufgrund der widersprüchlichen Angaben und Ergebnisse erfolgte eine weiterführende Diagnostik: spez. IgE rApi m 3, Biene 2,22 kU/l (CAP-Kl 2); spez. IgE rApi m 10, Biene 40,8 kU/l (CAP-Kl 4); spez. IgE rApi m 2, Biene 0,01 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE rApi m 4, Biene 0,04 kU/l (CAP-Kl 0).

Beurteilung. Eine fehlende Sensibilisierung gegen Api m 1 schließt eine Bienengiftallergie nicht aus. Die starke Sensibilisierung gegen Api m 10 wurde mit

der kommerziell erhältlichen Diagnostik nicht erfasst. Bei Nachweis einer genuine DS gegen BG und WG erhielt die Patientin eine SIT mit beiden Giften.

Fall 4

Im Freibad erlitt eine 59-jährige Frau einen Insektenstich in den Rücken, was innerhalb von 10 min zu einer Anaphylaxie mit Bewusstlosigkeit führte. Das Insekt hinterließ einen Stachel, und 5 Zeugen behaupteten, es sei eine Biene gewesen.

Basisdiagnostik. Gesamt-IgE 837 kU/l, spez. IgE Bienengift 41,7 kU/l (CAP-Kl 4); spez. IgE Wespengift >100 kU/l (CAP-Kl 6); spez. IgE MUXF3 15,4 kU/l (CAP-Kl 3) und Mastzelltryptase 5,68 µg/l. Der Pricktest mit WG (100 µg/ml) und der ICT mit BG (1,0 µg/ml) waren positiv.

Molekulare Allergiediagnostik. IgE rApi m 1, Biene 0,14 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE rVes v 5, Wespe 2,61 kU/l (CAP-Kl 2); spez. IgE rVes v 1, Wespe >100 kU/l (CAP-Kl 6). Es liegt scheinbar lediglich eine starke genuine Wespengiftsensibilisierung vor mit vermutlicher Kreuzreaktion zu Bienengift durch CCD, obwohl mehrere Zeugen eine Biene identifiziert hatten. Aufgrund der Unstimmigkeiten wurden sIgE gegen weitere Einzelallergene bestimmt. Spez. IgE rApi m 2, Biene 3,87 kU/l (CAP-Kl 3); spez. IgE rApi m 3, Biene 3,68 kU/l (CAP-Kl 3); spez. IgE rApi m 4, Biene 0,28 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE rApi m 5, Biene 0,23 kU/l (CAP-Kl 0); rApi m 10, Biene 7,39 kU/l (CAP-Kl 3).

Beurteilung. Es liegt eine genuine DS vor mit starker Sensibilisierung gegen Api m 10. Bei Zustand nach Anaphylaxie nach einem Bienenstich besteht zurzeit nur die Indikation zur SIT mit BG.

Stichanaphylaxie mit fehlender Sensibilisierung

Eine weitere problematische Konstellation stellen Patienten mit einer anamnestisch überzeugenden Stichanaphylaxie dar, bei denen keine spezifischen IgE-Antikörper gegen BG oder WG in der Basisdiagnostik nachgewiesen werden können. Im Fall der Wespengiftallergie konnte

