

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

der

Technischen Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. T. Biedermann)

**Komponentenbasierte Analyse der Allergenreaktivität bei
Mastozytosepatienten mit Hymenopterenengiftsensibilisierung**

Jana Alexandra Michel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: *Prof. Dr. E. J. Rummeny*

Prüfer der Dissertation: 1. *Prof. Dr. M. W. Ollert*
2. *Prof. Dr. H. Deppe*

Die Dissertation wurde am 17.03.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2016 angenommen.

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Mastozytose	8
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Epidemiologie	8
1.1.3 Klassifikation	8
1.1.3.1 Kutane Manifestation	9
1.1.3.2 Systemische Manifestation	12
1.1.3.3 Mastzellaktivierungssyndrom	14
1.1.4 Klinik	14
1.1.5 Mastzellen	15
1.1.6 Pathomechanismus	16
1.1.7 Diagnostik	17
1.1.8 Differentialdiagnosen	18
1.1.9 Therapie	19
1.1.10 Prognose	22
1.2 Anaphylaxie	23
1.2.1 Definition	23
1.2.2 Pathomechanismus und Epidemiologie	23
1.2.3 Klinik	24
1.2.4 Diagnostik	25
1.2.5 Therapie	26
1.3 Mastozytose und Anaphylaxie	27
2 Fragestellung	28
3 Material und Methoden	29
3.1 Fragebögen	29
3.2 Patientenkollektiv	29

3.2.1	Hauptgruppe	29
3.2.2	Kontrollgruppe	30
3.3	Laborparameter	31
3.3.1	Bestimmung des Gesamt-Immunglobulin E	31
3.3.2	Bestimmung der Serumtryptase	31
3.3.3	Bestimmung des spezifischen Immunglobulin E	31
3.4	Auswertung der Daten.....	32
4	Ergebnisse.....	33
4.1.	Einteilung der Patienten nach Mastozytoseform	34
4.2	Biopsie bei Patienten der Hauptgruppe.....	35
4.3	Hauttestergebnisse	36
4.3.1	Hauttest bei Patienten der Hauptgruppe	36
4.3.2	Hauttest bei Patienten der Kontrollgruppe.....	37
4.4	Hymenoptereingiftsensibilisierung	38
4.4.1	Hymenoptereingiftsensibilisierung bei Patienten der Hauptgruppe	38
4.4.2	Hymenoptereingiftsensibilisierung bei Patienten der Kontrollgruppe	38
4.5	Schweregrad der Stichreaktion.....	39
4.5.1	Grad der Stichreaktion bei Patienten der Hauptgruppe	39
4.5.2	Grad der Stichreaktion bei Patienten der Kontrollgruppe	40
4.6	Symptome und Organbeteiligung bei Anaphylaxie bei Patienten der Hauptgruppe	41
4.7	Spezifische Immuntherapie	42
4.7.1	Spezifische Immuntherapie bei Patienten der Hauptgruppe	42
4.7.2	Spezifische Immuntherapie bei Patienten der Kontrollgruppe	43
4.8	Korrelation Anaphylaxiegrad und ursächliches Insekt.....	44
4.8.1	Korrelation Anaphylaxiegrad und ursächliches Insekt (Hauptgruppe)	44
4.8.2	Korrelation Anaphylaxiegrad und ursächliches Insekt bei Patienten der Kontrollgruppe.....	45
4.9	Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht	46
4.9.1	Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht (Hauptgruppe)	46
4.9.2	Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht bei Patienten der Kontrollgruppe	47
4.10	Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Alter	48

4.10.1	Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Alter bei Patienten der Hauptgruppe	48
4.10.2	Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Alter (Kontrollgruppe) ..	49
4.11	Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Mastozytoseform bei Patienten der Hauptgruppe	50
4.12	Tryptasespiegel bei Patienten der Haupt- und Kontrollgruppe	51
4.13	Korrelation Tryptasespiegel und Anaphylaxiegrad	52
4.14	IgE-Reaktivität der Patientenseren mit systemischen Reaktionen auf Wespengift mit rekombinanten Allergenen	53
4.15	Immunreaktivität der Patienten auf Giftextrakt und rekombinante Allergene.	55
4.16	IgE-Reaktivität auf rekombinante Allergene bei Patienten mit nicht bzw. gering nachweisbarem sIgE auf Giftextrakt	58
5	Diskussion	61
6	Zusammenfassung	70
	Literaturverzeichnis	72
	Appendices	89
	Danksagung	109
	Curriculum Vitae Jana Alexandra Michel	110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Manifestation einer kutanen Mastozytose an den unteren Extremitäten.....	10
Abbildung 2: Klinische Manifestation einer kutanen Mastozytose des dorsalen Rumpfes.....	10
Abbildung 3: Klinische Manifestation einer kutanen Mastozytose des frontalen Rumpfes.....	11
Abbildung 4: Klinische Manifestation einer kutanen Mastozytose des Oberschenkels und Musculus gluteus maximus.....	11
Abbildung 5: Ein histologisches Bild einer Mastzelltryptasefärbung.....	18
Abbildung 6: Die Einteilung der Patienten der Hauptgruppe nach Mastozytoseform in %.....	35
Abbildung 7: Ergebnis der Hauttests bei Patienten der Hauptgruppe in %.....	36
Abbildung 8: Ergebnis der Hauttests bei Patienten der Kontrollgruppe in %.....	37
Abbildung 9: Hymenoptereingiftsensibilisierung bei Patienten der Hauptgruppe.....	38
Abbildung 10: Hymenoptereingiftsensibilisierung bei Patienten der Kontrollgruppe.....	39
Abbildung 11: Schwere der Stichreaktionen nach Grad I-IV bei Patienten der Hauptgruppe.....	40
Abbildung 12: Schwere der Stichreaktionen nach Grad I-IV bei Patienten der Kontrollgruppe.....	41
Abbildung 13: Symptome bei Anaphylaxie bei Patienten der Hauptgruppe.....	42
Abbildung 14: Schwere der Reaktion während/nach spezifischer Immuntherapie bei Patienten der Hauptgruppe.....	43
Abbildung 15: Schwere der Reaktion während/nach spezifischer Immuntherapie bei Patienten der Kontrollgruppe.....	44
Abbildung 16: Korrelation Anaphylaxiegrad und Insekt bei Patienten der Hauptgruppe (in n).....	45
Abbildung 17: Korrelation Anaphylaxiegrad und Insekt bei Patienten der Kontrollgruppe (in n).....	46
Abbildung 18: Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht bei Patienten der Hauptgruppe (in n).....	47
Abbildung 19: Korrelation Schweregrad und Geschlecht bei Patienten der Kontrollgruppe (in n).....	48
Abbildung 20: Korrelation Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion und Mastozytoseform.....	50
Abbildung 21: Serumtryptasespiegel von Patienten mit Hymenoptereingiftsensibilisierung der Haupt- und Kontrollgruppe.....	51
Abbildung 22: Korrelation Tryptasespiegel und Anaphylaxiegrad.....	52
Abbildung 23: IgE-Reaktivität auf WG, rVes v 1 und rVes v 5 bei Patienten mit Wespengiftsensibilisierung bei Patienten der Haupt- und Kontrollgruppe.....	54
Abbildung 24: Immunreaktivität der Patientenserum auf Giftextrakt und rekombinante Allergene.....	56

Abbildung 25: IgE-Reaktivität bei Patienten mit keinem bzw. geringem Nachweis von sIgE auf natives Giftextrakt58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnose einer SM (Valent, 2001).....	12
Tabelle 2: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Meßmer (1977)	25
Tabelle 3: Allergenkonzentration im Hymenopteregift	33
Tabelle 4: Charakterisierung der Patienten der Hauptgruppe	34
Tabelle 5: Charakterisierung der Patienten der Kontrollgruppe	32
Tabelle 6: Durchschnittsalter der Patienten der Hauptgruppe bei den Schweregraden I bis IV (n _{gesamt} =49)	49
Tabelle 7: Durchschnittsalter der Patienten der Kontrollgruppe bei den Schweregraden I bis IV	49

Abkürzungsverzeichnis

AM	<i>Apis mellifera</i>
Api	<i>Apidae</i>
ASM	Aggressive Systemische Mastozytose
BG	Bienengift
bzw.	beziehungsweise
CM	Kutane Mastozytose
et. al.	et altera
GIT	Gastrointestinaltrakt
HVA	Hymenopteren Giftallergie
IFN-α	Interferon alpha
Ig	Immunglobulin
ISM	Indolent Systemische Mastozytose
KM	Knochenmark
kU/L	Kilounits pro Liter
MCL	Mastzellleukämie
μg/L	Mikrogramm pro Liter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMAS	Monoklonale Mastzellaktivierungssyndrom
MZ	Mastzellen
n	Anzahl
Ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
Nr.	Nummer
SCF	Stammzellfaktor
SIT	Spezifische Immuntherapie
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHNMD	Systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzellreihe zuzuordnender, hämatologischer Erkrankung
u.a.	unter anderem
Ves	<i>Vespidae</i>
VV	<i>Vespula vulgaris</i>
WG	Wespengift
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Mastozytose

1.1.1 Definition

Bei der Mastozytose handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine Vermehrung und Akkumulation von Mastzellen (MZ) in unterschiedlichen Geweben wie z.B. Knochenmark (KM), Haut, Leber, Milz, Lymphknoten und Gastrointestinaltrakt (GIT) (Hartmann, 2006; Brockow, 2010; Akin, 2004). Die erhöhte Anzahl von MZ und die damit einhergehende vermehrte Mediatorenfreisetzung führt zu diversen klinischen Krankheitssymptomen (Akin, 2004; Valent 2013a).

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz, an einer Mastozytose zu erkranken, beträgt in Europa und den USA 1:60.000. Es kann von einer Inzidenz von 5-10 Neuerkrankungen pro eine Millionen Einwohner in einem Jahr ausgegangen werden (Magliacane, 2014). Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, wobei eine Häufigkeit innerhalb der ersten beiden Lebensjahre („childhood onset“) bzw. nach der Pubertät („adult onset“) konstatiert wird (Brockow, 2010). Während die Mastozytose in der Kindheit in der Regel auf die Haut beschränkt (kutane Mastozytose) und oftmals selbstheilend ist, ist die „adult onset“- Mastozytose charakterisiert durch eine chronische und systemische Manifestation. Im Zusammenhang der Erkrankung zeigt sich keine geschlechtsspezifische Prädominanz (Valent, 2013a). In der Regel tritt die Erkrankung sporadisch auf, indes wurde eine begrenzte Anzahl (50-100 Fälle) an hereditären Fällen festgestellt (Brockow, 2010).

1.1.3 Klassifikation

Die Klassifikation der Mastozytose lässt sich zurückführen auf das Jahr 1949, als ein erster Fall dieser Erkrankung im Rahmen einer Obduktion eines einjährigen Kindes auftrat (Magliacane, 2004; Ellis 1949). Zwischen 1950 und 1975 wurden

unterschiedlichste Varianten von systemischer Mastozytose (SM) festgestellt, die unter anderem die Mastzelleukämie (MCL) betrifft (Valent, 2013a). Erste Klassifikationsvorschläge wurden von Lennert *et al.* 1979 durchgeführt und im Wesentlichen durch Dean Metcalfe im Jahre 1991 verifiziert (Lennert, 1979; Metcalfe, 1991). In den folgenden Jahren kam es zu einer Modifikation, basierend auf klinischen, histomorphologischen, biochemischen und immunologischen Markern. Daraus resultierte die im Jahre 2001 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte Klassifikation der SM, in der unterschieden wird zwischen der kutanen und systemischen Form (Brockow, 2004; Valent, 2001).

1.1.3.1 Kutane Manifestation

Die kutane Mastozytose (CM) tritt im Wesentlichen bei Kindern auf, während sie bei Erwachsenen weniger häufig beobachtet wird (Valent, 2004, Wolff 2001). Sie wird diagnostiziert durch makroskopisch erkennbare Hautläsionen, eine positive Histologie sowie das Fehlen systemischer Merkmale (Valent, 2013a). Die CM ist gekennzeichnet durch eine Beschränkung der Mastzellvermehrung auf die Haut und manifestiert sich meist als makulopapulöse CM; bei Erwachsenen in Form von kleinen, rot-braunen Flecken bzw. Papeln mit einem Durchmesser von ca. 3 mm, bei Kindern in Form von größeren, hyperpigmentierten Läsionen mit einem Durchmesser von ca. 1 cm (Magliacane, 2014; Brockow, 2010). Die Läsionen können über den gesamten Körper verteilt auftreten, wobei Rumpf und Oberschenkel den höchsten Akkumulationsgrad aufweisen (Brockow, 2010). Die Abbildungen 1 bis 4 zeigen die oben beschriebene klinische Manifestation. Diese Aufnahmen stammen aus dem Archiv der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München und wurden durch Prof. Dr. Knut Brockow zur Verfügung gestellt.



Abbildung 1: Klinische Manifestation einer kutanen Mastozytose an den unteren Extremitäten



Abbildung 2: Klinische Manifestation einer kutanen Mastozytose des dorsalen Rumpfes

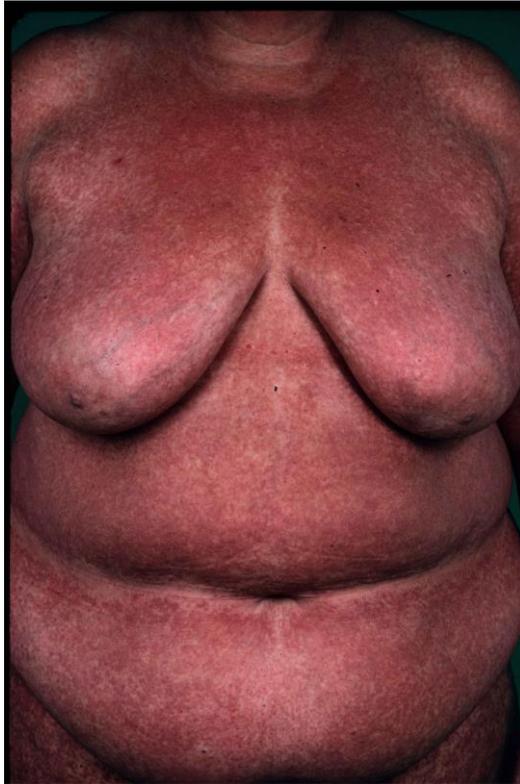


Abbildung 3: Klinische Manifestation einer kutanen Mastozytose des frontalen Rumpfes



Abbildung 4: Klinische Manifestation einer kutanen Mastozytose der Oberschenkel und des *Musculus gluteus maximus*

Mechanische Reizungen bewirken die Bildung von Urtikaria, Rötung und Juckreiz. Diese Reaktion bezeichnet man als positives Darierzeichen (Brockow, 2010). Die diffuse kutane Mastozytose kann großflächige Bereiche der Haut umfassen. Diese sehr seltene Form (1-3 %), die unmittelbar bei der Geburt bzw. im Säuglingsalter auftritt, erweist sich als ernsthafte Erkrankung. Blasenbildung, gelb-rötliche Läsionen, ein ausgeprägter urtikarieller Dermographismus und eine lederartige Haut sind die Symptome (Magliacane, 2014). Solitäre Läsionen der Haut werden als kutane Mastozytome bezeichnet. Sie sind gekennzeichnet durch eine scharf begrenzte, mehrere Zentimeter große, gelb-rötliche noduläre Veränderung. Diese Form kommt im Wesentlichen im Kindesalter vor und zeigt eine günstige Prognose im Sinne einer spontanen Heilung auf (Brockow, 2010; Arock, 2010; Demis, 1963; Hartmann 2000).

