

## Insektengiftallergie

# Komponentenaufgelöste Diagnostik und ihre Implikationen für die Therapie

Die Insektengiftallergie ist eine der schwerwiegendsten IgE-vermittelten Allergien, die sich aber mit der allergenspezifischen Immuntherapie äusserst effektiv therapieren lässt. Die Identifizierung des allergierelevanten Gifts ist dabei die Voraussetzung für den Therapieerfolg. Während die klassische In-vitro-Diagnostik zur Bestimmung des spezifischen IgE unter Nutzung von Giftextrakten hierbei an ihre Limitationen stösst, hat die jetzt verfügbare komponentenaufgelöste Diagnostik mit individuellen Allergenen das Potenzial gezeigt, die Auswahl der geeigneten Immuntherapie erheblich zu erleichtern und zukünftig therapeutische Strategien noch besser zu steuern.

### SIMON BLANK\*

Zwischen 56,6 und 94,5 Prozent der allgemeinen Bevölkerung geben an, mindestens einmal in ihrem Leben von einem Insekt der Ordnung Hymenoptera gestochen worden zu sein (1), wobei sich die normale inflammatorische Stichreaktion als Schmerz, Schwellung, Erythem und Juckreiz manifestiert. Bei Individuen hingegen, die allergisch auf das applizierte Gift reagieren, kann bereits ein einzelner Stich zu einer schweren systemischen und sogar lebensbedrohlichen Reaktion führen, die unter anderem sowohl die Haut als auch das respiratorische sowie das kardiovaskuläre System betreffen kann. Die häufigsten Auslöser der Insektengiftallergie in Deutschland sind Honigbienen (*Apis mellifera*, *Abbildung 1*) und Wespen (*Vespa vulgaris* und *V. germanica*, *Abbildung 2*). Die Prävalenz der Insektengiftallergie in der allgemeinen Bevölkerung beträgt zwischen 0,3 und 7,5 Prozent (2). Darüber hinaus ist diese durch Antikörper des Isotyps IgE vermittelte Typ-I-Allergie der häufigste Auslöser einer schweren Anaphylaxie bei Erwachsenen (3). Patienten mit einem Risiko für systemische Reaktionen auf Insektenstiche können sehr effektiv mit der allergenspezifischen Immuntherapie mit Insektengift (VIT, venom immunotherapy) behandelt werden (2). Bei der VIT, die allgemein auch als Hypo- oder Desensibilisierung bekannt ist, wird dem Patienten das allergieauslösende Gift nach einer anfänglichen Aufdosierungsphase in regelmässigen Abständen über einen Zeitraum von mehreren Jahren subkutan injiziert. Die VIT ist derzeit die einzige kurative Therapie der Insektengiftallergie und führt bei 77 bis 96 Prozent der Allergiker zum Schutz (immunologische To-

leranz) vor einer erneuten schweren Stichreaktion (2). Voraussetzung für die potenziell lebensrettende VIT sind neben der klinischen Historie einer systemischen Stichreaktion die Bestätigung der Sensibilisierung gegen das auslösende Insektengift mittels Hauttestungen (Prick- und/oder Intrakutantestung) und/oder der Nachweis spezifischer IgE-(sIgE-)Antikörper gegen das Insektengift. Für eine erfolgreiche VIT ist es von ausserordentlicher Bedeutung, dass das allergieauslösende Gift eindeutig bestimmt wird. Jedoch kann das mit der klassischen Diagnostik insbesondere dann problematisch werden, wenn der Patient das allergierelevante Insekt nicht identifizieren konnte oder Widersprüche zwischen Anamnese und diagnostischem Ergebnis auftreten.

### **sIgE-Diagnostik unter Nutzung von Giftextrakten**

Bei Insektengiften handelt es sich um komplexe Mischungen einer Vielzahl von Substanzen, die zusammen die Giftwirkung vermitteln. Hierzu zählen auch zahlreiche Proteine, die wiederum potenzielle Allergene darstellen. In der klassischen In-vitro-Diagnostik werden in Immunoassay-Systemen wässrige Extrakte der Insektengifte – gebunden an die feste Phase des Assays – genutzt, um IgE-Antikörper mit Spezifität für die im Extrakt enthaltenen Allergene im Serum der Patienten nachzuweisen.