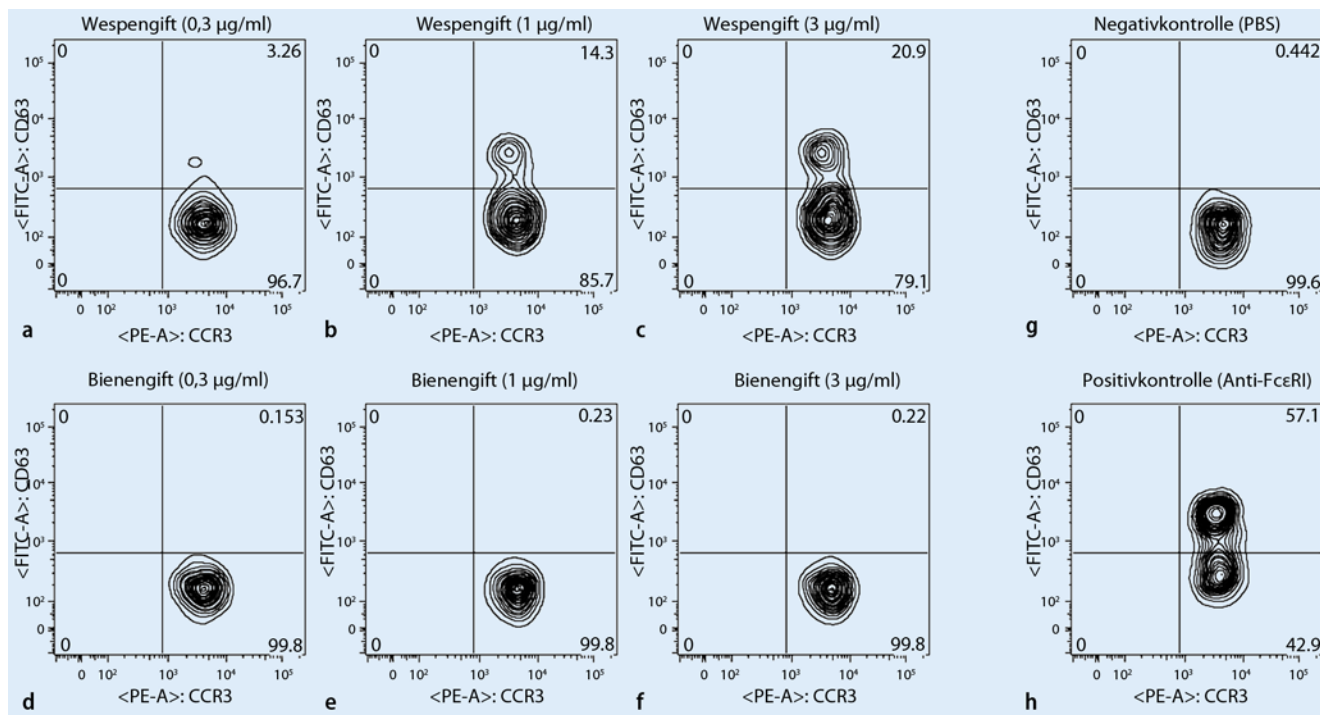


Abb. 2 ▲ Nachweis der IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen Wespengift im Basophilenaktivierungstest: Darstellung der CD63-Expression (Y-Achse) auf CCR3-positiven Basophilen (X-Achse) als Wolkendiagramm unter verschiedenen Stimulationsbedingungen. **a–c** Dosisabhängige Aktivierung der Basophilen durch Wespengift bei **d–f** fehlender Aktivierung durch Bienengift. **g** Negativkontrolle mit Puffer und **h** Positivkontrolle mit Anti-FcεRI-Antikörper

die Routinediagnostik bereits verbessert werden. Bei 83% der Patienten ohne sIgE gegen Wespengift war sIgE gegen Ves v 5 nachweisbar. Es wird vermutet, dass dies auf eine suboptimale Bindung von dem im Gift vorhandenen Ves v 5 an die solide Phase des Testsystems zurückzuführen ist. Durch Zugabe von Ves v 5 konnte die diagnostische Sensitivität des Wespengift-ImmunoCAPs von 83 auf 97% gesteigert werden [8, 32]. Seit Oktober 2012 ist nur dieses Ves-v-5-verstärkte Wespengift-CAP zur Routinediagnostik auf dem Markt.

Aus eigenen Daten wissen wir, dass bei ca. 10% der Stichanaphylaxie-Patienten eine Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift im Hauttest nicht nachweisbar ist. Lassen sich in diesen Fällen auch serologisch keine spezifischen IgE-Antikörper gegen BG und WG nachweisen, erbringt die Bestimmung von sIgE gegen weitere Einzelallergene keine Zusatzinformation [11, 20].

■ Eine lange Latenzzeit bis zur Diagnostik kann dazu führen, dass eine Sensibilisierung unter die Nachweisgrenze sinkt.

Zudem muss beachtet werden, dass ein niedriger Gesamt-IgE-Spiegel mit einer niedrigen Konzentration des sIgE korreliert [4]. Im ImmunoCAP werden spezifische IgE-Antikörper nur ab einer Konzentration von 0,35 kU/l als Sensibilisierung erfasst. Verglichen mit der Hauttestung mit Bienen- und Wespengiftextrakt hat diese empirische Nachweisgrenze im ImmunoCAP eine geringere Sensitivität [18]. Es ist daher möglich, dass manche Insektengiftallergiker, insbesondere die mit einem niedrigen Gesamt-IgE, nicht ausreichend erfasst werden. Im ImmunoCAP-System sind Werte zwischen 0,10 und 0,34 kU/l linear messbar und sollten daher besonders bei niedrigem Gesamt-IgE berücksichtigt werden.