1.1.3.2 Systemische Manifestation

Die SM ist im Hauptkriterium definiert durch eine multifokale Infiltration von MZ im Knochenmark (KM) und/oder extrakutanen Organen (mindestens 15 MZ pro Aggregat). Zur sicheren Diagnose müssen entweder das Hauptkriterium und mindestens ein Nebenkriterium bzw. drei Nebenkriterien erfüllt sein (siehe Tabelle 1) (Arock, 2010; Valent, 2013a; Valent, 2004).

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnose einer SM (Valent, 2001)

Hauptkriterium	Multifokale, dichte Mastzellinfiltration im KM und/oder extrakutanen Organen (mind. 15 MZ/Aggregat)
Nebenkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. MZ im KM oder extrakutanen Gewebe zeigen eine atypische Morphologie, spindelförmige Zellen (>25 %) im Knochenmarkausstrich oder Gewebebiopsat 2. C-kit- Punktmutation an Kodon 816 im KM, Blut oder anderen extrakutanen Organen 3. Nachweis einer Expression von KIT mit CD2 und/oder CD25 im KM, Blut oder anderen extrakutanen Organen 4. Tryptasespiegel im Serum > 20 µg/L

Bei der SM differenziert man folgende Untergruppen: indolent systemische Mastozytose (ISM), systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzellreihe zuzuordnender, hämatologischer Erkrankung (SM-AHNMD), aggressive systemische Mastozytose (ASM) sowie Mastzelleukämie (MCL) (Arock, 2010; Hartmann, 2006; Valent, 2001). Die ISM lässt sich als häufigste Form der SM beschreiben, die in mehr als zwei Drittel der Fälle auftritt (Magliacane, 2014). Bei dieser Variante treten MZ weniger extrakutan auf, sondern sind insbesondere im KM erkennbar. Überdies tritt bei mehr als 90 % der Patienten eine makulopapulöse CM auf (Hartmann, 2006; Valent 2001). Die ISM beginnt in der Regel im Erwachsenenalter, zeigt einen langsam fortschreitenden Verlauf bei einer durchaus günstigen Prognose (Magliacane, 2014; Hartmann, 2006). Zwar kommt es bei diesem Krankheitsbild zu einer Mastzellinfiltration, jedoch nicht zu einer Organdestruktion (Magliacane, 2014; Valent, 2004). Eher selten tritt die sogenannte „smoldering systemic mastocytosis“ auf, die mit einer verstärkten Mastzellvermehrung (>30 % Infiltrationsgrad des KM), einer Organomegalie sowie einem stark erhöhten Tryptasespiegel (>200 µg/L) einhergeht (Hartmann, 2006; Magliacane, 2014; Valent, 2002). Bei der isolierten Knochenmarkmastozytose beschränkt sich die Mastzellinfiltration ausschließlich auf das Knochenmark. Bei diesen Patienten ist der Tryptasespiegel verhältnismäßig niedrig oder sogar im Normbereich (Magliacane, 2014; Valent, 2004). Von der ASM sind lediglich 5 % der Patienten mit einer SM betroffen (Hartmann, 2006). Es kommt zu einer Mastzellvermehrung im KM um bis zu 20 % mit einhergehender Organdestruktion (Valent, 2003): Es können u.a. Lebererkrankungen mit Aszites, Blutgerinnungsstörungen, Zytopenie, Malabsorption und Osteolysen mit pathologischen Frakturen auftreten (Hartmann, 2006; Magliacane, 2014; Valent, 2003; Valent, 2004). Bei einer Vielzahl der Patienten ist der Tryptasewert signifikant >200 µg/L erhöht (Magliacane, 2014). Die SM-AHNMD ist der zweithäufigste Typ der SM. SM und AHNMD werden generell simultan diagnostiziert. In 80-90 % ist das Auftreten myeloischer Neoplasien evident (Magliacane, 2014). Die Prognose ist unmittelbar abhängig von dem Verlauf der assoziierten hämatologischen Erkrankung. Die MCL ist die aggressivste Form der SM. Sie lässt sich diagnostizieren durch eine Organinfiltration unreifer und atypischer neoplastischer MZ sowie einem Knochenmarkabstrich von mehr als 20 % MZ aller Zellen. Bei einer deutlichen

Vermehrung von MZ (>10 %) im Blut handelt es sich um die typische MCL, bei einer geringeren Anzahl (<10 %) zirkulierender MZ um die aleukämische Variante. Die geringe Überlebenschance von maximal zwei Jahren erweist sich als ungünstig (Valent 2001).

1.1.3.3 Mastzellaktivierungssyndrom

Bei idiopathischer Anaphylaxie kann die Mastozytose als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden (Brockow, 2011). In einer Studie aus dem Jahre 2007 haben Akin *et al.* 12 Patienten mit idiopathischer Anaphylaxie auf Mastozytosekriterien untersucht. Hierbei konnte bei fünf dieser Patienten mindestens ein Nebenkriterium festgestellt werden (Akin, 2007). Bei einer Mastzellaktivierung (typische klinische Symptome, Tryptaseerhöhung und Ansprechen auf Mastzellmedikamente), ein bis zwei Nebenkriterien und dem Nichtvorhandensein des Hauptkriteriums sowie fehlender Hautmanifestation, liegt das monoklonale Mastzellaktivierungssyndrom (MMAS) vor. (Brockow, 2010; Brockow, 2011; Brockow, 2013). Das MMAS kann eine Vielzahl klinischer Symptome aufweisen, u.a. Urtikaria, Flush, Juckreiz, Angioödem, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Hypotonie (Valent, 1996; Brockow, 2004; Castells, 2002; Demis, 1963; Topar, 1998).

1.1.4 Klinik

Die Symptome einer Mastozytose sind abhängig vom Ort der Mastzellvermehrung sowie der jeweiligen Mastzellmediatoren, wie z.B. Histamin, Tryptase, Leukotriene, Heparin und Chemokine (Magliacane, 2014; Valent, 2003). Auffällig ist die relativ hohe Anzahl unspezifischer Symptome wie Kopf- und Gelenkschmerzen, Abgeschlagenheit, Flush und Juckreiz, die oft in Kombination mit einer Synkope, Tachykardie, gastrointestinalen Beschwerden, Knochenschmerzen sowie neuropsychologischen Symptomen auftreten (Hartmann, 2006; Valent, 2012). Obwohl diese Symptome in ihrer Stärke sehr variabel sind, haben Patienten mit einer systemischen Form in der Regel eine ausgeprägte Symptomatik (Valent, 2014). Die oben genannten Symptome können differentialdiagnostisch durch Stress, Alkoholkonsum oder Infekte hervorgerufen

werden (Magliacane, 2014). Dies kann im Extremfall eine anaphylaktische Reaktion auslösen (Müller 1983, Dodd 1979). Mastozytosepatienten beklagen sich mitunter auch über Symptome, die durch Immunglobulin E-abhängige Mediatorfreisetzung hervorgerufen werden (Valent, 2014). Weiterhin leiden diese Patienten an Osteoporose oder Osteopenie, die mit pathologischen Frakturen einhergehen können (Hartmann, 2006; Magliacane, 2014). Erwachsene Mastozytosepatienten weisen häufig makulopapulöse Hautläsionen auf (Valent, 2014). Während bei der ISM in 90 % Hautläsionen auftreten, ist bei der ASM und der SM-AHNMD nur noch etwa jeder zweite Patient von Hautläsionen betroffen; demgegenüber tritt die MCL nicht in Verbindung mit Hautläsionen auf (Valent, 2014; Brockow, 2004). Bei Kindern markieren Hautläsionen in den meisten Fällen das klinische Erscheinungsbild (Valent, 2004).

1.1.5 Mastzellen

MZ sind Effektorzellen von allergischen und entzündlichen Reaktionen und finden sich in allen vaskularisierten Geweben, vor allem in der Haut und Schleimhaut des Respirations- und Gastrointestinaltraktes (Magliacane, 2014; Valent, 2012; Arock, 2010). Sie stammen von multipotenten, hämatopoetischen Stammzellen des KM ab. Diese Vorläuferzellen finden sich sowohl im KM als auch im peripheren Blut. Jene Zellen verteilen sich – vom KM ausgehend – im Blut und durchdringen die endotheliale Barriere in das Gewebe, bevor es zu einer Differenzierung und Reifung kommt (Valent, 2004). Im KM durchlaufen die MZ vier Reifestadien: Die nichtgranulierte Blastzelle, die metachromatische Blastzelle, die Promastozyte und die reife MZ (Magliacane, 2014; Valent, 2004). Die unreifen Formen der MZ kommen vor allem bei den schwerwiegenden systemischen Mastozytoseformen vor. MZ exprimieren den hochaffinen FcεRI-Rezeptor auf ihrer Oberfläche und beinhalten Histamin, Tryptase und andere inflammatorische Mediatoren in ihren Granulae (Brockow, 2010). Die Tryptase ist eine von MZ produzierte Protease und stellt den wesentlichen Marker in der Diagnostik dar und korreliert mit der Gesamtzahl von MZ (Metcalf, 2008). Die Freisetzung der Mediatoren führt zu Beschwerden wie Übelkeit, Diarrhö, Juckreiz, Hypotension, Tachykardie, Magenkrämpfen, Arrhythmien und neurologisch-psychologischen Störungen. Die Variabilität der Symptome ist zurückzuführen

auf unterschiedliche Mediatoren, der Verschiedenheit der MZ in den jeweiligen Organen sowie der Distribution und Charakterisierung von spezifischen Stimuli (Valent, 2012). Wachstum, Differenzierung und Zellteilung werden gesteuert durch den Tyrosinkinase-Rezeptor KIT und dessen Liganden Stammzellfaktor (SCF) (Metcalf, 2008; Magliacane, 2014).

1.1.6 Pathomechanismus

Bei der Mastozytose handelt es sich um eine Gruppe klonaler myeloischer Neoplasmen, die durch eine faktorunabhängige Vermehrung von MZ definiert ist (Valent, 2013a). Der wesentliche Wachstumsfaktor für MZ ist das Zytokin SCF. Dieser bindet an den transmembranen Tyrosinkinaserzeptor KIT (CD117), der durch das Protoonkogen *c-kit* kodiert wird (Hartmann, 2006; Brockow, 2010). Die Interaktion zwischen KIT und seinem Liganden spielt eine wesentliche Rolle bei der Proliferation, Reifung, Adhäsion, Chemotaxis und Lebensdauer der MZ (Magliacane, 2014). Im Jahre 1995 identifizierten Nagata *et al.* eine aktivierende Punktmutation des *c-kit*-Gens im Kodon 816, Exon 17, die zu einer Substitution von Valin zu Aspartat führt (Nagata, 1995). Die Mutation D816V stellt bei erwachsenen Patienten die häufigste Form dar (Hartmann, 2006; Arock, 2010; Valent, 2013a). Sie ist bei einer Vielzahl von Patienten mit SM zu finden, in der Regel jedoch nicht bei anderen myeloischen Neoplasmen (Valent, 2003). Die Mutation bewirkt eine SCF-unabhängige Autophosphorylierung des Rezeptors mit einhergehender Mastzellproliferation (Brockow, 2010; Arock, 2010; Valent, 2013a). Des Weiteren wurden diverse andere *kit*-Mutationen identifiziert, wie z.B. D816Y und V560G (Valent, 2013a; Arock, 2010). Da solche Mutationen auch bei einer ISM auftreten, stehen diese nicht in Korrelation zur Progression des Krankheitsbildes (Brockow, 2010; Valent, 2013a). Bei Patienten mit extensiven Formen können diese Mutationen – neben Haut und KM – auch in peripheren Blutzellen, vor allem in Monozyten und B-Zellen, nachgewiesen werden (Akin, 2000). Dies unterstützt die Hypothese, dass hämatopoetische Vorläuferzellen eine Rolle bei der Ätiologie der Mastozytose spielen könnten (Akin, 2004). Während Studien (Longley *et al.*, 1999; Buttner *et al.*, 1998) zur kindlichen Form der Mastozytose vor Jahren aufwiesen, dass die *kit*-Mutation nicht ursächlich für die Erkrankung seien, zeigen aktuelle Studien (Yanahihori *et al.*, 2005; Bodemer *et*

al.,2010; Verzijl *et al.*,2007), dass es sich ebenfalls um eine klonale Erkrankung handeln könnte (Magliacane, 2014; Arock, 2010; Valent, 2013a). Unklar ist, wie es bei dieser Form zu einer Spontanheilung kommen kann (Arock, 2010).

1.1.7 Diagnostik

Die Diagnose von CM basiert auf der Anamnese, der Demonstration von charakteristischen Hautläsionen (Hauptkriterium) sowie dem Vorhandensein von einem oder zwei Nebenkriterien: multifokale oder diffuse Mastzellaggregate im *Stratum papillare*, die sich bis zum *Stratum reticulare* ausbreiten und das Vorhandensein der D816V-Mutation (Magliacane, 2014; Akin, 2004). Überdies sind die perivaskulären Areale häufig infiltrierte, und die Mastzellzahl ist um das Zehnfache erhöht. Bei diesen Patienten liegt das Darierzeichen in der Regel positiv vor, gekennzeichnet durch eine urtikarielle Schwellung der Haut bei mechanischer Reizung (Brockow, 2010). Eine Palpation der peripheren Lymphknoten und abdominellen Organen ist durchzuführen. Der Tryptasespiegel ist bei den meisten Patienten mit CM im Normbereich ($<20 \mu\text{g/L}$) (Valent, 2007; Valent, 2013b). Bei Kindern wird eine Knochenmarkbiopsie nicht durchgeführt, mit Ausnahme bei einem Tryptasewert $>100 \mu\text{g/L}$, Organomegalie oder bei Verdacht auf hämatologische Neoplasien (Valent, 2014; Metz, 2013). Bei Erwachsenen mit einer CM wird die Knochenmarkbiopsie grundsätzlich empfohlen, da diese oftmals von einer systemischen Form begleitet ist (Akin, 2004; Valent, 2003; Valent, 2013b). Patienten mit fehlender Manifestation in der Haut und einem leicht erhöhten Tryptasespiegel stellen für Ärzte eine besondere Herausforderung dar (Valent, 2007; Brockow, 2010). Während und nach einer anaphylaktischen Reaktion kommt es ebenfalls zu einer Tryptaseerhöhung. Aus diesem Grund sollte eine wiederholte Tryptasemessung zwei Wochen nach Abklingen der Symptome durchgeführt werden (Valent, 2013b). Die Diagnose einer SM erfolgt unter Zugrundelegung der WHO-Kriterien in Anlehnung an die Klassifikation von Valent (Valent, 2007). Es müssen entweder das Haupt- und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien vorliegen (siehe Tabelle 1) (Hartmann, 2006; Valent, 2003; Brockow, 2010). MZ im KM eines Patienten mit SM weisen eine Vielzahl von phänotypischen Aberrationen auf. Im Einzelnen sind dies:

Spindelförmige Zellen, exzentrische Zellkerne, Hypogranulation und multilobuläre Nucleoli (Akin, 2004).