In der klinischen Routine zeigt bei diesem Vorgehen ein erheblicher Anteil der Insektengiftallergiker doppelt positive Testergebnisse mit Bienen- und Wespengift. Solche Patienten können eine primäre Sensibilisierung gegen beide Gifte und somit auch schwere allergische Reaktionen auf einen Bienen- und Wespenstich zeigen. Für diese Patienten ist eine VIT mit beiden Giften notwendig. Allerdings ist für

\* Zentrum für Allergie Und Umwelt (ZAUM), Technische Universität München und Helmholtz-Zentrum München

viele doppelt positiv getestete Patienten nur eines der beiden Gifte klinisch relevant, und das positive diagnostische Ergebnis mit dem zweiten beruht auf Kreuzreaktivität. Für solche Patienten wäre eine VIT ausschliesslich mit dem primär sensibilisierenden Gift und nicht zusätzlich noch mit dem kreuzreaktiven absolut ausreichend. Das macht eine initiale Differenzierung zwischen primärer Allergie auf beide Gifte und Kreuzreaktivität ausserordentlich wichtig.

Bienen- und Wespengift enthalten eine Reihe homologer Allergenpaare (Abbildung 3A, unten), die eine hohe Ähnlichkeit der Proteinsequenz und der dreidimensionalen Struktur aufweisen. Entsprechend können sie auch identische IgE-Epitope besitzen. Das bedeutet: Ist ein Patient gegen ein Allergen des Bienengifts sensibilisiert, besteht die Möglichkeit, dass seine IgE-Antikörper auch das homologe Allergen des Wespengifts binden, obwohl keine primäre Wespengiftsensibilisierung vorliegt.

Zusätzlich zu diesem Phänomen tragen Bienen- und Wespengiftallergene kreuzreaktive Zuckerstrukturen (CCD, cross-reactive carbohydrate determinants), die nicht auf humanen Proteinen vorkommen. Deshalb bildet ein gewisser Anteil der Insektengiftallergiker – zusätzlich zu den allergenspezifischen – ebenfalls IgE-Antikörper gegen diese CCD. Aus bisher ungeklärten Gründen haben CCD-spezifische IgE aber keine klinische Relevanz, was bedeutet, dass sie zu keinen Symptomen führen. Da sie aber an die CCD des Bienen- und Wespengifts binden, führen sie wiederum zur Kreuzreaktivität in der In-vitro-Diagnostik. Selbst der Nachweis CCD-spezifischer IgE in einem Patientenserum hilft diagnostisch nur bedingt weiter, da es nicht ausgeschlossen werden kann, dass zusätzlich auch klinisch relevante allergenspezifische IgE vorhanden sind.

Somit führen sowohl IgE gegen homologe Allergene als auch gegen CCD zur Kreuzreaktivität, welche in vielen Fällen die Identifizierung des allergierelevanten Gifts erheblich erschweren, wenn nicht sogar verhindern kann. In der Vergangenheit hat das in vielen Fällen dazu geführt, dass Patienten unnötigerweise mit Bienen- und Wespengift behandelt wurden, da eine klinisch relevante Allergie gegen beides nicht ausgeschlossen werden konnte.

Jedoch gibt es Patienten, bei denen – trotz überzeugender Historie einer Anaphylaxie – die Sensibilisierung mittels giftextraktbasierter Diagnostik nicht nachweisbar ist, sodass ihnen die potenziell notwendige Therapie nicht zukommen kann. Auch dafür kann die Ursache die Verwendung des Giftextrakts für die Diagnostik sein, da hier etwa einzelne Allergene stark unterrepräsentiert sind. Allergene können instabil sein und sich schnell abbauen, ihre Koppelungseffizienz an die Festphase des Assay-Systems kann sich unterscheiden, oder IgE-Epitope können durch natürliche Bindungspartner im Extrakt maskiert



Foto: Marius Reiter

Abbildung 1: Honigbiene (*Apis mellifera*)

Foto: susannp4/pixabay

Abbildung 2: Deutsche Wespe (*Vespula germanica*)

werden. Da Patienten gegen ganz unterschiedliche Allergene des Giftextrakts sensibilisiert sein können, kann so ein diagnostisches Ungleichgewicht der Information zugunsten der stark präsenten Allergene entstehen.