Eine falsch negative Diagnostik kann auch andere Ursachen haben. Die einzelnen Komponenten des Gesamtgiftextrakts kommen in unterschiedlichen Konzentrationen vor und sind möglicherwei-

se unterrepräsentiert. Einzelne Allergene können bei der Verarbeitung verloren gehen, sodass Sensibilisierungen eventuell nicht erfasst werden [2]. Bei fehlendem Sensibilisierungsnachweis sollten auch mögliche Differenzialdiagnosen einer Anaphylaxie erwogen werden. Diese sind unter anderem kardiogener Schock, endokrinologische Erkrankungen (z. B. Phäochromozytom oder Hypoglykämie), Angststörungen und/oder chronische Urtikaria.

Klinische Problemfälle mit fehlender Sensibilisierung

Fall 5

Bei einem 70-jährigen Mann kam es vor 15 Jahren 20 min nach einem Bienenstich zu einer Anaphylaxie Grad III mit Urtikaria, Atemnot und Bewusstlosigkeit. Damals wurden sIgE gegen Bienengift 1,02 kU/l (RAST-KI 2) festgestellt. Seit 30 Jahren breiten sich rot-bräunliche makulöse, gelegentlich juckende Effloreszenzen an Rumpf und Extremitäten aus (■ Abb. 1). Ein positives Darier-Zeichen konnte ausgelöst werden.

Basisdiagnostik. Gesamt-IgE 9,5 kU/l; spez. IgE Bienengift 0,18 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE Wespengift 0,03 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE MUXF3 0,01 kU/l (CAP-Kl 0); Mastzelltryptase >200 µg/l. Die Bestimmung der Einzelallergene war nicht wegweisend: spez. IgE rApi m 1, Biene 0,05 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE rVes v 5, Wespe 0,04 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE rVes v 1 Wespe 0,00 kU/l (CAP-Kl 0).

Beurteilung. Die Verdachtsdiagnose einer systemischen Mastozytose wurde in der Knochenmarkpunktion bestätigt. Das Serum-IgE bei Patienten mit einer systemischen Mastozytose ist häufig niedrig, da der Großteil des IgE an Mastzellen gebunden vorliegt. Aufgrund der Latenzzeit von 15 Jahren bis zur Durchführung der aktuellen Diagnostik sowie des sehr niedrigen Gesamt-IgE und sIgE gegen BG von 0,18 kU/l wurde die Diagnose einer Bienengiftallergie gestellt und eine lebenslange SIT mit Bienengift in der erhöhten Erhaltungsdosis von 200 µg eingeleitet.

Fall 6

Eine 33-jährige Patientin stellte sich vor. Im Alter von 13 Jahren kam es umgehend nach einem Bienenstich in den Fuß zu Bewusstseinsverlust über wenige Sekunden. Innerhalb von 30 min trat dazu eine generalisierte Urtikaria auf. Eine SIT wurde damals empfohlen, erfolgte allerdings nicht.

Basisdiagnostik. Gesamt-IgE 134,0 kU/l; spez. IgE Bienengift 0,03 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE Wespengift 0,02 kU/l (CAP-Kl 0); Mastzelltryptase 4,44 µg/l. Während der Blutentnahme kam es zu einer vasovagalen Synkope. Pricktest und ICT mit BG und WG waren negativ.

Zusatzdiagnostik: Ein Basophilienaktivierungstest (BAT) mit beiden Giften war ebenfalls negativ.

Beurteilung. Basierend auf den anamnestischen Angaben, keinem Hinweis einer Sensibilisierung und der vasovagalen Synkope bei Blutentnahme wurde die Stichreaktion im Kindesalter als eine Anaphylaxie Grad I mit vasovagaler Synkope interpretiert. Eine SIT wurde nach Aufklärung der Patientin nicht durchgeführt.

Fall 7

Während des Urlaubs kam es bei einer 42-jährigen Patientin nach einem Stich durch ein unbekanntes Insekt gluteal nach 30 min zu einer massiven Schwellung der linken Gesäßhälfte und des Oberschenkels mit Angstgefühlen, Beklemmung und Herzrasen.

Basisdiagnostik. Gesamt-IgE 13,2 kU/l; spez. IgE Bienengift 0,03 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE Wespengift 0,04 kU/l (CAP-Kl 0); Mastzelltryptase 4,29 µg/l. Prick- und Intrakutantestung mit BG und WG waren negativ. Ein BAT ebenfalls. Auf genaueres Nachfragen berichtete die Patientin über eine Flugangst. Die gleichen Symptome der Stichreaktion waren auf dem Hinflug zur Urlaubsdestination aufgetreten.