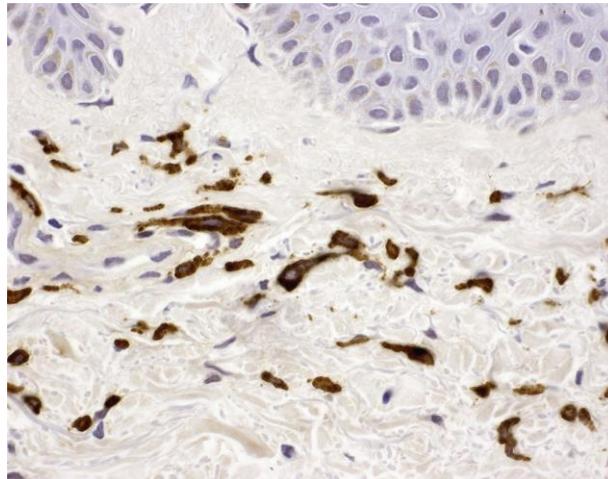


Abbildung 5: Ein histologisches Bild einer Mastzelltryptasefärbung (aus dem Archiv der Klinik und Poliklinik am Biederstein der Technischen Universität München)

Bei Vorliegen einer SM müssen 25 % dieser Infiltratmastzellen diese atypischen Formen aufweisen (Magliacane, 2014). Machen MZ mehr als 20 % aller kernhaltigen Zellen in der Knochenmarkpunktion aus, muss eine aggressive Form in Betracht gezogen werden (Akin, 2004). Eine kit-Mutation in Kodon 816 des Exons 17 des Protoonkogens c-kit ist häufig mit einer SM assoziiert. Mittels Durchflusszytometrie kann eine Koexpression von CD2 und/oder CD25 in kit-positiven MZ identifiziert werden. (Brockow, 2010; Akin, 2004; Valent, 2003). Bei gesunden Patienten liegt der Gesamttryptasewert bei etwa 5 µg/L. Liegt der Tryptasespiegel im Serum bei >20 µg/L, ist dies in der Regel mit einer SM verbunden (Metcalf, 2008; Akin, 2004; Valent, 2007). Eine solche Messung kann z.B. mittels ImmunoCAP[®] (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden) durchgeführt werden.

1.1.8 Differentialdiagnosen

Da eine Erhöhung der Mastzellzahl nicht ausschließlich auf eine Mastozytose zurückzuführen ist, müssen diverse Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden (Valent, 2014; Valent, 2012). Eine Mastzellvermehrung kann auch bei

anderen Hauterkrankungen, wie z.B. chronischer Urtikaria, atopischer Dermatitis oder parasitären Erkrankungen, vorkommen. Darüber hinaus können Symptome einer SM auch bei anderen Krankheitsbildern auftreten, wie z.B. bei kardiovaskulären Erkrankungen (Hypertension, Aortenstenose, Herzrhythmusstörungen), gastrointestinalen Erkrankungen (Parasiten, Gastritis, *Helicobacter pylori*-Infektion), skelettalen Erkrankungen (Metastasen, Tumoren, Autoimmunerkrankungen), neurologischen und psychologischen Erkrankungen (Infektionen, Intoxikation) und Organerkrankungen (Hepatitis, Leberzirrhose, Tumore) (Valent, 2003; Valent, 2013a; Valent, 2013b). Eine Histaminintoxikation bzw. -intoleranz sollte ausgeschlossen werden (Valent, 2012). Alle Kategorien der Mastozytose sind klar abzugrenzen von einer reaktiven Mastzellhyperplasie, einem MMAS und anderen myeloischen Neoplasien (Valent, 2001). Liegt neben einem erhöhten Tryptasespiegel eine Zytopenie vor, so kommen u.a. ein myelodysplastisches Syndrom, eine primäre Myelofibrose sowie eine AML in Betracht (Valent, 2014). Beim zusätzlichen Vorliegen einer Eosinophilie sollte an eine chronisch eosinophile Leukämie, bei Basophilie an eine chronisch myeloische Leukämie gedacht werden (Metcalfe, 2008). Eine myelomastozytäre Leukämie sollte bei Verdacht auf eine MCL ausgeschlossen werden (Valent, 2013a).

1.1.9 Therapie

Gegenwärtig ist keine kurative Behandlung der Mastozytose möglich, sodass nur eine rein symptomatische Therapie vorgenommen werden kann (Magliacane, 2014; Brockow, 2011). Die Ziele dieser therapeutischen Maßnahmen sind zum einen die Reduktion der Mediatorfreisetzung und der damit verbundenen Symptominderung, zum anderen die Verringerung der Mastzellzahl (Hartmann, 2006; Brockow, 2011; Akin, 2004). Des Weiteren ist eine fundierte Aufklärung des Patienten über das Krankheitsbild, dessen Prognose und mögliche Komplikationen vonnöten – insbesondere die Vermeidung von Provokationsfaktoren, die mit einer Mediatorfreisetzung einhergehen können: z.B. Hitze, Kälte, Stress, Medikamente wie Aspirin und andere NSAR, Röntgenkontrastmittel und Alkohol (Magliacane, 2004; Brockow, 2010). In einigen Fällen ist eine Prämedikation mit H₁- und H₂-Antihistaminika vor

Allgemeinanästhesie und endoskopischen Untersuchungen angeraten (Brockow, 2010). Erwachsenen Patienten mit Mastozytose und Kindern mit bullösen Läsionen und einer positiven Anaphylaxieanamnese wird angeraten, ein Notfallset (Epinephrin, Antihistaminikum und Kortikosteroid) mit sich zu führen. Empfohlen ist weiterhin das Mitführen eines Allergieausweises (Hartmann, 2006; Brockow, 2011). Bei Patienten mit einer Hymenopterenengiftallergie sollte eine Immuntherapie durchgeführt werden (Brockow, 2010). Dies ist nach heutigem Wissensstand lebenslang zu empfehlen (Hartmann, 2006). Bei allen Varianten der Mastozytose ist die Behandlung der mediatorspezifischen Symptome von entscheidender Bedeutung: Nichtsedative H₁-Antihistaminika bei Patienten mit Juckreiz, Schwellung und Flush (Brockow, 2011). H₂-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer oder Antazida werden verabreicht bei Beschwerden des GIT (Hartmann, 2006; Brockow, 2011). Systemische Kortikosteroide eignen sich bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen sowie Aszites, Malabsorption und Diarrhoen (Magliacane, 2004). Kalzium und Vitamin D werden verabreicht bei Osteopenie; bei Osteoporose kommen Bisphosphonate in Betracht (Brockow, 2011). Eine Hautbeteiligung stellt auch ein kosmetisches Problem dar. Während milde Symptome gut auf Antihistaminika ansprechen, bedarf es bei intensiveren Formen der Anwendung von UV-Lichttherapie (UVA1 und PUVA) oder topischen Glukokortikoiden (Hartmann, 2006; Brockow, 2011; Valent, 2003). Eine neue Therapieoption stellt das Phospholipid Miltefosin dar, was jedoch noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden kann (Brockow, 2010; Brockow, 2011). Eine zytoreduktive Therapie ist vor allem bei ASM und MCL indiziert (Akin, 2004). Interferon alpha (IFN- α) wirkt besonders gut bei Patienten mit ASM bei langsam fortschreitender Progression und wird häufig mit Glukokortikoiden kombiniert (Brockow, 2010; Metcalfe, 2008; Valent, 2003). Cladribine (2-Chlorodeoxyadenosin) greift nicht in den Zellzyklus ein und eignet sich daher gut bei langsam fortschreitenden Formen von Mastozytose (Akin, 2004; Valent, 2003). Ebenfalls ist die Verabreichung indiziert bei therapieresistenten Patienten auf IFN- α (Magliacane, 2014; Metcalfe, 2008). Aufgrund von myelo- und immunsuppressiven Nebenwirkungen ist eine Verabreichung bei indolenten Formen kontraindiziert (Magliacane, 2014; Brockow, 2010; Akin, 2004). Ersten Studien zufolge konnte sowohl eine Reduktion der Mastzellzahl als auch eine Verringerung des Tryptasespiegels

erreicht werden (Hartmann, 2006). Imatinib gehört zur Stoffgruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren. Die Verabreichung ist bei Patienten mit Kit-Mutationen in Exon 9 und 10 indiziert (Hartmann, 2006; Metcalfe, 2008; Akin, 2004). Weiteren Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib, PKC412, Nilotinib u.a. kann eine positive Wirkung bei 816-kit-Mutationen attestiert werden. Diese sind daher gut geeignet bei einer ASM und MCL (Hartmann, 2006; Brockow, 2010). Zukünftig könnte sich eine Kombination mehrerer zytoreduktiver Medikamente als sinnvolle Therapiemaßnahme darstellen (Magliacane, 2014). Eine Alternative für Patienten, die keine Besserung nach einer Therapie mit IFN- α , Cladribine oder anderen Medikamenten zeigen, stellt die palliative zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea dar (Valent, 2003). Ziel ist es, eine Eindämmung der Mastzellexpansion bei fortgeschrittenen Formen zu erzielen (Valent, 2013a). Eine Chemotherapie oder Polychemotherapie ist angeraten bei Patienten, die eine schnelle Progression trotz einer zytostatischen Therapie aufweisen oder sich als resistent erweisen (Valent, 2013a). Daher findet diese Therapieoption vor allem Anwendung bei Patienten mit MCL oder ASM mit schnell fortschreitender Progression (Valent, 2004). Eine Indikation für eine Splenektomie stellen eine portale Hypertension sowie eine Splenomegalie mit einhergehendem Hypersplenismus dar, was in der Regel bei Patienten mit ASM, MCL und SM-AHNMD der Fall ist (Metcalfe, 2008; Valent, 2004). Eine Knochenmarktransplantation ist angezeigt bei Patienten mit fortgeschrittenen Varianten, einer rapiden Progression, ungünstiger Prognose sowie MCL (Valent, 2003; Metcalfe, 2008). Hierbei werden allogene Transplantate verwendet (Akin, 2004). Bei einer assoziierten hämatologischen Erkrankung sollten separate Therapiemaßnahmen durchgeführt werden (Hartmann, 2006). Bei Patienten mit typischen mediatorspezifischen Symptomen gilt das Ansprechen auf eine Therapie – insbesondere mittels Histaminrezeptorantagonisten – mit vollständiger bzw. langfristiger Resolution als Mastzellkriterium. Als indirekter Therapieerfolg kann eine Besserung nach Verabreichung von Glukokortikoiden, Cyclooxygenase-Hemmer, Cromoglylcinsäure und Leukotrienrezeptorblockern angesehen werden (Valent, 2012).

1.1.10 Prognose

Da bei der Mastozytose diverse Ausprägungsformen vorliegen können, ist auch die Prognose als heterogen zu bewerten (Magliacane, 2014; Valent, 2001). Insbesondere bei Kindern liegt meist eine CM vor, die sich nur selten zu einer SM entwickelt (Fine, 1980; Dibacco, 1982). Des Weiteren kommt es bei einer Vielzahl der Kinder zu einer Remission der Symptome während der Pubertät (Brockow, 2011; Caplan, 1963). Sollten die Hautläsionen jedoch bis in das Erwachsenenalter persistieren, liegt oftmals eine kit-Mutation vor. Die Prognose erweist sich auch dann als ungünstig, wenn die kutane Form mit einer Blasenbildung assoziiert ist oder gar die seltene MCL vorliegt (Cook, 1996; Valent, 2001). Im Gegensatz zu der „childhood-onset“-Mastozytose persistiert eine „adult-onset“-Mastozytose in der Regel, wobei es in etwa 10 % der Fälle nach über 10 Jahren zu einer Regression der Urtikaria Pigmentosa kommt (Brockow, 2011; Webb, 1982). Grundsätzlich ist die Prognose unter anderem abhängig von dem Grad einer Mastzellinfiltration der Organe, dem Auftreten einer Anaphylaxie, pathologischen Frakturen im Rahmen einer Osteoporose sowie dem Vorhandensein einer assoziierten klonalen hämatologischen Nicht-Mastzell-Zelllinie (Magliacane, 2014). Bei erwachsenen Patienten mit einer ISM ist somit von einer günstigen Prognose auszugehen (Magliacane, 2014; Valent, 2014). Laut einer Studie von Escribano *et al.* zeigten nur 3 % eine Progression zu einer aggressiven Variante (Escribano, 2009). β_2 -Mikroglobulin dient hierbei als prognostischer Marker (Magliacane, 2014). Die Prognose ist hingegen als ungünstig zu beurteilen, sofern eine ASM, MCL oder eine SM-AHNMD diagnostiziert wurde – einhergehend mit einer reduzierten Lebenserwartung (Valent, 2014). Bei einer Mastzellinfiltration von >5 % kommt es zu Organdysfunktionen mit einhergehender Zytopenie, Aszites, Malabsorption, Hepatopathie u.a. Neben β_2 -Mikroglobulin kann ebenso das Vorhandensein von CD30 als ungünstig angesehen werden (Magliacane, 2014). Einige klinische Parameter weisen auf aggressive Formen der Mastozytose mit entsprechend ungünstiger Prognose hin: fehlende Hautbeteiligung, Gewichtsverlust, Hypertension, Hypersplenismus, Anämie und Thrombozytopenie (Valent, 2014; Brockow, 2011; Akin, 2000; Soter 2000). Während man bei Patienten mit einer ISM von einer normalen Lebenserwartung ausgehen kann, ist diese bei aggressiven Formen in der Regel deutlich reduziert. So beträgt die

Lebenserwartung bei der ASM oft nur noch wenige Jahre und bei der MCL häufig nur etwa sechs Monate (Magliacane, 2014; Fritsch, 2004). Da Progressionen generell möglich sind, sind regelmäßige Verlaufskontrollen dringend angeraten (Valent, 2003; Valent, 2007; Valent, 2014). Dabei sollte bei Patienten mit einer ISM mindestens einmal jährlich der Serum-Tryptasespiegel gemessen werden sowie ein Blutbild erstellt und die Leberfunktion überprüft werden (Valent, 2003). Sollte es zu einer kontinuierlichen Erhöhung der Tryptasewerte kommen, Organomegalien vorliegen und/oder eine kit-Mutation nachgewiesen werden, ist eine Knochenmarkbiopsie angeraten (Valent, 2003; Valent, 2014). Auch in Zukunft wird es vonnöten sein, Mastozytosepatienten individuell in interdisziplinärer Zusammenarbeit zu betreuen (Valent, 2013a).

1.2 Anaphylaxie

1.2.1 Definition

Unter einer Anaphylaxie versteht man eine auf Grundlage einer Allergie basierenden systemischen Reaktion, die potentiell lebensbedrohlich sein kann (Ring, 2014; Sampson, 2006).