Insgesamt birgt die giftextraktbasierte Diagnostik einige Fallstricke, die die Identifizierung des allergieauslösenden Insektengifts und somit die Auswahl der optimalen therapeutischen Strategie erheblich komplizieren (4).

### Komponentenaufgelöste sIgE-Diagnostik der Insektengiftallergie

In den letzten Jahren haben biochemische und molekularbiologische Methoden einen erheblichen Beitrag zur Identifizierung und Charakterisierung neuer Allergene des Bienen- und Wespengifts geleistet und somit den Blickwinkel vom Gesamtgift auf individuelle Allergene verschoben (5).

Das Wissen über die Identität der relevanten Allergene des Bienen- und Wespengifts hat in der nahen Vergangenheit zur Entwicklung der komponentenaufgelösten (CRD, component-resolved diagnostic) oder molekularen Diagnostik im Bereich der Insek-

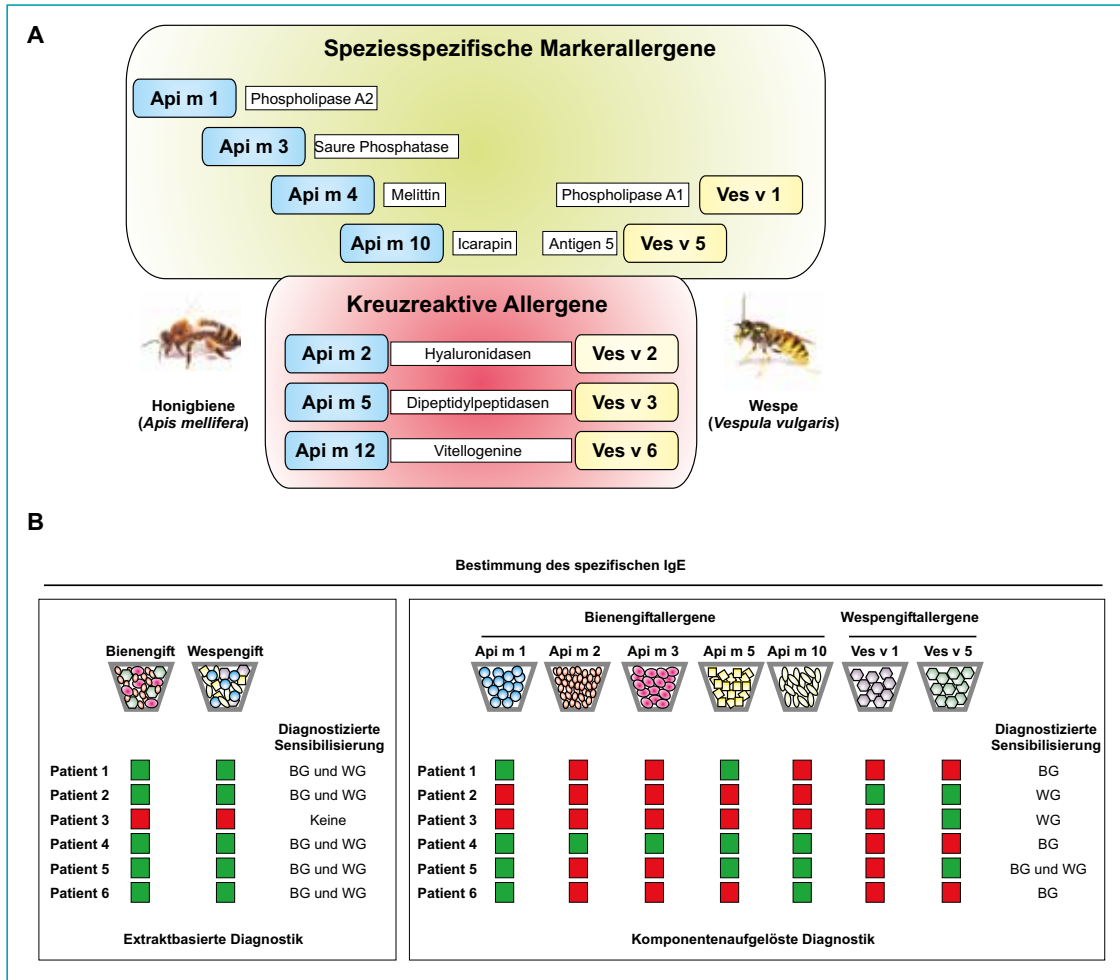


Abbildung 3: Konzept der komponentenaufgelösten Diagnostik der Insektengiftallergie. A: Speziesspezifische und kreuzreaktive Allergene des Bienen- und Wespengifts. Die Nomenklatur der Allergene leitet sich von der lateinischen Speziesbezeichnung ab. B: Extrakt- versus komponentenbasierte Diagnostik. Während die extraktbasierte Diagnostik lediglich die Information gibt, ob ein Patient gegen die Gesamtgifte sensibilisiert ist, erlaubt die komponentenaufgelöste Diagnostik mit individuellen Einzelallergenen die Erstellung von Sensibilisierungsprofilen der einzelnen Patienten. Dadurch ermöglicht sie in vielen Fällen die Differenzierung zwischen primärer Allergie und Kreuzreaktivität sowie eine erhöhte Sensitivität. (BG: Bienengift; WG: Wespengift)

