

Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterenengiftallergie

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI)

BERNHARD PRZYBILLA¹, ULRICH MÜLLER², REINHART JARISCH³, FRANZISKA RUEFF^{1*}

¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München; ²Medizinische Klinik, Spital Bern Ziegler, Bern, Schweiz; ³FAZ – Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien, Österreich

Elevated basal serum tryptase concentration or mastocytosis as risk factor in Hymenoptera venom allergy

Schlüsselwörter
Serumtryptase
– Mastozytose
– Hymenopterenengiftallergie

Key words
Serum tryptase
– mastocytosis
– Hymenoptera
venom allergy

Einleitung

In jüngster Zeit konnte gezeigt werden, dass erwachsene Patienten mit besonders schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Insektenstiche gehäuft eine Erhöhung der basalen Serumtryptase-(ST-)Konzentration aufweisen [1, 5, 6]. Für Kinder liegen hierzu bisher keine Daten vor.

Erhöhte Serumtryptasekonzentration

Tryptase ist eine weitgehend Mastzell-spezifische Serinendoprotease. Mastzellen sind wichtige Effektorzellen der Anaphylaxie. Es ist zu vermuten, dass der Zusammenhang zwischen erhöhter ST-Konzentration und schwerer Anaphylaxie auf eine Mastzellvermehrung oder -funktionsstörung zurückzuführen ist. Tryptase liegt in verschiedenen Isoformen vor: α -Tryptase wird kontinuierlich sezerniert. Es wird angenommen, dass der basale Serumspiegel der α -Tryptase die Gesamtzahl der Mastzellen im Körper beziehungsweise deren basalen Funktionszustand reflektiert. β -Tryptasen werden bei Mastzellaktivierung freigesetzt, beispielsweise bei anaphylaktischer Reaktion. Ein seit einigen Jahren verfügbarer Assay (Unicap Tryptase, Pharmacia Diagnostics) misst α - und β -Tryptase. Als 95. Perzentile der ST-Konzentration werden vom Hersteller 11,4 $\mu\text{g/l}$ (früher 13,5 $\mu\text{g/l}$) angegeben; darüber liegende Werte können in der Praxis als erhöht angesehen werden. Dauerhaft erhöhte ST-Spiegel wurden vor allem bei Patienten mit Mastozytose gefun-

den [14]. Ein Anstieg des ST-Spiegels infolge Anaphylaxie hält demgegenüber weniger als 24 Stunden an. Obligat sind erhöhte ST-Spiegel weder bei Mastozytose noch bei Anaphylaxie.

Mastzellerkrankung und Hymenopterenengiftallergie

Bei der Mehrzahl der Patienten mit erhöhter basaler ST-Konzentration besteht eine Mastozytose, deren Hautmanifestation allerdings oft so diskret ist, dass sie auch vom Geschulten nicht ohne weiteres erkannt wird („okkulte“ kutane Mastozytose [7]). Weiter kann bei Mastozytose eine Hautbeteiligung auch völlig fehlen. In einzelnen Fallberichten wurde bereits früher über besonders schwere Insektenstichanaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose berichtet [2, 11]. Während ein erhöhter basaler ST-Spiegel signifikant mit sehr schwerer Insektenstichanaphylaxie verknüpft ist [5, 6], wurde ein solcher Zusammenhang für Mastozytose mit nicht erhöhter ST-Konzentration bislang nur an kleinen Fallserien gezeigt. Bei zehn Patienten mit Urticaria pigmentosa und Insektengiftallergie [3] wurden durchwegs anaphylaktische Schockreaktionen beschrieben, dies auch bei vier mit nicht erhöhter ST-Konzentration. Besonders eindrücklich ist der Bericht über zwei Patientinnen mit Urticaria pigmentosa und Wespengiftallergie, die beide mehrere Jahre nach Abbruch einer Wespengift-Immuntherapie nach einem erneuten Wespenstich an einer anaphylaktischen Reaktion verstarben [9].

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Prof. Dr. Bernhard Przybilla
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Ludwig-Maximilians-Universität
Frauenlobstraße 9–11
80337 München

*Mit Beiträgen von: W. Aberer, Graz/Österreich; A. Bauer, Jena; K. Brockow, München; B. Eberlein-König, München; J. Forster, Freiburg; Th. Fuchs, Göttingen; M. Körner, Hannover; H. Kofler, Hall/Österreich; M. Ollert, München; J. Ring, München; J. Saloga, Mainz; P. Schmid-Grendelmeier, Zürich/Schweiz; W. Stolz, München; D. Vieluf, Borkum; B. Wüthrich, Zollikerberg/Schweiz

Entwicklungsstufe 1
(S1)
Stand
1. Juli 2004

Beim derzeitigen Kenntnisstand müssen eine Erhöhung der basalen ST-Konzentration und/oder eine Mastozytose (zusammenfassend hier als „Mastzellerkrankung“ bezeichnet) bei Patienten mit Insektengiftallergie als Risikofaktoren für lebensbedrohliche Stichreaktionen angesehen werden. Auch bei unauffälliger basaler ST-Konzentration ist daher die Haut sorgfältig zu inspizieren, um eine kutane Mastozytose zu erkennen.