Beurteilung. Bei fehlender Sensibilisierung stellten wir aufgrund der Anamnese die Verdachtsdiagnose einer Angststörung mit Panikattacken. Es besteht keine Indikation zur SIT. Eine kognitive Therapie wurde empfohlen.

Stellenwert des Basophilienaktivierungstests in Problemfällen

Bei negativer serologischer In-vitro-Diagnostik können zusätzliche zelluläre Tests, wie insbesondere der durchflusszytometrische BAT mit peripheren Blutzellen des Patienten, zur Anwendung kommen. Zelluläre Tests sind zeitintensiv, teuer, und die Interpretation braucht besondere Expertise, sodass diese nicht zur Routinediagnostik eingesetzt werden [19].

» Basophilienaktivierungstests werden nicht zur Routinediagnostik eingesetzt

Bei 60–80% der Hymenopterengiftallergiker, mit negativer Serologie und negativem Hauttest ermöglichte der BAT die Identifikation einer IgE-vermittelten Sensibilisierung. Hier scheint der BAT im Vergleich zur Serologie eine deutliche bessere Sensitivität zu haben [12, 13]. Bei Patienten mit einer DS und sIgE gegen CCD, die von einem unbekannten Insekt gestochen wurden, bringt der BAT hingegen

keine wesentliche Zusatzinformation [15]. Den Nutzen des BAT zeigen die folgenden klinischen Fälle.

Basophilienaktivierungstest anhand von Fallbeispielen

Fall 8

Ein 63-jähriger Mann berichtete, dass er vor 5 Jahren wenige Minuten nach einem fraglichen Bienenstich in die Lippe an Kreislaufstörung und Bewusstlosigkeit gelitten hat. Zwei Jahre später kam es nach einem Stich durch ein unbekanntes Insekt zur gleichen Reaktion.

Basisdiagnostik. Gesamt-IgE 10,3 kU/l; spez. IgE Bienengift 0,07 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE Wespengift 0,21 kU/l (CAP-Kl 0); Mastzelltryptase 4,72 µg/l. Die Pricktestung und ICT mit BG und WG waren negativ. Ein BAT mit BG war negativ, mit WG jedoch positiv (Abb. 2).

Beurteilung. Die Indikation zur SIT mit WG ist gegeben. Eventuell wurde das Insekt beim ersten Stichereignis falsch identifiziert.

Fall 9

Vor 15 Jahren im Alter von 16 Jahren kam es ca. 6 h nach einem Stich durch ein unbekanntes Insekt in den Unterschenkel zu einer Anaphylaxie Grad II mit Urtikaria und Atemnot. Eine Sensibilisierung gegen BG wurde damals festgestellt, aber der Befund ist verschollen. Seitdem erfolgte kein weiteres Stichereignis.

Basisdiagnostik. Gesamt-IgE 114,0 kU/l; spez. IgE Bienengift 0,31 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE Wespengift 0,03 kU/l (CAP-Kl 0); Mastzelltryptase 3,02 µg/l.

Molekulare Allergiediagnostik. Spez. IgE rApi m 1, Biene 0,04 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE rVes v 5, Wespe 0,01 kU/l (CAP-Kl 0); spez. IgE rVes v 1 Wespe 0,01 kU/l (CAP-Kl 0). Pricktest und ICT mit BG und WG waren negativ. Nur im BAT mit BG zeigte sich eine positive Sensibilisierung.

Beurteilung. Basierend alleine auf den BAT konnte in diesem Fall die Indikation zur SIT mit BG gestellt werden.

Schlussfolgerung

Verschiedene klinische Szenarien erschweren die Diagnostik der Insektengiftallergie. Ungenauigkeiten in der Anamnese und lange Latenzzeiten zwischen Stichereignis und Diagnostik können zu falschen Ergebnissen führen. Das Dilemma der DS bei Stichanaphylaxie durch ein unbekanntes Insekt lässt sich mit der extraktbasierten Diagnostik in den seltensten Fällen lösen. Gegen CCD gerichtetes sIgE führt zur Überlagerung von klinisch relevanten Sensibilisierungen [9].