tengiftallergie geführt (6). Hierbei wird das sIgE gegen individuelle, relevante Allergene der Gifte bestimmt. Somit liefert die CRD nicht nur die Information, ob ein Patient sIgE gegen die Gesamtgifte aufweist, sondern zusätzlich ein Sensibilisierungsprofil eines jeden Patienten auf molekularer Ebene, also die Information, welche bestimmten Allergene des Gifts für den individuellen Patienten relevant sind (Abbildung 3B).

Bienen- und Wespengift enthalten zusätzlich zu den homologen auch speziesspezifische Allergene, die nur im Bienen- oder im Wespengift vorkommen (Abbildung 3A oben). Da die CRD die Bestimmung des sIgE gegen diese Markerallergene als Einzelkomponenten (anstatt gemischt mit den kreuzreaktiven Allergenen in einem Gesamtextrakt) ermöglicht, hat sie das Potenzial gezeigt, erheblich zur Differenzierung zwischen relevanter Allergie und Kreuzreaktivität beizutragen.

Für die CRD werden die Allergene als rekombinante Proteine mittels biotechnologischer Verfahren hergestellt. Hierbei finden Wirtssysteme Anwendung, die eine Herstellung der Allergene mit dem vollständigen Protein-Epitop-Spektrum der natürlichen Allergene, aber frei von CCD erlauben. Bei den Allergenen, die man dadurch gewonnen hat, zeigt ein positives sIgE-Testergebnis ausschliesslich eine echte Sensibilisierung gegen das Allergen an und nicht zusätzlich auch gegen seine CCD, so wie bei der Verwendung des Giftextrakts. Das wiederum liefert einen Beitrag zur Unterscheidung von Allergie und Kreuzreaktivität. Des Weiteren stehen rekombinante Allergene in sehr reiner Form und in nahezu unbegrenzten Mengen zur Verfügung, sodass durch die CRD Limitationen der giftextraktbasierten Diagnostik umgangen werden, die auf Unterrepräsentation, Instabilität, ineffizienter Kopplung oder Epitop-Maskierung beruhen. Insgesamt steht mit der CRD mit rekombi-