1.2.2 Pathomechanismus und Epidemiologie

In der Regel handelt es sich bei einer Anaphylaxie um eine allergische Sofortreaktion nach Coombs und Gell, die nach Antigenbindung an Fcε-Rezeptoren eine Immunglobulin E (IgE) -vermittelte Mediatorfreisetzung (Histamin, Leukotriene, Tryptase, Zytokine, Prostaglandine u.a.) aus Mastzellen und Basophilen nach sich zieht (Simons, 2011; Decker, 2008). Daneben gibt es sogenannte „nicht-allergische“ Anaphylaxien. Diese umfassen pseudoallergische Reaktionen sowie IgG- und IgM-vermittelte Reaktionen (Ring, 2010). Eine Mediatorfreisetzung, ohne dass zuvor ein Antikörperkontakt stattgefunden hat, liegt bei einer pseudoallergischen Reaktion vor. Des Weiteren können die Symptome durch eine Aktivierung des Komplementsystems via IgM- und IgG-Antikörper ausgelöst werden (Ring, 2002). Insektengiftallergien treten bei 1-3 %

der Normalpopulation und bei 14-43 % der Imker auf (Niedoszytko, 2009). Es ist davon auszugehen, dass 56-94 % der Gesamtbevölkerung mindestens einmal in ihrem Leben einen Hymenopterenstich erleiden (Antonicelli, 2002). Dabei kommt es in 0,3-7,5 % der Fälle zu systemischen Reaktionen (Krishna, 2011; Fernandez, 1999). Laut einer Studie von Helbling *et al.* wurden 58,8 % der anaphylaktischen Reaktionen durch Insektenstiche ausgelöst (Helbling, 2004). Davon verlaufen etwa 0,03-0,48/100.000 Einwohner letal (Antonicelli, 2002; Bilo 2005; Pumphrey 2000).

1.2.3 Klinik

Die oben beschriebene Mediatorfreisetzung aus MZ und Basophilen löst bei den betroffenen Patienten mit einer Hymenopterengiftallergie anaphylaktische Reaktionen aus, die in der Regel innerhalb weniger Minuten bzw. Stunden auftreten. Am häufigsten werden Urtikaria, Rötung und Juckreiz beschrieben, wobei auch systemische Reaktionen auftreten können (Ring, 2004). Bei einer Vielzahl der Patienten handelt es sich dabei um Reaktionen, die das Atemwegs- und Herz-Kreislaufsystem betreffen (Hypotonie, Arrhythmien, Husten, Bronchospasmus, Obstruktion der Atemwege u.a.) (Glowaria, 2001). Die Folge einer erhöhten Gefäßpermeabilität sowie der peripheren Vasodilatation ist eine Hypovolämie, die wiederum zu einer Tachykardie, Hypotonie bis hin zu einem hypovolämischen Schock führen kann. In etwa 25 % der Fälle sind Komplikationen des GIT zu beobachten, wie z.B. Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalkrämpfe und Übelkeit (Ring, 2004). Die klinischen Symptome dienen der Einteilung der jeweiligen Schweregrade von I bis IV nach Müller (Mueller, 1966). Eine modifizierte Einteilung zur Klassifizierung von systemischen Reaktionen nach Ring und Messmer wird folgendermaßen vorgenommen (Ring, 1977).

Tabelle 2: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Meßmer (1977)

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Juckreiz ▪ Flush ▪ Urtikaria ▪ Angioödem 	–	–	–
II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Juckreiz ▪ Flush ▪ Urtikaria ▪ Angioödem (nicht obligat) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nausea ▪ Krämpfe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rhinorrhö ▪ Heiserkeit ▪ Dyspnoe ▪ Arrhythmie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tachykardie (Anstieg $\geq 20/\text{min}$) ▪ Hypotonie (Abfall $\geq 20\text{mmHg}$ systolisch)
III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Juckreiz ▪ Flush ▪ Urtikaria ▪ Angioödem (nicht obligat) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erbrechen ▪ Defäkation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Larynxödem ▪ Bronchospasmus ▪ Zyanose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schock
IV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Juckreiz ▪ Flush ▪ Urtikaria ▪ Angioödem (nicht obligat) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erbrechen ▪ Defäkation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemstillstand 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreislaufstillstand

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnose einer Hymenopterenngiftallergie basiert auf einer ausführlichen Anamnese des Patienten (Ort und Datum, Stichstelle, Art und Schwere der Reaktion, Intervall zwischen Stichereignis und Beginn der Symptome, Stachel in der Haut persistiert, ehemalige Stichreaktionen, Umweltfaktoren, bekannte Allergien etc.) (Bilo, 2005). Des Weiteren werden *in vitro*-Testverfahren durchgeführt. Zum einen soll die Serumtryptase gemessen werden, da die β -Tryptase ausschließlich im Rahmen einer Mastzelldegranulation freigesetzt wird (Krishna, 2011; Liebermann, 2006). Zum anderen werden allergenspezifische IgE-Antikörper bestimmt. Um eine mögliche Doppelsensibilisierung

auszuschließen, sollte sowohl eine Bienen- als auch eine Wespengiftsensibilisierung untersucht werden (Bilo, 2005; Krishna, 2011). Obgleich eine IgE-Sensibilisierung als Risikofaktor für eine systemische Reaktion angesehen werden kann, korreliert diese nicht mit der Intensität der Reaktion. Ein mittels Immunofluoreszenz gemessener Wert von $\geq 0,35$ kU/L kann als positiv angesehen werden (Krishna, 2011). Wird trotz einer positiven Sticheanamnese kein sIgE-Nachweis erzielt, sollte der Test nach einigen Wochen wiederholt werden (Goldberg, 1997). Des Weiteren sollte die Bestimmung des Gesamt-IgE durchgeführt werden, da dieses eine Beurteilung der allergischen Reaktion zulässt (Krishna, 2011). Empfehlenswert sind ebenfalls Hauttests, die etwa zwei Wochen nach dem Ereignis durchgeführt werden sollten. Zu ihnen gehören der Haut-Pricktest (Allergenkonzentration 0,01-100 $\mu\text{g/ml}$) und der intradermale Test (bei 0,02 ml Giftkonzentration von 0,001-1 $\mu\text{g/ml}$). Die Sensitivität des intradermalen Testes ist signifikant höher (Bilo, 2005). Andere *In-vitro*-Verfahren sind der Basophilenaktivierungstest und der Histaminfreisetzungstest (Metz, 2013).

1.2.5 Therapie

Die Therapiemaßnahmen der anaphylaktischen Reaktion richten sich nach der Leitlinie „Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie aus dem Jahre 2007 (Ring, 2007). Zunächst sollte unmittelbar das auslösende Allergen entfernt werden, für eine ausreichende Sauerstoffzufuhr gesorgt und eine entsprechende Lagerung des Patienten durchgeführt werden (Schocklage bei Hypotension, Oberkörperhochlagerung bei Dyspnoe) (Pumphrey, 2000). Des Weiteren stehen diverse medikamentöse Therapien zur Verfügung, wobei als Mittel der ersten Wahl das Katecholamin Adrenalin verabreicht wird (Liebermann, 2003). In der Regel erfolgt die Gabe intramuskulär, bei schwerwiegenden Grad III und IV-Reaktionen durchaus auch intravenös (Sampson, 2005). Adrenalin bewirkt eine Vasokonstriktion über α -Rezeptoren sowie eine über β -Rezeptoren vermittelte Bronchodilatation (Simons, 2010; Ring, 2007a). Patienten, bei denen bereits eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten ist oder jene, die einer Risikogruppe angehören (z.B. Mastozytosepatienten), sollten stets einen Adrenalin-Autoinjektor (z.B. Anapen®) mit sich führen (Krishna, 2011). Alternative Katecholamine sind

Dopamin, welches vor allem bei kardiovaskulären Reaktionen Anwendung findet und Noradrenalin, das verabreicht wird, wenn Adrenalin, Dopamin und eine Volumenzufuhr eine unzureichende Wirkung haben (Ring, 2007b). Zur Anwendung kommen H₁-Antihistaminika bei Urtikaria, Rhinokonjunktivitis und leichten Herz-Kreislauf-Reaktionen (Winbery, 2002). Glukokortikoide werden aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes vorzugsweise bei verzögerten Reaktionen - wie z.B. Asthma - angewendet (Kaiser, 2002). Im Rahmen einer Grad IV-Anaphylaxie, die zu einem Atem- und Kreislaufstillstand führen kann, muss unmittelbar eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden. Außerdem ist eine Beatmung über einen endotrachealen Tubus bzw. bei einem Larynxödem nach vorangegangener Tracheotomie bzw. Koniotomie vonnöten (Ring, 2007b). Neben einem Notfallset (Adrenalin, H₁-Antihistaminikum und einem Glukokortikoid) sollte ein Allergieausweis mitgeführt werden. Sollte die allergologische Diagnostik eine Insektengiftsensibilisierung bestätigen, ist dem Patienten eine spezifische Immuntherapie (SIT) anzuraten (Ring 2007b).

1.3 Mastozytose und Anaphylaxie

Im Allgemeinen ist konstatierbar, dass eine Assoziation zwischen Mastozytose und einer Hymenopterenengiftallergie (HVA) vorliegt (Ruëff, 2006, Brockow, 2008). Bisherige Studien (Brockow *et al.*, 2008, Nidoszytko *et al.*, 2009) gehen davon aus, dass bis zu 30 % aller Mastozytosepatienten an einer HVA leiden. Insektenstiche stellen die häufigste Ursache einer anaphylaktischen Reaktion bei Mastozytosepatienten dar, insbesondere Wespengift (Bonadonna, 2009a; Brockow, 2008; Nidoszytko, 2009). Bei diesen Patienten verlaufen die allergischen Reaktionen gravierender als bei Patienten ohne Mastozytose. Häufig kommt es zu anaphylaktischen Schockreaktionen, in Einzelfällen ist von einem letalen Ausgang berichtet worden. (Gülen, 2013). Insektenstiche stellen demzufolge ein hohes Anaphylaxierisiko für Mastozytosepatienten dar.

2 Fragestellung

Eine Korrelation zwischen Mastozytose und einer HVA ist im Allgemeinen bekannt. Im Vergleich zur Gesamtpopulation der Hymenopterenengiftallergiker ist die Anzahl an Therapieversagern nach SIT bei Mastozytosepatienten erhöht (Krishna, 2011). So beträgt die Wirksamkeit einer Hyposensibilisierung bei Wespengiftallergikern 90-95 %, bei Bienengiftallergikern 75-85 % (Ruëff, 2005); hingegen beträgt diese bei Mastozytosepatienten lediglich 15-85 % bei einer kumulativen Protektionsrate von 72 % - obgleich oftmals eine Dosiserhöhung bzw. lebenslange Therapie durchgeführt wird (Bonifazi, 2005; Haeberli, 2003; Rueff, 2006; Dubois, 2004; Fricker, 1997; Bonadonna, 2008; Gonzalez de Olano, 2008). Es lässt sich damit ein Therapiedefizit bei Mastozytosepatienten feststellen, insbesondere bei Wespengiftallergikern (Haeberli, 2003; Niedozytko, 2009). Für diese Patientengruppe ist demnach ein Fortschritt der SIT vonnöten. Der zweite Grundgedanke betrifft die notwendige Verbesserung der Diagnose einer HVA bei Mastozytosepatienten hinsichtlich ihrer Sensitivität. In der vorliegenden Arbeit wird erstmals das Sensibilisierungsmuster von Mastozytosepatienten untersucht mit der Fragestellung, ob ein immunologischer Unterschied im Vergleich zu der Gesamtpopulation der reinen Hymenopterenengiftallergiker besteht. Hierbei wurde eine komponentenbasierte Analyse unter Nutzung rekombinanter Allergene von *Vespula vulgaris* und *Apis mellifera* durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung war es, mithilfe von rekombinanten Allergenen sowohl in der Immuntherapie als auch in der Diagnostik eine Steigerung der Effektivität zu erreichen.

3 Material und Methoden

3.1 Fragebögen

Ein Fragebogen wurde sowohl für die Hauptgruppe als auch für die Kontrollgruppe erstellt (Appendix IV und V). Diese wurden retrospektiv anhand von Arztbriefen, Labortestergebnissen und der jeweiligen Patientenkrankenakte ausgefüllt. Neben den persönlichen Daten wurden damit insbesondere die Mastozytose- und Anaphylaxieanamnese, Diagnostik und Laborparameter erfasst.

3.2 Patientenkollektiv

3.2.1 Hauptgruppe

53 Erwachsene (26 männlich, 27 weiblich, Alter 18 bis 76 Jahre, Median 55 Jahre), die zwischen 2004 und 2013 mit einer Mastozytose und/oder einem erhöhten Serumtryptasespiegel sowie einer systemischen Reaktion infolge eines Insektenstiches in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München vorstellig waren, wurden in eine retrospektive Studie aufgenommen. Es handelte sich um ein kaukasisches Patientenkollektiv. Die Diagnose einer Mastozytose erfolgte unter Zuhilfenahme des Aufnahme- und Untersuchungsbogens der Mastozytosesprechstunde von Prof. Dr. med. Knut Brockow (siehe Appendix I und II) an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein. Die Klassifizierung der Hautbeteiligung erfolgte nach Untersuchung der Hautoberfläche. Es wurden Ausdehnung (=Anteil an Gesamtoberfläche in Prozent), Durchmesser in mm, Dichte, Farbe und Morphologie der Hautveränderungen beurteilt. Außerdem wurde der Darier-Test durchgeführt. Um eine systemische Beteiligung zu eruieren, wurde bei allen Patienten der Serumtryptasespiegel mithilfe des ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden) bestimmt. Ein Tryptasespiegel > 20 µg/L gibt einen Hinweis auf eine systemische Beteiligung. Es wurde eine Knochenmarkbiopsie empfohlen, wobei auf atypische MZ, eine Mastzellinfiltration, eine D816V-Mutation sowie eine CD25+-Expression auf Mastzellen einer Diagnosesicherung dienten. Anhand dessen wurde eine Einteilung in CM, SM und MMAS vorgenommen. Eine Knochenmarkbiopsie

wurde bei 24 Patienten durchgeführt. Die Knochenmarkszellen wurden auf eine c-kit-Punktmutation D816V mittels einer Polymerase-Kettenreaktion untersucht. Der Nachweis einer CD25+-Expression erfolgte mithilfe von Immunfluoreszenz. Ein Serumtryptasespiegel $> 11,4 \mu\text{g/L}$ ist als erhöht angesehen worden. In der Allergieambulanz wurde ein auf Patientenangaben beruhender Fragebogen zu anaphylaktischen Reaktionen ausgefüllt, bei dem die Anamnese und Symptomatik im Vordergrund standen (siehe Appendix III). Die Diagnose einer HVA wurde nach dem Kriterium sIgE auf Extrakt positiv und/oder Hauttest auf Extrakt positiv gestellt. Bei Patienten, bei denen beides nicht zutraf, erfolgte die Diagnose auf Grundlage einer eindeutigen klinischen Historie. Die Einteilung einer aufgetretenen Anaphylaxie erfolgte nach der Schweregradeinteilung nach Ring und Meßmer in Grad I bis IV (Ring, 1977). In 45 Fällen wurde eine SIT durchgeführt. Für die *in vitro*-Testverfahren wurden Patientenseren der Klinik und Poliklinik für Dermatologie am Biederstein der Technischen Universität München zur Verfügung gestellt. Ein Ethikvotum wurde durch die Ethik-Kommission genehmigt.

3.2.2 Kontrollgruppe

26 Erwachsene (11 männlich, 15 weiblich, Alter 23 bis 77, Median 56 Jahre), die zwischen 2008 und 2013 in der Allergieambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München untersucht worden sind, wurden in die retrospektive Studie aufgenommen worden. Es handelte sich um ein kaukasisches Patientenkollektiv. Bei allen Patienten konnte eindeutig eine HVA nachgewiesen werden. Die Einteilung in die Gruppen erfolgte nach dem Kriterium „sIgE auf Extrakt positiv“ und/oder „Hauttest auf Extrakt positiv“. Alle Patienten zeigten eine allergische Reaktion nach einem Sticheignis und ließen eine SIT durchführen. Bei keinem der Patienten lag eine Mastozytose vor und der Serumtryptasespiegel lag im Normbereich ($< 11,4 \mu\text{g/L}$). Für die *in vitro*-Testverfahren wurden Patientenseren der Klinik und Poliklinik für Dermatologie am Biederstein der Technischen Universität München zur Verfügung gestellt.