Die Diagnostik mit rekombinant hergestellten CCD-freien Einzelallergenen hat eine Verbesserung der Sensitivität der In-vitro-Diagnostik ermöglicht, aber im Fall der BG-Allergie besteht noch Verbesserungsbedarf. Für den rApi m 1 ImmunoCAP wird eine Sensitivität von 60–80% berichtet [8, 28]. Mit dem Einsatz von zusätzlichen rekombinanten Bienen-giftallergenen wie rApi m 2, rApi m 3, nApi m 4, rApi m 5 und rApi m 10 lässt sich die Sensitivität auf 95% steigern [11]. Eine Ausweitung der kommerziell erhältlichen Bienen-gifteinzelallergene ist daher dringend notwendig und wird aktuell vom Hersteller vorangetrieben. Es ist denkbar, dass auch dem BAT mit Einsatz von CCD-freien rekombinanten Einzelallergenen zukünftig in der Abklärung einer DS mehr Bedeutung zukommen wird.

Um eine zuverlässige Diagnostik der Feldwespen- und Langkopfwespengiftallergie zu ermöglichen, muss weiter nach *Polistes*- bzw. *Dolichovespula*-spezifischen Einzelallergenen gesucht werden [24]. Zudem wurden weitere Allergene im Bienen- und Wespengift identifiziert, die noch nicht vollständig charakterisiert sind. Es ist möglich, dass die aktuell verbleibende diagnostische Lücke unter Verwendung neuer Einzelallergene im Verlauf weiter geschlossen werden kann.

Fazit für die Praxis

- Die SIT stellt eine hochwirksame, kausale Therapie der Insektengiftallergie dar.
- Bis zu einem Drittel der Patienten mit Stichanaphylaxie können das verantwortliche Insekt nicht identifizieren. Lange Latenzzeiten zwischen Stiche-

ereignis und Diagnostik können zu falschen Ergebnissen führen.

- Bei 45–50% der Patienten liegt eine Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift vor, was die Wahl der SIT erschwert. Ein Großteil der DS ist auf klinisch irrelevante sIgE gegen CCD zurückzuführen. Eine Sensibilisierung gegen CCD schließt jedoch eine relevante genuine Sensibilisierung nicht aus.
- Die Sensitivität der serologischen Diagnostik mit dem seit Oktober 2012 kommerziell erhältlichen Ves-v-5-verstärkten Wespengift liegt bei 97%.
- Die Sensitivität der serologischen Diagnostik der Bienen-giftallergie unter Anwendung von Api m 1 beträgt 60–80%. Durch den Einsatz von zusätzlichen Bienen-giftallergenen wie rApi m 2, rApi m 3, nApi m 4, rApi m 5 und rApi m 10 lässt sich die Sensitivität auf 95% steigern. Es ist geplant, weitere Bienen-gifteinzelallergene kommerziell einzuführen.
- Bei fehlendem Nachweis einer Sensibilisierung müssen Differenzialdiagnosen, die eine Anaphylaxie imitieren können, erwogen werden.
- Bei überzeugender Anamnese einer Insektenstichanaphylaxie kann bei fehlendem Nachweis einer Sensibilisierung in der konventionellen Diagnostik in 60% der Fälle eine Sensibilisierung durch den Basophilenaktivierungstest nachgewiesen werden.
- Die selten vorkommende Allergie gegen *Polistinae* und *Dolichovespula* kann mittels Einzelallergenen noch nicht zuverlässig diagnostiziert werden.

Korrespondenzadresse



Dr. S. Müller

Allergieabteilung und
Forscherguppe Allergologie,
Klinik für Dermatologie und
Venerologie,
Universitätsklinikum Freiburg
Hauptstr. 7, 79104 Freiburg
sabine.mueller.hautklinik@
uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Müller und D. Rafei-Shamsbadi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. T. Jakob war als Referent und Berater für die Fa. Thermo-Fisher Scientific, ALK-Abello und Bencard/Allergy Therapeutics tätig und hat Forschungsgelder von der Fa. Thermo-Fisher Scientific erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. 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
2. Blank S, Seismann H, Michel Y et al (2011) Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 66:1322–1329
3. Blank S, Neu C, Hasche D et al (2012) *Polistes* species venom is devoid of carbohydrate-based cross-reactivity and allows interference-free diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 131:1239–1242
4. Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A (2011) Influence of total and specific IgE, serum tryptase and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy* 66:222–228
5. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G et al (2009) Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 123:680–686
6. Hemmer W, Focke M, Kolarich D et al (2001) Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honey bee and yellow jacket venom in patients with stinging insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 108:1045–1052
7. Hoffmann DR, Miller JS, Sutton JL (1980) Hymenoptera venom allergy: a geographic study. *Ann Allergy* 45:276–279
8. Hofmann SC, Pfender N, Weckesser S et al (2011) Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 128:248
9. 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
10. King TP, Gang L, Gonzalez M et al (1996) Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 98:588–600
11. Köhler J, Blank S, Müller S et al (2014) Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 133:1383–1389
12. Korosec P, Silar M, Erzen R et al (2013) Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 161:363–368