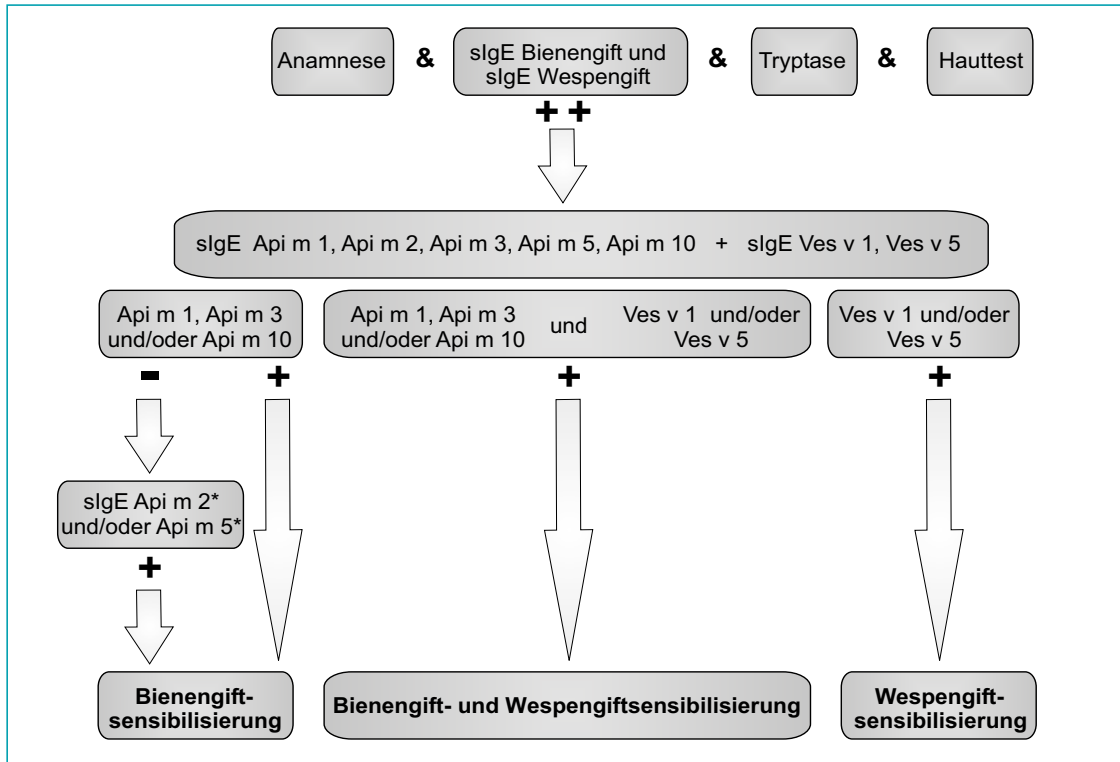


Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus für die In-vitro-Diagnostik der Bienen- und Wespengiftallergie. Trotz der Möglichkeiten der komponentenaufgelösten Diagnostik darf die Bedeutung von Anamnese, Bestimmung der Tryptase im Serum und Hauttestungen (oben) für eine angemessene Diagnostik der Insektengiftallergie nicht ausser Acht gelassen werden.

\*Die Bienengiftallergene Api m 2 und Api m 5 zeigen potenziell Kreuzreaktivität zu nicht kommerziell verfügbaren homologen Allergenen des Wespengifts, sodass ein positives Testergebnis eine Wespengiftallergie nicht notwendigerweise ausschliesst.

nanten CCD-freien Markerallergenen in vielen Fällen, in denen die giftextraktbasierte Diagnostik aufgrund von Kreuzreaktivität oder geringer Sensitivität keine eindeutige Identifizierung des allergierelevanten Gifts erlaubt, ein fortgeschrittenes Werkzeug für eine präzisere Diagnostik zur Verfügung.