3.3 Laborparameter

3.3.1 Bestimmung des Gesamt-Immunglobulin E

Der Gesamt-IgE-Spiegel im Serum aller Patienten wurde *in vitro* mithilfe des Immunoassaysystems IMMULITE®2000 (Firma Siemens, Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) bestimmt. Der Wert wird in kU/L angegeben.

3.3.2 Bestimmung der Serumtryptase

Mithilfe des Immunoassaysystems ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden) wurde *in vitro* die Serumtryptasekonzentration aller Patienten bestimmt. Der Schwellenwert liegt bei 11,4 µg/L. Die Messung der Serumtryptase erfolgte etwa zwei Wochen nach dem Stichereignis.

3.3.3 Bestimmung des spezifischen Immunglobulin E

In vitro wurden mithilfe des IMMULITE®2000-Systems (Firma Siemens, Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) neben dem spezifischen IgE gegen Bienengift (i1) und Wespengift (i3) auch das sIgE gegen die rekombinanten Allergene der Arten *Vespula vulgaris* (Gemeine Wespe) und *Apis mellifera* (Honigbiene) bestimmt. Im Einzelnen waren dies: Phospholipase A2 (rApi m 1), Hyaluronidase (rApi m 2), saure Phosphatase (rApi m 3), Melittin (sApi m 4), Icarapin (rApi m 10), Phospholipase A1 (rVes v 1) sowie Antigen 5 (rVes v 5). Die Messung erfolgte mit den kommerziell erhältlichen Tests für i1 und i3 sowie mit Immunassay-Prototypen für die sieben rekombinanten Allergene. Der Schwellenwert lag bei i1 und i3 bei 0,35 kU/L, bei den rekombinanten Allergenen zusätzlich bei 0,1 kU/L. Alle rekombinanten Allergene wurden in *Spodoptera frugiperda* (Sf9)-Zellen produziert und mithilfe der Affinitätschromatographie auf Nickel-Basis gereinigt. Die in Sf9-Zellen hergestellten Allergene sind frei von kreuzreaktiven Kohlenhydrat-Determinanten. Api m 4 wurde via Peptidsynthese hergestellt. Bei den verwendeten Allergenen handelte es sich um Forschungs- und Entwicklungsallergene, die dem dermatologischen Labor der Technischen Universität München zur Verfügung gestellt wurden.

Tabelle 3: Allergenkonzentration in dem Hymenopteregift

Allergen	Name	Gewicht (kDa)	Anteil (%)	N-Glyko [*]
Api m 1	Phospholipase A ₂	17	12	1
Api m 2	Hyaluronidase	45	2	3
Api m 3	Acid Phosphatase	49	1-2	2
Api m 4	Melittin	3	50	0
Api m 10	Icarapin	55	<1	2
Ves v 1	Phospholipase A ₁	35	6-14	0
Ves v 5	Antigen 5	25	5-10	0

(^{*}N-Glykolysierung, d.h. die Zuckerbindung erfolgt an den Stickstoff der freien Säureamidgruppe des Asparagin (Rassow, 2012))

3.4 Auswertung der Daten

Durchgeführt wurde die statistische Analyse und Darstellung der Ergebnisse mithilfe des Programmes GraphPad Prism und Microsoft Excel.

4 Ergebnisse

Tabelle 4: Charakterisierung der Patienten der Hauptgruppe

Nr.	Alter	M/W	Grad	Serum-tryptase [ng/mL]	KM Biopsie	MZ CD25 + Expression	KIT-Mutation	Spindel-zellige MZ	Haut-veränderung	MZ-Erkrankung
1	50	m	II	13,7	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	-
2	59	m	IV	14,8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
3	26	w	III	22,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Pos	CM
4	59	w	II	20,4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	SM
5	56	w	I	17,9	Pos	Neg	n.d.	Pos	Neg	SM
6	73	w	II	21,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
7	31	w	II	18,6	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	CM
8	55	m	III	28,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
9	44	m	III	73,8	Pos	n.d.	n.d.	Neg	Pos	SM
10	39	w	n.d.	4,8	Neg.	Neg	Neg	Neg	Pos	CM
11	63	w	II	13,5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
12	60	m	IV	27,4	Pos	n.d.	n.d.	Neg	Pos	SM
13	46	w	III	42,4	Pos	n.d.	n.d.	Neg	Neg	SM
14	62	w	I	61,3	Pos	n.d.	n.d.	Neg	Pos	SM
15	72	w	n.d.	14,3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
16	76	w	III	11,6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
17	44	m	III	13,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
18	66	w	III	18,9	Pos	n.d.	n.d.	Pos	Pos	SM
19	59	w	III	177,0	Pos	Neg	Pos	Pos	Neg	SM
20	42	w	II	11,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
21	41	m	n.d.	52,1	Pos	Pos	Pos	Neg	Pos	SM
22	42	m	III	24,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Pos	CM
23	55	w	I	11,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
24	69	w	II	13,1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
25	55	w	III	11,7	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg	SM
26	56	m	II	50,4	Pos	Pos	Neg	Pos	Neg	SM
27	66	w	III	149,0	Pos	Neg	Neg	Neg	Pos	SM
28	49	m	III	81,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Pos	CM
29	66	w	II	11,6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
30	65	w	III	14,0	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	-
31	47	m	IV	13,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	SM
32	44	m	II	7,3	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	CM
33	64	m	III	23,3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
34	68	m	III	11,8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
35	19	m	III	13,6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
36	73	w	II	25,9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
37	53	m	IV	29,7	Pos	Pos	Pos	Neg	Neg	SM
38	46	m	III	14,9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
39	68	w	II	17,4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
40	46	m	IV	128,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Pos	SM
41	75	m	III	27,5	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	MMAS
42	49	m	IV	12,6	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	-
43	70	m	IV	12,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
44	69	w	III	12,6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
45	55	w	II	16,1	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg	SM
46	66	m	IV	11,5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
47	54	m	III	14,9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
48	41	m	II	13,8	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	-
49	46	w	II	18,9	Pos	Neg	Neg	Neg	Pos	CM
50	76	w	n.d.	25,0	Pos	Neg	n.d.	Pos	Pos	SM
51	18	m	II	17,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Neg	-
52	36	m	IV	38,8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Pos	CM
53	56	w	II	140,0	Pos	n.d.	n.d.	Neg	Pos	CM

m=männlich, w=weiblich, Pos=positiv, Neg=negativ, n.d.=nicht durchgeführt, CM=Kutane Mastozytose, SM=Systemische Mastozytose, MMAS=Monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom, MZ=Mastzellen

Tabelle 5: Charakterisierung der Patienten der Kontrollgruppe

Nr.	Alter	m/w	Grad	Insekt	SIT	i.c. WG (µg/ml)	i.c.BG (µg/ml)	Sensibilisierung	Tryptase (ng/ml)
54	76	w	I	W	WG	0,01	neg	WG	5,8
55	47	w	III	W	WG	0,01	neg	WG	4,8
56	61	w	II	W	WG	0,0001	neg	WG	2,3
57	44	w	III	W	WG	0,1	neg	WG	4,9
58	32	m	I	W	WG	0,0001	neg	WG	3,9
59	25	m	III	W	WG	0,01	neg	WG	5,1
60	66	w	III	?	WG	-	-	WG	7,5
61	55	m	IV	W	WG	0,1	neg	WG	9,4
62	65	w	III	W	WG	0,001	neg	WG	5,4
63	72	m	III	W	WG	0,001	neg	WG, BG	6,3
64	77	m	IV	W	WG	0,0001	neg	WG, BG	5,8
65	56	w	I	W	WG	0,001	neg	WG, BG	6,9
66	23	w	II	B	BG	neg	0,1	WG, BG	4,3
67	56	m	III	B	BG	-	-	WG, BG	3,9
68	38	m	II	B	BG	neg	-	WG, BG	5,3
69	62	m	III	W, B	WG	0,1	neg	WG, BG	3,6
70	57	m	I	W, B	BG	0,01	0,01	WG, BG	5,3
71	59	w	I	W	WG	0,0001	0,1	WG, BG	1,5
72	47	m	III	W	WG	0,01	0,1	WG, BG	5,3
73	33	w	III	W	WG	-	-	WG, BG	4,6
74	34	m	III	?	WG, BG	0,01	0,1	WG, BG	10,3
75	53	w	II	W	WG	0,0001	neg	WG, BG	1,9
76	74	w	II	W	WG	0,01	0,1	WG, BG	4,3
77	71	w	III	W	WG	-	-	WG, BG	6,7
78	64	w	III	W	WG	-	-	WG, BG	8,4
79	55	w	I	?	WG	0,01	0,001	WG, BG	7,6

m= männlich, w=weiblich, W=Wespe, B=Biene, WG=Wespengift, BG=Bienengift, SIT=Spezifische Immuntherapie

4.1. Einteilung der Patienten nach Mastozytoseform

Die Mastozytosepatienten der Hauptgruppe konnten anhand der oben beschriebenen Diagnostik eruiert und anschließend in die jeweilige Mastozytoseform eingeteilt werden.

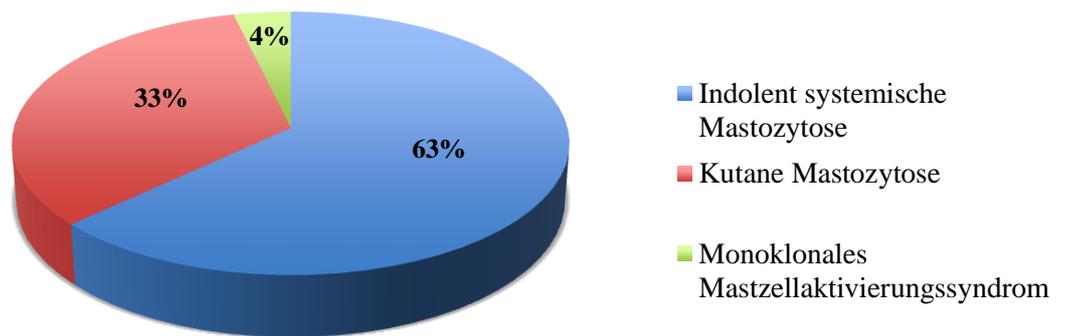


Abbildung 6: Die Einteilung der Patienten der Hauptgruppe nach Mastozytoseform in %

Bei 27 Patienten der Hauptgruppe konnte eine vorliegende Mastozytose diagnostiziert werden. Davon lag bei 17 (63 %) Patienten eine ISM vor. In neun (33,3 %) Fällen lag eine CM vor sowie in einem (3,7 %) Fall ein MMAS (siehe Abbildung 6).

4.2 Biopsie bei Patienten der Hauptgruppe

Bei 24 Patienten der Hauptgruppe wurde eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt, wobei in 66,7 % der Fälle (16 von 24 Patienten) eine Mastzellinfiltration nachgewiesen wurde. Davon lag bei 14 Patienten eine SM vor sowie bei zwei Patienten eine CM. Dabei wurde zusätzlich in 18 Fällen auf eine CD25⁺-Expression und in 16 Fällen auf eine kit-Mutation hin untersucht, wobei in 27,8 % der Fälle eine positive CD25-Expression auf Mastzellen und in 37,5 % eine D816V-Kit-Mutation nachgewiesen werden konnte. Fünf Patienten mit dieser Punktmutation erhielten die Diagnose SM. Der sechste Patient wies ein MMAS auf. Spindelförmige Mastzellen wurden in 33,3 % der Fälle nachgewiesen.

4.3 Hauttestergebnisse

4.3.1 Hauttest bei Patienten der Hauptgruppe

Bei allen 53 Patienten der Hauptgruppe wurde eine Beurteilung der Haut durchgeführt (siehe Appendix II „Scorup“), wobei in 32 % ein Hautbefall diagnostiziert wurde

Ein Hauttest auf Wespen- und Bienengiftextrakt wurde bei 30 Patienten der Hauptgruppe durchgeführt. Dies erfolgte in den Konzentrationen 0,1 µg, 0,01 µg, 0,001 µg und 0,0001 µg (siehe Abbildung 7).

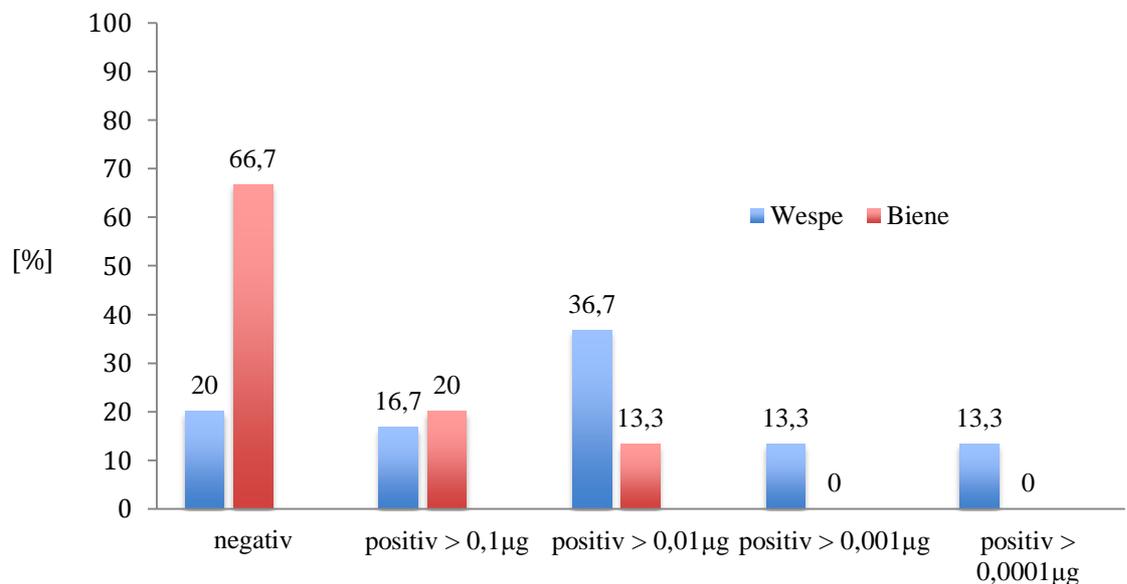


Abbildung 7: Ergebnis der Hauttests bei Patienten der Hauptgruppe in %

Innerhalb der Patientengruppe war ein größerer Anteil gegen Wespengift sensibilisiert. Bei zwei Dritteln der Patienten erfolgte keine Reaktion im Hauttest auf Bienengiftextrakt während dies bei Wespengift nur auf 20 % zutraf. Des Weiteren traten allergische Reaktionen auf Bienengift erst ab einer Konzentration von >0,01 µg auf. Hingegen zeigten Patienten auf Wespengift bereits ab einer Konzentration von >0,0001 µg Reaktionen.

4.3.2 Hauttest bei Patienten der Kontrollgruppe

Innerhalb der Kontrollgruppe wurde bei 21 Patienten ein Hauttest auf Bienen- und Wespengiftextrakt in den Konzentrationen 0,1 µg, 0,01 µg, 0,001 µg und 0,0001 µg durchgeführt.