Der Nachweis der Insektengiftsensibilisierung mittels Hauttest oder Bestimmung spezifischer Serum-IgE-Antikörper kann bei Patienten mit erhöhter basaler ST-Konzentration wie bei solchen mit niedrigeren ST-Werten geführt werden [5, 11], bei erhöhter basaler ST-Konzentration war jedoch öfter kein Insektengift-spezifisches IgE im Serum nachweisbar [5]. Die Befürchtung, dass Patienten mit erhöhter basaler ST-Konzentration häufiger als andere mit systemischen Nebenwirkungen auf die Insektengift-Hyposensibilisierung reagieren könnten, hat sich nicht bestätigt [3, 5, 11]. Allerdings löste in Einzelfällen die Hyposensibilisierung bei Patienten mit Mastozytose wiederholte und so schwere anaphylaktische Reaktionen aus, dass die Behandlung – trotz der gebräuchlichen Bemühungen, Verträglichkeit zu erzielen – abgebrochen werden musste [9, 13].

Bei Stichprovokationstests zur Überprüfung der Wirksamkeit der Insektengift-Hyposensibilisierung zeigte sich, dass ein Therapieversagen – wiederum Auftreten einer systemischen anaphylaktischen Stichreaktion – bei Patienten mit erhöhter basaler ST-Konzentration häufiger ist als bei solchen mit unauffälligen ST-Werten [5, 11]. In einer dieser Studien wurde dieser Unterschied nur bei Wespengift-allergischen, nicht jedoch bei Bienengift-allergischen Patienten gefunden [5]. Andererseits hatten jedoch sieben von 18 Bienengift-allergischen Patienten, die durch eine Hyposensibilisierung mit einer Erhaltungsdosis von 100 µg nicht geschützt waren, eine basale ST-Konzentration > 9,8 µg/l [13], so dass bis zum Vorliegen weiterer Daten ein höherer basaler ST-Wert unabhängig vom auslösenden Insekt als Risiko für ein Therapieversagen angesehen werden sollte. Bei nahezu allen Insektengift-allergischen Patienten, die durch eine Hyposensibilisierungsdosis von 100 µg nicht geschützt sind, kann durch eine Steigerung der Erhaltungsdosis (150 µg, 200 µg oder noch höhere Dosis) ein vollständiger Therapieerfolg erreicht werden [13].

Praktisches Vorgehen

Bei der Betreuung des Patienten mit Insektengiftallergie sollten die beschriebenen Erkenntnisse über die Bedeutung von Mastzellerkrankungen in folgender Weise berücksichtigt werden.

Diagnostik

Es wird empfohlen, bei Patienten mit systemischer Soforttypreaktion – insbesondere mit respiratorischer oder kardiovaskulärer Symptomatik – auf Insektenstich die basale ST-Konzentration zu bestimmen. Da kein eindeutiger oberer Grenzwert für die ST-Konzentration existiert, sollte man bei Werten ab 8 bis 10 µg/l aufmerksam werden. ST-Konzentrationen über der 95. Perzentile können als erhöht gelten. Zusätzlich ist eine sorgfältige Hautinspektion anzuraten, um eine kutane Mastozytose zu erkennen – dabei kann die basale ST-Konzentration auch unauffällig sein. Bei Verdacht auf Mastozytose – insbesondere bei klinischen Hinweisen – sind Untersuchungen zur weiteren diagnostischen Einordnung erforderlich [4], wobei insbesondere geklärt werden muss, ob eine systemische Mastozytose vorliegt. Ein einmalig mäßig erhöhter basaler ST-Spiegel allein ohne weitere Hinweise auf eine Mastozytose ist zunächst nicht als Zeichen einer Mastzellerkrankung anzusehen; ist die basale ST-Konzentration aber bei Untersuchungen im Abstand von mehreren Wochen weiter erhöht und sind andere Ursachen hierfür nicht erkennbar, so ist von einer Mastzellerkrankung auszugehen und weitere Diagnostik ist anzuraten. Kann dann eine Mastozytose nicht nachgewiesen werden, so liegt eine nicht näher einzuordnende Mastzellerkrankung vor.

Der Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Insektengift erfolgt bei Patienten mit oder ohne Mastzellerkrankung mit denselben Testverfahren [10].