Erfreulicherweise ist mittlerweile die Mehrheit der relevanten Allergene des Bienen- und Wespengifts für die CRD in der klinischen Routine erhältlich. Dadurch ergibt sich bei doppelt positiven – oder auch bei trotz überzeugender Anamnese negativen – Ergebnissen ein diagnostischer Algorithmus, der unter Berücksichtigung des sIgE gegen individuelle spezie-spezifische sowie homologe Allergene des Bienen- und Wespengifts die Auswahl der geeigneten VIT erheblich erleichtert und für viele Patienten zudem eine unnötige Therapie mit beiden Giften verhindert (Abbildung 4).

### Zukünftiges Potenzial der komponentenaufgelösten Diagnostik

Über die Routinediagnostik hinaus, in der die CRD bereits heute zu einer verbesserten Patientenversorgung beigetragen hat, haben komponentenaufgelöste Analysen erhebliche Informationen über die Sensibilisierungsprofile der Patienten geliefert. Am

Beispiel des Bienengifts haben sie gezeigt, dass die verschiedenen Allergiker auch sehr unterschiedliche Sensibilisierungsmuster mit den relevanten Allergenen des Gifts aufweisen.

Eventuell könnten Sensibilisierungsprofile zukünftig helfen, prädiktive Aussagen über den Therapieerfolg zu machen und Behandlungsstrategien besser anzupassen. Eine aktuelle Arbeit hat gezeigt, dass der Erfolg der VIT mit Bienengift damit assoziiert ist, gegen welche Allergene des Gifts ein Patient sensibilisiert ist (7). Zeigt ein Patient eine dominante Sensibilisierung (> 50% des Bienengift-IgE) gegen das Allergen Api m 1, das in sehr grossen Mengen im Gift enthalten ist, besteht kein erhöhtes Risiko für einen Therapiefehlschlag. Ist der Patient jedoch gegen das nur in Spuren im Gift enthaltene Allergen Api m 10 (8) dominant sensibilisiert, ist das Risiko für ein Versagen der VIT mehr als achtfach erhöht. Dementsprechend könnte das Wissen über Sensibilisierungsprofile dazu beitragen, Ursachen für das Versagen der VIT zu identifizieren und therapeutische Entscheidungen besser zu steuern, beispielsweise mit einer verstärkten Kontrolle des Therapieerfolgs und gegebenenfalls mit einer frühzeitigen Anpassung der Dosierung der VIT bei Patienten mit bestimmten Sensibilisierungsprofilen.

Das Wissen über die relevanten Allergene in den Giften hat es auch erstmals ermöglicht, die therapeutischen Giftextrakte komponentenaufgelöst zu betrachten. Derartige Analysen von unterschiedlichen Präparaten zur Bienengifttherapie haben gezeigt, dass diese sich erheblich im Gehalt der relevanten Allergene unterscheiden können, was wiederum insbesondere Allergene geringer Konzentration wie das Api m 10 betrifft (9). Auch wenn bisher nicht sicher ist, ob diese Unterschiede zwischen den Präparaten ausschlaggebend für den Therapieerfolg sind, könnten solche Informationen es zukünftig ermöglichen, das für einen Patienten geeignetste Präparat anhand seines Sensibilisierungsprofils personalisiert auszuwählen. ▲

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. Simon Blank  
Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM)  
Technische Universität München und Helmholtz-Zentrum München  
Ingolstädter Landstrasse 1  
D-85764 München  
E-Mail: simon.blank@tum.de

Dieser Artikel erschien zuerst in der Zeitschrift «Haut» 1/19. Die Veröffentlichung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Autor und Verlag.

**Referenzen:**

1. Antonicelli L et al.: Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(4): 341-346.
2. Sturm GJ et al.: EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73(4): 744-764.
3. Worm M et al.: First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014; 69(10): 1397-1404.
4. Ollert M, Blank S: Anaphylaxis to Insect Venom Allergens: Role of Molecular Diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15(5): 527.
5. Kohler J et al.: Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5): 1383-1389 e1-6.
6. Blank S et al.: Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(4): 354-364.
7. Frick M et al.: Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(6): 1663-1671 e9.
8. Blank S et al.: Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 2011; 66(10): 1322-1329.
9. Blank S et al.: Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(10): 2482-2489.