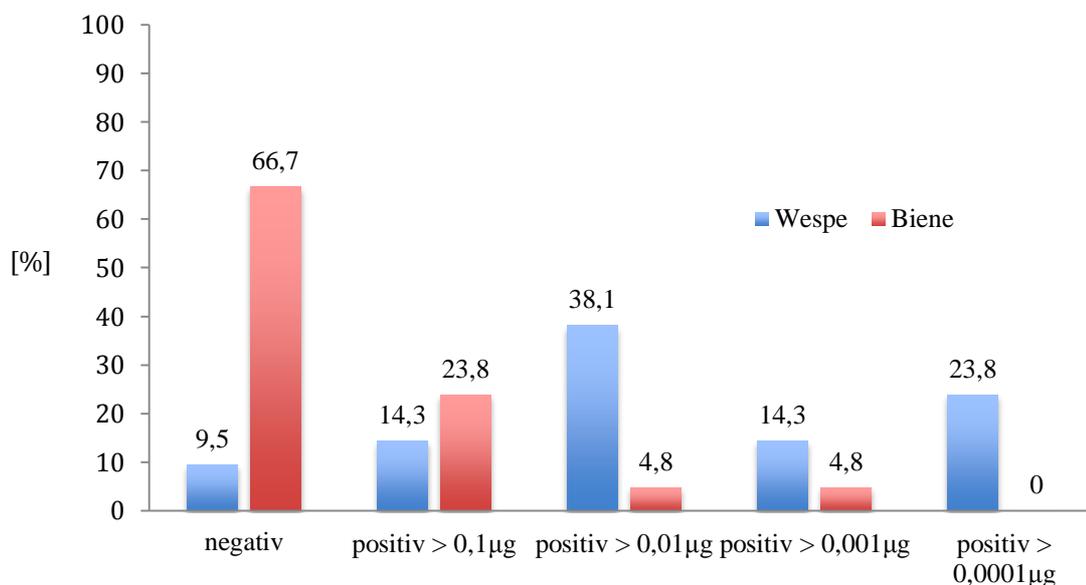


Abbildung 8: Ergebnis der Hauttests bei Patienten der Kontrollgruppe in %

In zwei Dritteln der Fälle war ein negatives Hauttestergebnis auf Bienengiftextrakt feststellbar. Demgegenüber lagen weniger als 10 % negativer Testergebnisse auf Wespengiftextrakt vor. Bei fünf von 21 (23,8 %) Patienten war eine Hautreaktion auf Bienengiftextrakt bei einer Konzentration >0,1 µg zu beobachten. Bei einer Konzentration von >0,01 µg bzw. 0,001 µg zeigte jeweils einer von 21 (4,8 %) Patienten eine positive Hautreaktion. Keine Reaktion wurde bei einer Konzentration >0,0001 µg konstatiert. Hingegen zeigten sich bei acht von 21 (38,1 %) Patienten Hautreaktionen auf Wespengiftextrakt ab einer Konzentration von >0,01 µg; bei einer Konzentration von >0,001 µg kam es bei drei von 21 (14,3 %) Patienten zu positiven Reaktionen. Selbst bei einer Konzentration >0,0001 µg zeigten noch 5 von 21 (23,8 %) Patienten Hautreaktionen.

4.4 Hymenoptereingiftsensibilisierung

4.4.1 Hymenoptereingiftsensibilisierung bei Patienten der Hauptgruppe

Die Einteilung erfolgte nach einem positiven Hauttest bzw. eines *in vitro*-Extrakttests sowie einer klaren klinischen Historie. Die meisten Patienten wiesen systemische Reaktionen auf Wespenstiche auf. So konnte bei 29 von 53 (54,7 %) Patienten der Hauptgruppe eine Sensibilisierung auf Wespengiftextrakt, bei vier von 53 (7,5 %) Patienten eine Sensibilisierung auf Bienengiftextrakt und bei 20 von 53 (37,7 %) Patienten eine Doppelsensibilisierung ermittelt werden (siehe Abbildung 9). Von einer Doppelsensibilisierung wurde ausgegangen, wenn der Patient von anamnestischen Stichreaktionen auf beide Insekten berichtete bzw. einen positiven Haut- oder *in vitro*-Test aufwies.

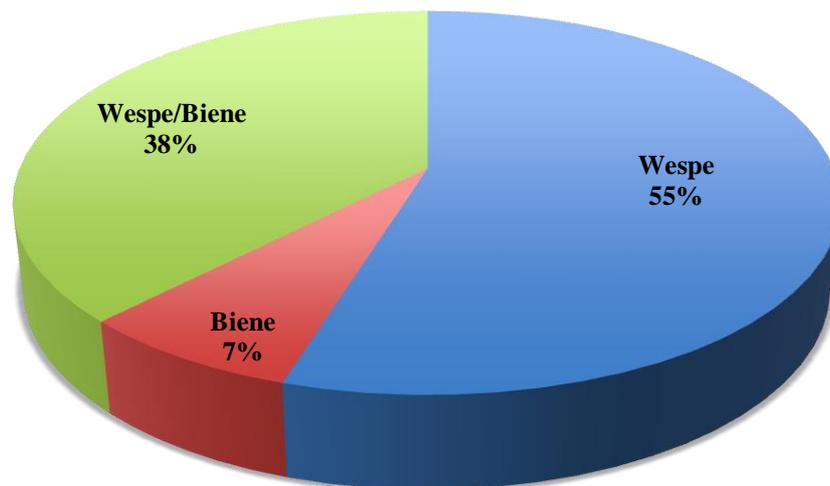


Abbildung 9: Hymenoptereingiftsensibilisierung bei Patienten der Hauptgruppe

4.4.2 Hymenoptereingiftsensibilisierung bei Patienten der Kontrollgruppe

Auch hier erfolgte die Einteilung nach positivem Hauttest bzw. eines *In-vitro*-Extrakttests sowie einer klaren klinischen Historie. Bei neun (34,6 %) von 26 Patienten der Kontrollgruppe lag eine Wespengiftsensibilisierung vor. Bei 17 (65,4 %) von 26 Patienten war eine Doppelsensibilisierung feststellbar (siehe

Abbildung 10). Eine Monosensibilisierung auf Bienengift konnte in keinem (0 %) von 26 Patienten konstatiert werden.

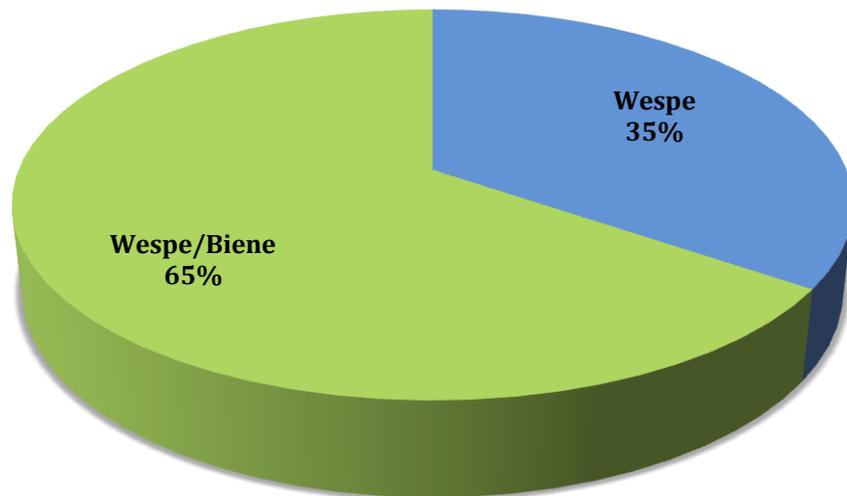


Abbildung 10: Hymenopterenengiftsensibilisierung bei Patienten der Kontrollgruppe

4.5 Schweregrad der Stichreaktion

4.5.1 Grad der Stichreaktion bei Patienten der Hauptgruppe

Die Einteilung der Schweregrade erfolgte nach Ring und Messmer in die Grade I bis IV. Bei vier Patienten der Hauptgruppe kam es zu keinem Stichereignis. Drei von 49 (6,1 %) Stichreaktionen verliefen nach Grad I und 17 von 49 (34,7 %) nach Grad II. Reaktionen von Grad III wurden bei 20 von 49 (40,8 %) und von Grad IV bei neun von 49 (18,4 %) beobachtet (siehe Abbildung 11).

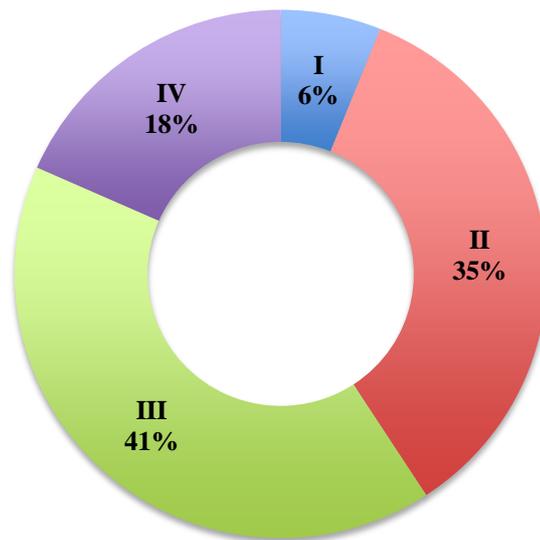


Abbildung 11: Schwere der Stichreaktionen nach Grad I-IV bei Patienten der Hauptgruppe

Bei Patienten mit Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung kam es kaum zu leichten allergischen Reaktionen; vielmehr wiesen fast 60 % der Patienten schwere Stichreaktionen der Grade III und IV auf.

4.5.2 Grad der Stichreaktion bei Patienten der Kontrollgruppe

Die Einteilung der Schweregrade erfolgte nach Ring und Messmer in die Grade I bis IV. Bei allen 26 Patienten der Kontrollgruppe kam es zu einem Stichereignis. Hierbei verliefen sechs von 26 (23,1 %) Stichreaktionen nach Grad I. Bei fünf von 26 (19,2 %) Patienten lag eine Reaktion von Grad II vor. Während es bei der Hälfte (50 %) der Patienten zu einer Grad III-Reaktion kam, lag bei zwei von 26 (7,7 %) Patienten eine Grad IV-Reaktion vor (siehe Abbildung 12).

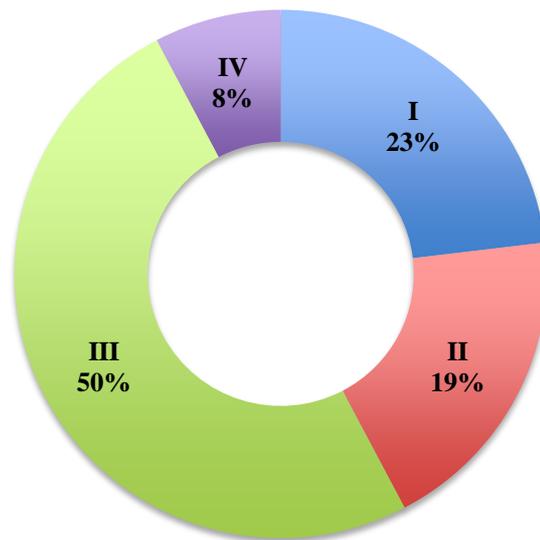


Abbildung 12: Schwere der Stichreaktionen nach Grad I-IV bei Patienten der Kontrollgruppe

4.6 Symptome und Organbeteiligung bei Anaphylaxie bei Patienten der Hauptgruppe

Während leichte Symptome wie Rhinitis und Konjunktivitis nur selten (2 %) beobachtet wurden, traten bei Patienten mit Mastozytose und/oder Tryptaseerhöhung vor allem systemische Reaktionen wie Kreislaufstörungen (65,3 %) und Bewusstlosigkeit (44,9 %) auf. Oft waren die Stichereignisse verbunden mit Atemnot (67,3 %), Schwindel (32,7 %) und einem Hitzegefühl (30,6 %). Ebenso manifestierte sich die Reaktion häufig auf der Haut, einhergehend mit Juckreiz (32,7 %) und Hautausschlag (40,8 %) (siehe Abbildung 13).

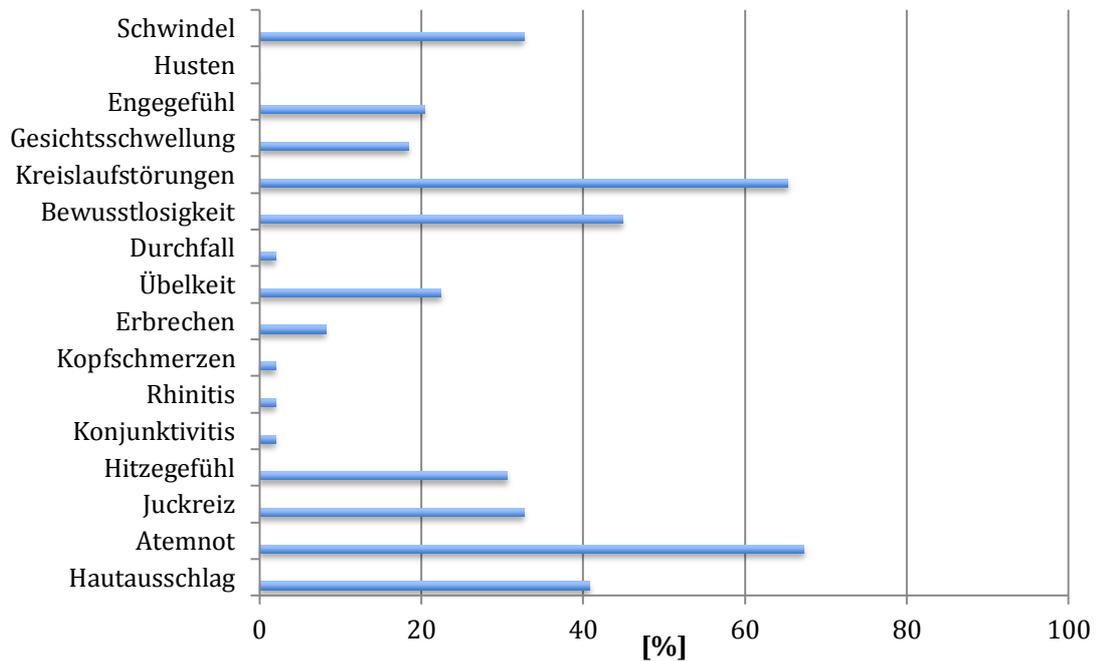


Abbildung 13: Symptome bei Anaphylaxie bei Patienten der Hauptgruppe

4.7 Spezifische Immuntherapie

4.7.1 Spezifische Immuntherapie bei Patienten der Hauptgruppe

Bei 44 Patienten der Hauptgruppe wurde eine SIT durchgeführt. Bei 35 von 44 (79,5 %) Patienten reichte dabei eine Dosis von 100 µg aus; hingegen musste bei neun von 44 (20,5 %) Patienten die Dosierung auf 200 µg erhöht werden. In knapp 10 % der Fälle (vier von 44 Patienten) traten während der Therapie Nebenwirkungen auf. Die häufigste Nebenwirkung war Urtikaria (drei von vier Patienten). Des Weiteren traten Juckreiz, Atemnot und Diarrhoe auf.

Während bzw. nach der SIT kam es bei 21 Patienten zu einem erneuten Stichereignis. Die Schwere dieser Reaktionen ist in Abbildung 14 dargestellt.