13. Korosec P, Erzen R, Silar M et al (2009) Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 39:1730–1737
14. Kors JW, Doormaal JJ van, Monchy JG de (1993) Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Intern Med* 233:255–258
15. Mertens M, Amler S, Moerschbacher BM, Brehler R (2010) Cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the results of the basophil activation test in hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy* 40:1333–1345
16. Müller U, Schmid-Grendelmeier P, Hausmann O, Helbling A (2012) IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1 and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy* 67:1069–1073
17. Müller U (2010) Insect venoms. *Anaphylaxis. Chem Immunol Allergy* 95:141–156
18. Ollert M, Weissenbacher S, Rakoski J, Ring J (2005) Allergen-specific IgE measured by a continuous random-access immunoanalyzer: interassay comparison and agreement with skin testing. *Clinchem* 51:1241–1249
19. Przybilla B, Rueff F, Walker A et al (2011) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGA-KI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄdA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 20:318–339
20. Rafei-Shamsabadi D, Müller S, Pfützner W et al (2014) Recombinant allergens rarely allow identification of Hymenoptera venom allergic patients with negative specific IgE to whole venom preparations. *J Allergy Clin Immunol* 134:493–494
21. Rueff F, Przybilla B, Bilo 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 Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 124:1047–1054
22. Rueff F, Przybilla B (2005) Nebenwirkungen und Erfolg der Insektengifthyposensibilisierung. *Allergo J* 14:560–568
23. Schäfer T (2009) Epidemiologie der Insektengiftallergie. *Allergo J* 18:353–358
24. Severino MG, Campi P, Macchia D et al (2006) European Polistes venom allergy. *Allergy* 61:860–863
25. Spillner E, Blank S, Jakob T (2012) Potenzial, Fallstricke und aktueller Status der molekularen Diagnostik am Beispiel der Insektengiftallergie. *Allergo J* 21:249–256
26. Sturm GJ, Bohm E, Trummer M et al (2004) The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy* 59:1110–1117
27. Sturm GJ, Jin C, Kranzelbinder B et al (2011) Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS One* 6(6):e20842. doi:10.1371/journal.pone.0020842
28. Sturm GJ, Hemmer W, Hawranek T et al (2011) Detection of IgE to rApi m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 128:247–248
29. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C et al (2014) Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol* 113:1635–1643
30. Valentine MD, Schuberth KC, KAgey-Sobotka A et al (1990) The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 323:1601–1603
31. Van Vaerenbergh M, Debeyser G, Devreese B, Graaf DC de (2014) Exploring the hidden honeybee (*Apis mellifera*) venom proteome by integrating a combinatorial peptide ligand library approach with FTMS. *J Proteomics* 99:169–178
32. Vos B, Köhler J, Müller S et al (2013) Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to *Vespula* venom. *J Allergy Clin Immunol* 131:1225–1227
33. Worm M, Eckermann O, Dölle S et al (2014) Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 111:367–375

Malignes Melanom

Lange Zeit galt die Behandlung des malignen Melanoms als frustrierend. Die Therapieresistenz insbesondere gegenüber chemotherapeutischen Behandlungsansätzen machte es oftmals zur letzten Station



einer erfolglosen Medikamentenentwicklung. Dies hat sich in den letzten 5 Jahren geändert. In Ausgabe 6/2014 der Zeitschrift *Der Onkologe* erfahren Sie mehr über die

aktuellen Entwicklungen und Strategien in Prävention, Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms.

Lesen Sie im Leitthemenheft mehr zu folgenden Themen:

- Evidenz für ein Hautkrebscreening
- Chirurgische Therapie des malignen Melanoms
- Adjuvante Strategien bei Hochrisikomelanomen
- Medikamentöse Systemtherapie des Melanoms
- Hirnmetastasen des Melanoms

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 37,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstr. 7 69126 Heidelberg Tel.: +49 6221-345-4303 Fax: +49 6221-345-4229 E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 600 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren.

Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed.



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.