Hyposensibilisierung

Nach heutigem Kenntnisstand ist jede Form einer Mastzellerkrankung bei Patienten mit Insektengiftallergie als Risikofaktor für sehr schwere, lebensbedrohliche Stichreaktionen anzusehen. Bei solchen Patienten ist daher die Hymenoptergift-Hyposensibilisierung besonders wichtig, mögliche Kontraindikationen sind sorgfältig gegenüber dem Risiko einer schweren Stichreaktion abzuwägen [10].

Die übliche Erhaltungsdosis bei Insektengift-Hyposensibilisierung ist 100 µg. Patienten mit Mastzellerkrankung und Bienengiftallergie sollten von vornherein mit einer erhöhten Erhaltungsdosis von 200 µg behandelt werden, da bei Bienengiftallergie ein Therapieversagen unter einer Dosis von 100 µg wesentlich häufiger ist als bei Wespengiftallergie [8]. Bei Wespengiftallergie und Mastzellerkrankung sollte eine erhöhte Erhaltungsdosis von vornherein dann in Betracht gezogen werden, wenn beim Patienten weitere bedeutsame Risikofaktoren [12] bestehen.

Für die Hymenoptergift-Hyposensibilisierung gibt es zahlreiche Therapieprotokolle [12].

Inwieweit sie im Einzelnen zur Behandlung von Patienten mit Mastzellerkrankung geeignet sind, wurde bisher nicht gezielt untersucht. Zwar sind bei Hyposensibilisierung nach üblichen Protokollen Patienten mit oder ohne Mastzellerkrankung nicht signifikant unterschiedlich häufig von systemischen Nebenwirkungen betroffen [5, 11], in Einzelfällen waren anaphylaktische Therapienebenwirkungen bei Patienten mit Mastzellerkrankung allerdings sehr schwer [9, 13]. Bei der Hyposensibilisierung ist dies zu beachten, stationäre Aufnahme zur Durchführung der Dosissteigerung erlaubt bestmögliche Notfallmedizinische Betreuung. Ein Abbruch der Hymenoptereingift-Hyposensibilisierung bei Patienten mit Mastzellerkrankung ist nur bei schwerwiegenden Gründen in Betracht zu ziehen (zum Vorgehen bei wiederholten systemischen Nebenwirkungen siehe [10]).

Da bei Patienten mit Mastzellerkrankung im Vergleich zu anderen ein Therapieversagen häufiger und das Risiko des Auftretens einer schweren Stichreaktion größer ist, kommt der Überprüfung

des Therapieerfolges durch einen Stichprovokationstest besondere Bedeutung zu. Bei nachgewiesenem Therapieversagen lässt sich durch Erhöhung der Hymenoptereingift-Erhaltungsdosis fast immer eine vollständige Schutzwirkung erzielen, die durch einen neuerlichen Stichprovokationstest zu belegen ist. Sind Stichprovokationstests aus organisatorischen Gründen nicht möglich, ist zu erwägen, bei Patienten mit Mastzellerkrankung und weiteren Risikofaktoren die Erhaltungsdosis von vornherein höher als oben angeführt zu wählen.

Beim derzeitigen Kenntnisstand sollte bei Patienten mit Mastzellerkrankung die Insektengift-Hyposensibilisierung nicht nur für einige Jahre, sondern dauerhaft – gegebenenfalls lebenslang – vorgenommen werden.

Betroffene Patienten sollten umfassend über die Bedeutung der Mastzellerkrankung für den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen sowie über die notwendigen Modifikationen der Insektengift-Hyposensibilisierung aufgeklärt werden. Dies wird in den Krankenunterlagen dokumentiert.

Literatur

1. Biedermann T, Ruëff F, Sander CA, Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999; 146: 1110–2
2. Bucher C, Simic P, Furrer J, Wüthrich B. Mastozytose: eine wichtige Differentialdiagnose bei anaphylaktischer Reaktion auf Hymenopterenstiche. Ein Fallbericht und eine Übersicht über Klinik, Diagnostik und aktuelle Therapie der Mastozytose. *Schweiz Rundschau Medizin (PRAXIS)* 2000; 89: 411–8
3. Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 11–5
4. Golkar J, Jeffrey DB. Mastocytosis. *Lancet* 1997; 349: 1379–85
5. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and Hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216–20
6. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutionally raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357: 361–2
7. Ludolph-Hauser D, Schöpf P, Ruëff F, Przybilla B. Okkultane Mastozytose. *Hautarzt* 2001; 52: 390–3
8. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529–35
9. Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153–4
10. Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D. Insektengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2004; 13: 186–90
11. Ruëff F, Ludolph-Hauser D, Przybilla B. Erhöhte basale Serumtryptase als Risikofaktor der Insektengiftallergie. *Allergo J* 2003; 12: S32–8
12. Ruëff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2000; 9: 458–72
13. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1027–32
14. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweimann B, Worobec AS. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest* 1995; 96: 2702–10