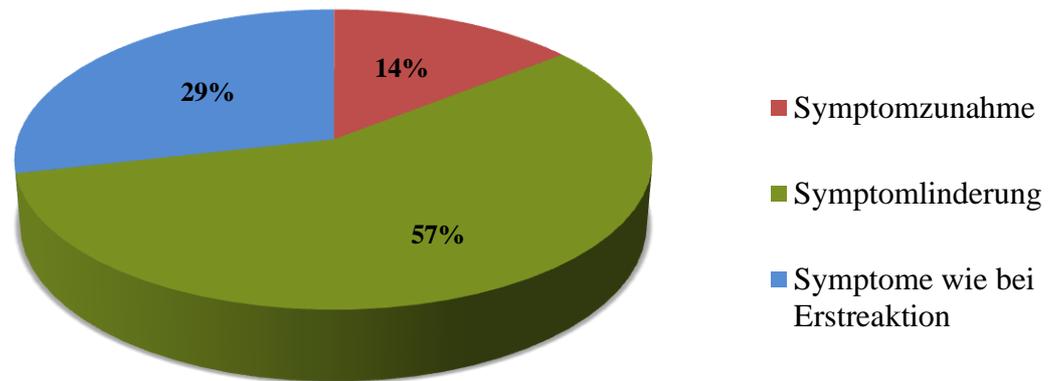


Abbildung 14: Schwere der Reaktion während bzw. nach spezifischer Immuntherapie bei Patienten der Hauptgruppe

Obwohl eine Linderung der Symptome in 57 % der Fälle zu verzeichnen war, kam es bei 29 % der Patienten zu keiner Symptomlinderung. 14 % der Patienten wiesen sogar eine Zunahme der Symptome auf.

4.7.2 Spezifische Immuntherapie bei Patienten der Kontrollgruppe

Bei allen 26 Patienten der Kontrollgruppe wurde eine SIT durchgeführt. Bei 25 Patienten (96,2 %) reichte eine Dosis von 100 µg aus; lediglich bei einem Patienten musste die Dosis auf 200 µg erhöht werden. Nebenwirkungen während bzw. nach der Immuntherapie traten bei fünf Patienten auf. Am häufigsten kam es zu Juckreiz und Urtikaria.

Während bzw. nach der Immuntherapie kam es bei 24 Patienten zu einem weiteren Stichereignis. Die Schwere der erneuten Reaktion ist in Abbildung 15 dargestellt.

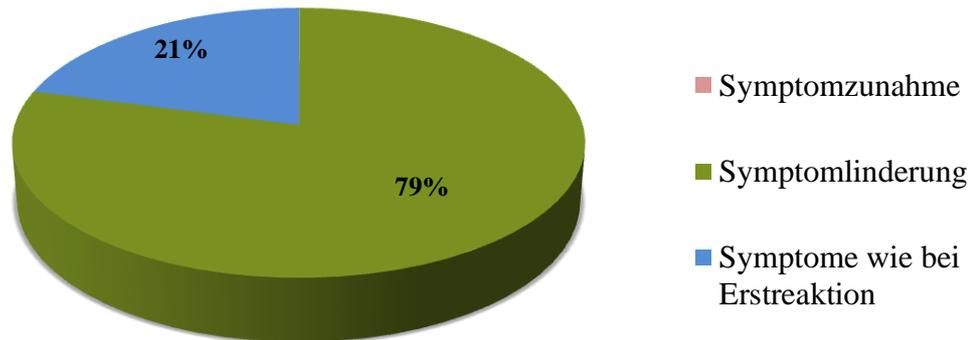


Abbildung 15: Schwere der Reaktion während bzw. nach spezifischer Immuntherapie bei Patienten der Kontrollgruppe

4.8 Korrelation Anaphylaxiegrad und ursächliches Insekt

4.8.1 Korrelation Anaphylaxiegrad und ursächliches Insekt bei Patienten der Hauptgruppe

Bei 49 Patienten der Hauptgruppe kam es zu einer Stichreaktion. Während drei von vier (75 %) Patienten mit Monosensibilisierung auf Bienengift mit einem Schweregrad von II reagierten, waren insbesondere die schwerwiegenderen Anaphylaxiereaktionen von Grad III und IV auf Wespengiftsensibilisierung zurückzuführen. So waren 15 von 20 (75 %) der Grad III-Reaktionen in einer Monosensibilisierung auf Wespengift und 25 % in einer Doppelsensibilisierung begründet. Auch sind jeweils vier von neun (44,4 %) Grad IV-Reaktionen auf eine Wespen- bzw. eine Doppelsensibilisierung zurückzuführen, hingegen nur eine auf eine Bienengiftsensibilisierung (siehe Abbildung 16).

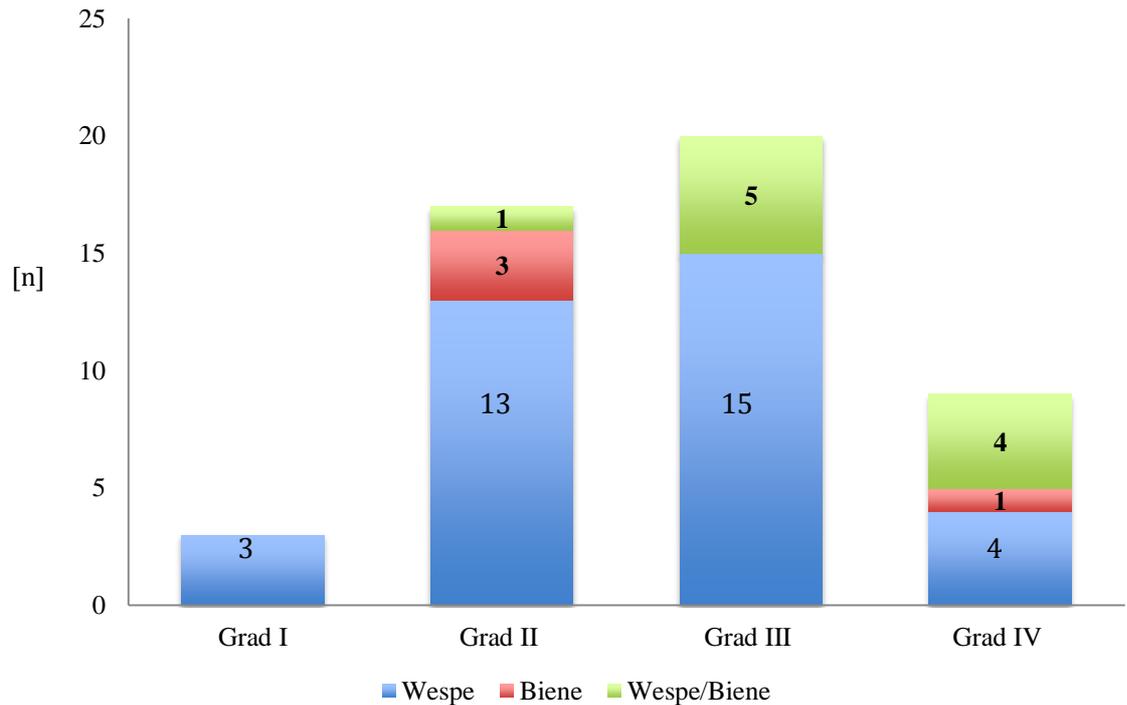


Abbildung 16: Korrelation Anaphylaxiegrad und Insekt bei Patienten der Hauptgruppe (in n)

4.8.2 Korrelation Anaphylaxiegrad und ursächliches Insekt bei Patienten der Kontrollgruppe

Bei 23 Patienten konnte eine Identifikation des ursächlichen Insektes festgestellt werden. Während zwei von drei Patienten mit Bienengiftsensibilisierung mit Grad II reagieren und ein Patient mit Grad III, sind 11 von 12 (91,7 %) Patienten der Grad III und IV- Reaktionen auf eine Wespengiftsensibilisierung zurückzuführen. Die Reaktion von Grad II und III machen zwei Drittel aller Stichreaktionen aus. Fünf von 23 (21,7 %) Stichreaktionen sind dem Grad I zuzuordnen; hingegen reagierten lediglich zwei von 23 (8,7 %) Patienten mit einem Schweregrad IV.

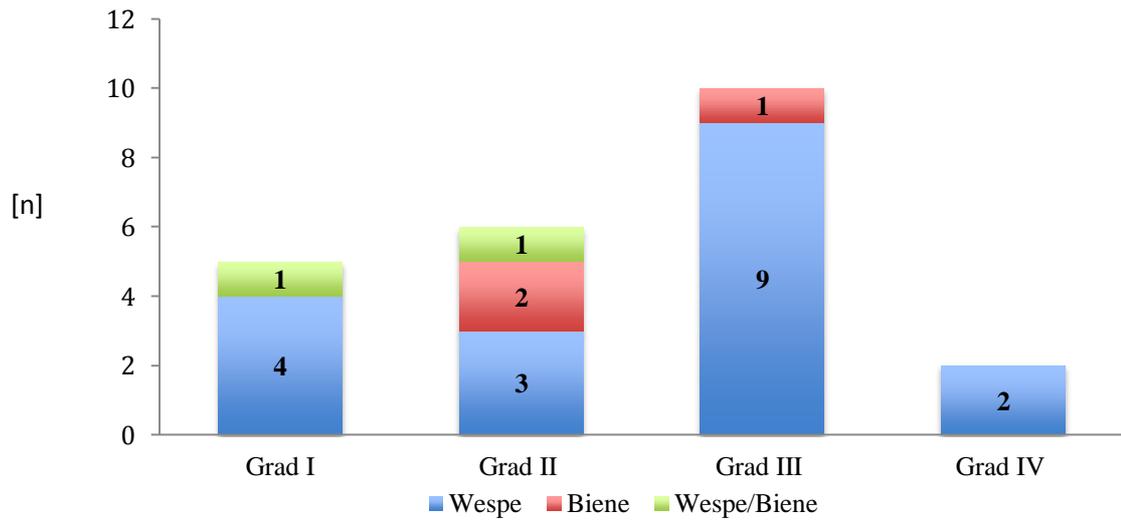


Abbildung 17: Korrelation Anaphylaxiegrad und Insekt bei Patienten der Kontrollgruppe (in n)

4.9 Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht

4.9.1 Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht bei Patienten der Hauptgruppe

Das Verhältnis von dem Geschlecht des Patienten zu dem Schweregrad der Stichreaktion wird in Abbildung 18 dargestellt.

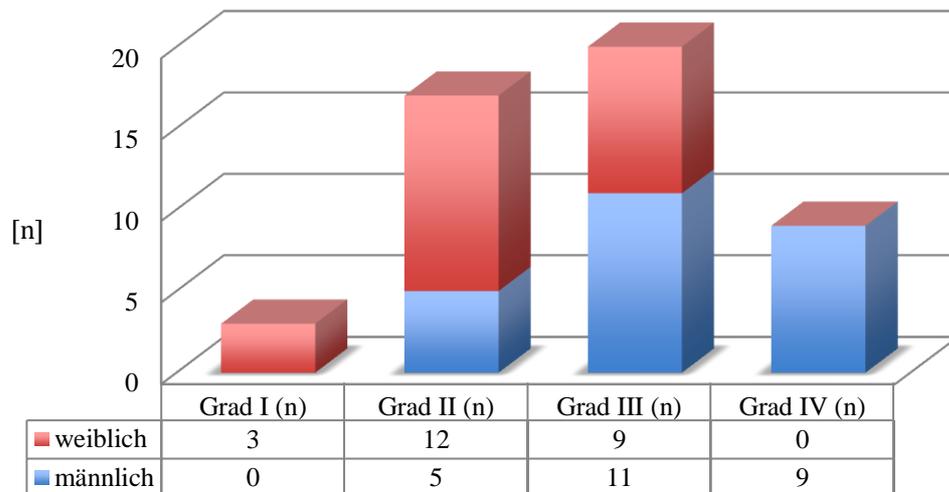


Abbildung 18: Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht bei Patienten der Hauptgruppe (in n)

Bei allen Grad I-Reaktionen (n=3) handelte es sich um weibliche Patienten. Auch bei Grad II- Reaktion lag eine Signifikanz (70,6 % aller Grad II-Reaktionen) bei dem weiblichen Geschlecht vor. Während bei Grad III-Reaktionen nur tendenziell mehr männliche Patienten tangiert waren, waren bei neun von neun Grad IV-Reaktionen ausschließlich männliche Patienten betroffen.

4.9.2 Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht bei Patienten der Kontrollgruppe

Die unten aufgeführte Abbildung zeigt das Verhältnis von dem Geschlecht des Patienten und dem Schweregrad der Stichreaktion.

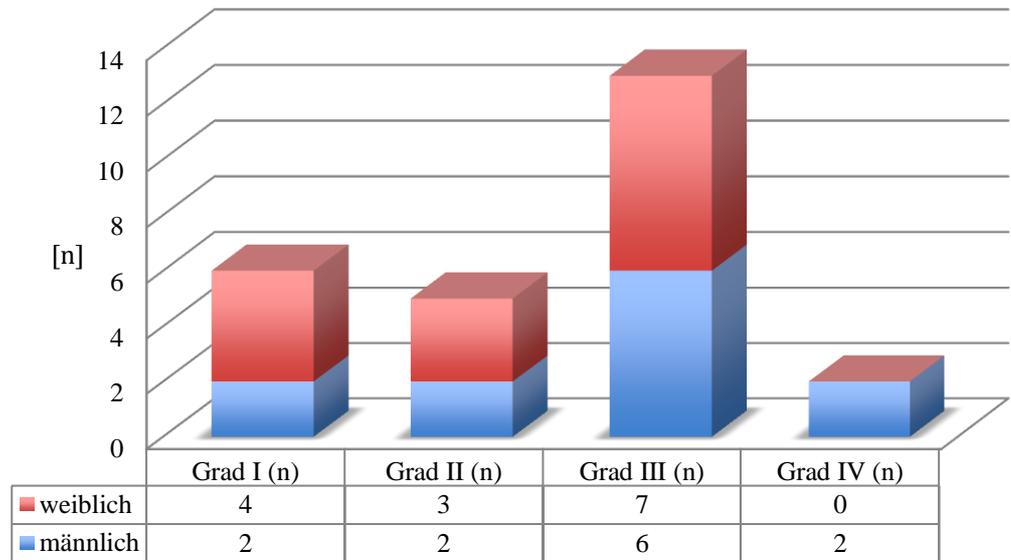


Abbildung 19: Korrelation Schweregrad und Geschlecht bei Patienten der Kontrollgruppe (in n)

Bei anaphylaktischen Grad I und II – Reaktionen lag eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts vor. Etwa ein Drittel aller weiblichen Patienten reagierten auf ein Stichereignis mit Schweregrad I und mehr als 20 % mit Schweregrad II. Im Vergleich dazu kam es bei männlichen Patienten nur in jeweils 16,7 % der Fälle zu Grad I und II – Reaktionen. Während bei Grad III-Reaktionen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede vorlagen (jeweils 50 %), kam es ausschließlich bei männlichen Patienten zu Grad IV-Reaktionen.

4.10 Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Alter

4.10.1 Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Alter bei Patienten der Hauptgruppe

Tabelle 6: Durchschnittsalter der Patienten der Hauptgruppe bei den Schweregraden I bis IV. $n_{\text{gesamt}}=49$, da bei vier Patienten kein Stichereignis vorlag.

Schweregrad	Durchschnittsalter (in Jahren)
I (n=3)	57,6
II (n=17)	53,5
III (n=20)	54,4
IV (n=9)	54,0

Anhand der oben angegebenen Tabelle ist ersichtlich, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Durchschnittsalter der Patienten und dem Schweregrad der Stichreaktion vorlag. So lag das Durchschnittsalter bei allen vier Schweregraden zwischen 53,5 und 57,6 Jahren.

4.10.2 Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Alter bei Patienten der Kontrollgruppe

Tabelle 7: Durchschnittsalter der Patienten der Kontrollgruppe bei den Schweregraden I bis IV

Schweregrad	Durchschnittsalter (in Jahren)
I (n=6)	55,8
II (n=5)	49,8
III (n=13)	52,7
IV (n=2)	66,0

Aufgrund der geringen Anzahl von zwei Patienten (55 und 77 Jahre) war das Durchschnittsalter von 66,0 Jahren bei Grad IV nicht aussagekräftig. Bei den Schweregraden I bis III war kein wesentlicher Zusammenhang zwischen dem Durchschnittsalter der Patienten und dem Schweregrad einer anaphylaktischen Reaktion erkennbar. Hier lag das Durchschnittsalter aller drei Schweregrade zwischen 49,8 und 55,8 Jahren.

4.11 Korrelation Schweregrad der Stichreaktion und Mastozytoseform bei Patienten der Hauptgruppe

Die folgende Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion und der vorliegenden Mastozytoseform. Bei 24 von 27 Mastozytosepatienten erfolgte eine Stichreaktion; damit war das Kollektiv der Stichprobe n=24.

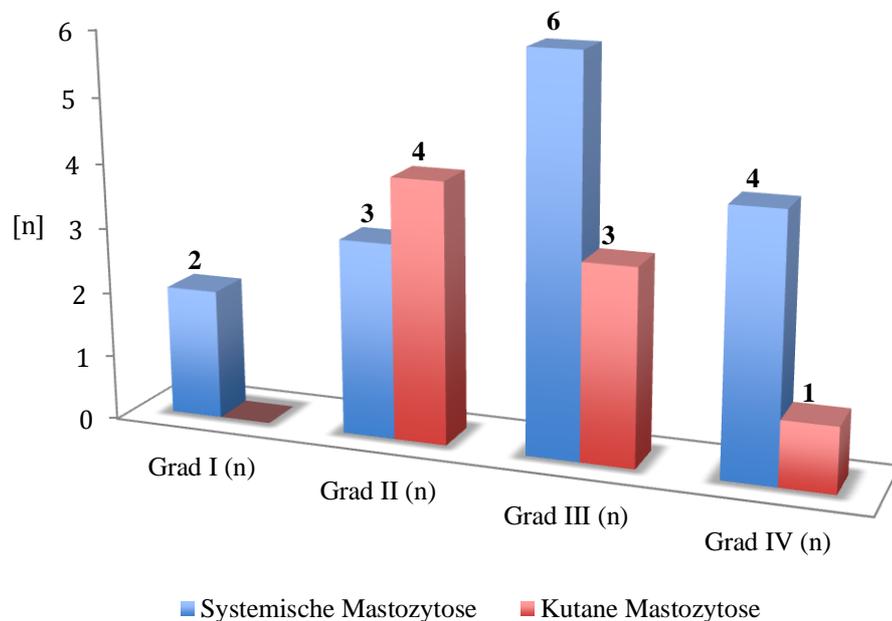


Abbildung 20: Korrelation Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion und Mastozytoseform

Bei Patienten mit einer Mastozytose bestand eine Korrelation zwischen der Form der Mastozytose und dem Schweregrad einer Stichreaktion. So war bei einer ISM ein prozentualer Anstieg bei steigendem Schweregrad erkennbar. Während zwei von 15 (13,3 %) Patienten mit Grad I reagierten, waren es bei Grad II bereits 20 % (drei von 15 Patienten) und bei Grad III sogar 40 % (sechs von 15 Patienten). Immerhin wiesen vier von 15 (26,7 %) Patienten eine anaphylaktische Reaktion des Grades IV auf. Hingegen zeigte sich bei Patienten mit einer CM eine abnehmende Tendenz bei steigendem Schweregrad. Zu der Reaktion von Grad II kam es bei der Hälfte aller Patienten mit CM (vier von acht Patienten). Bei drei von acht (37,5 %) Patienten kam es zu einer Reaktion des Grades III; lediglich bei einem (12,5 %) Patienten lag der Schweregrad IV vor.

4.12 Tryptasespiegel bei Patienten der Haupt- und Kontrollgruppe

Die Messung des Serumtryptasespiegels wurde zwei Wochen nach Abklingen der Symptome durchgeführt. Die Serumtryptasespiegel der Hauptgruppe (n=53) und der Kontrollgruppe (n=26) sind in Abbildung 21 dargestellt.

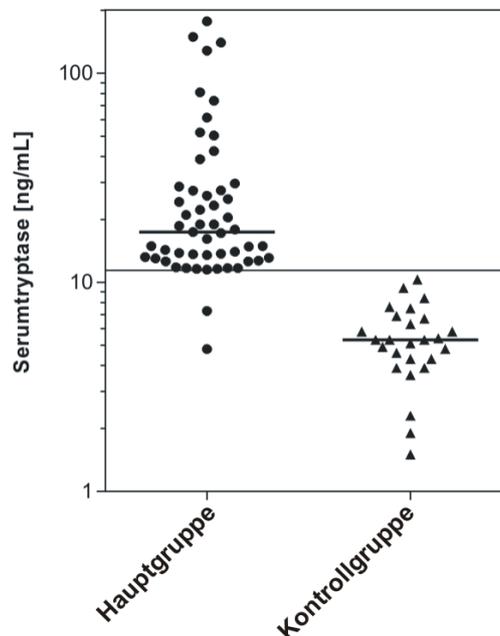


Abbildung 21: Serumtryptasespiegel von Patienten mit Hymenopterenengiftsensibilisierung der Haupt- und Kontrollgruppe

Der Durchschnitt der Serumtryptase der Hauptgruppe lag bei $31,93 \pm 37,43 \mu\text{g/L}$, bei der Kontrollgruppe bei $5,43 \pm 2,12 \mu\text{g/L}$. Diese werden anhand der beiden kurzen, horizontalen Linien dargestellt. Der Schwellenwert wird in der obigen Darstellung anhand der durchgezogenen Linie erkennbar. Dieser hat einen Wert von $11,4\mu\text{g/L}$. Bei 51 (96,2 %) von 53 Patienten der Hauptgruppe lag eine Erhöhung der Serumtryptase vor. Bei den beiden anderen Patienten wurde eine CM diagnostiziert.

4.13 Korrelation Tryptasespiegel und Anaphylaxiegrad

Im Folgenden soll aufgezeigt werden, inwiefern der durchschnittliche Tryptasewert in Relation zum Schweregrad der Anaphylaxie steht. Die Analyse umfasste in der Hauptgruppe 49 Patienten, da bei vier Patienten kein Stichereignis vorlag.

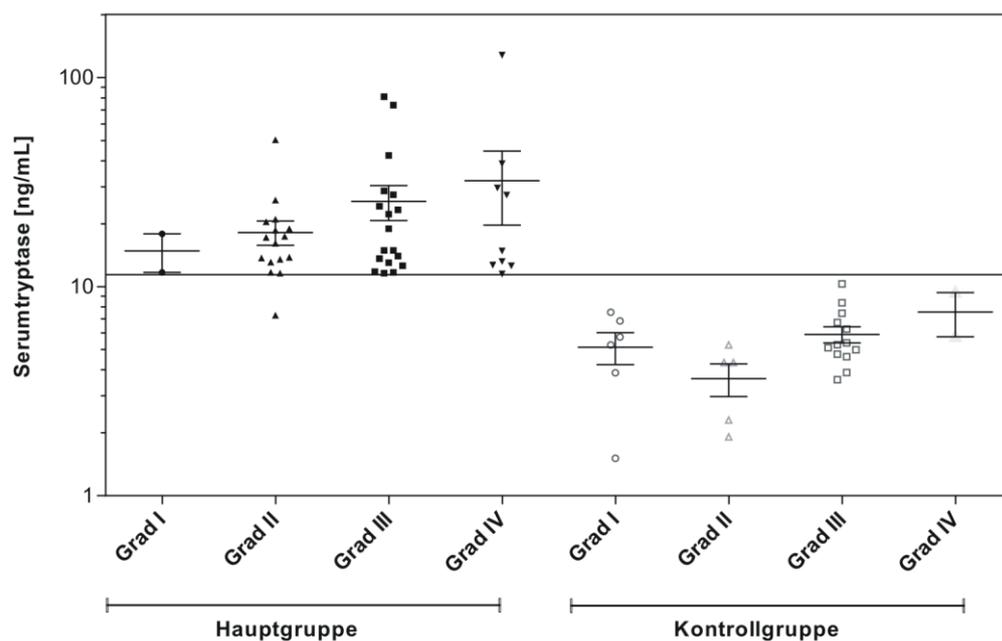


Abbildung 22: Korrelation Tryptasespiegel und Anaphylaxiegrad

Bei den Patienten der Hauptgruppe mit einem Reaktionsgrad I wurde der Durchschnitt aufgrund der geringen Anzahl ($n=3$) durch einen Ausreißer (Patient Nr. 61) verfälscht, da die anderen beiden Werte lediglich einen Durchschnitt von $14,8 \mu\text{g/L}$ aufwiesen. In der Patientengruppe mit einem Reaktionsgrad III lag mit

177 µg/L (Patient Nr. 45) der größte Ausreißer vor. Nach Korrektur der beiden Ausreißer war in der Stichprobe eine Zunahme des Tryptasewertes von einem zum nächsten Reaktionsgrad zu erkennen. Die Abbildung 22 zeigt diesen Vergleich damit für n=47 auf. Die Anstiege waren von Grad I (14,8 µg/L) zu Grad II (25,3 µg/L) und zu Grad III (32,05 µg/L) besonders hoch. Lediglich zu Grad IV war der Durchschnittswert mit 32,08 µg/L nur geringfügig höher als in Grad III, was mit n=9 an der geringen Anzahl der Patienten und damit der hohen Anfälligkeit von Ausreißern lag. Dennoch konnte die Hypothese einer Zunahme des Tryptasewertes mit höherem Reaktionsgrad belegt werden. In der Kontrollgruppe zeigte sich ebenfalls eine – wenn auch geringe – Steigerung des Tryptasespiegels bei steigendem Reaktionsgrad. So stieg der Tryptaswert von 5,13 µg/L bei Grad I zu 5,90 µg/L bei Grad III und schließlich auf 7,56 µg/L bei Grad IV. Lediglich bei Grad II liegt der durchschnittliche Tryptasewert bei 3,63 µg/L.

4.14 IgE-Reaktivität der Patientenseren mit systemischen Reaktionen auf Wespengift mit rekombinanten Allergenen

In der Hauptgruppe wurde bei 49 Patienten und in der Kontrollgruppe bei 25 Patienten die Wespe als ursächliches Insekt verifiziert. Bei diesen Patienten, mit systemischen Reaktionen auf Wespengift, wurden die sIgE-Reaktivitäten gemessen. Dies erfolgte sowohl mit dem Giftextrakt (WG) als auch mit den zwei rekombinanten Majorallergenen rVes v 1 und rVes v 5. Die beiden diagnostischen Schwellenwerte von 0,1 kU/L und 0,35 kU/L sind jeweils als durchgezogene Linien dargestellt. Die Anzahl der nachgewiesenen IgE-Reaktivitäten wird in der Abbildung prozentual angegeben. Die fettgedruckten Prozentzahlen spiegeln die positiven IgE-Reaktivitäten bei einem Schwellenwert von 0,1 kU/L wider; die Prozentzahlen in Klammern entsprechend einem Schwellenwert von 0,35 kU/L. Die Abbildung 23 stellt diesen Zusammenhang für Patienten mit und ohne Tryptaseerhöhung und/oder Mastozytose dar. In der Hauptgruppe konnte eine signifikante Steigerung bei dem Nachweis einer IgE-Reaktivität erzielt werden, wenn der Schwellenwert von 0,1 kU/L anstelle von 0,35 kU/L verwendet wurde.

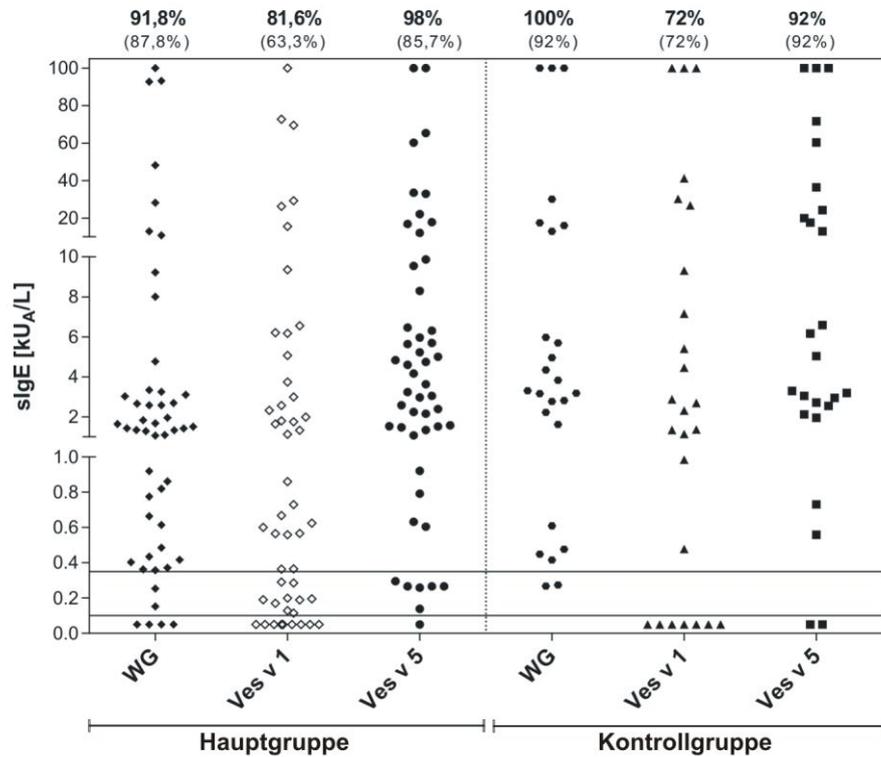


Abbildung 23: IgE-Reaktivität auf WG, rVes v 1 und rVes v 5 bei Patienten mit Wespengiftsensibilisierung der Haupt- und Kontrollgruppe (WG= Wespengiftextrakt)

In der Hauptgruppe lag die Sensitivität auf natives Wespengiftextrakt bei einem diagnostischen Schwellenwert von 0,35 kU/L bei 87,8 %; hingegen bei einem Schwellenwert von 0,1 kU/L bei 91,8 %. Vier Patienten wiesen eine sIgE-Reaktivität unter 0,1 kU/L auf. Bei einem Schwellenwert von 0,35 kU/L konnte innerhalb der Kontrollgruppe eine Sensitivität von 92 % auf natives Wespengiftextrakt erzielt werden, bei einem Schwellenwert von 0,1 kU/L sogar 100%. Während in der Kontrollgruppe keine signifikante Verbesserung der diagnostischen Sensitivität auf die rekombinanten Allergene rVes v 1 und rVes v 5 bei dem Herabsetzen des Schwellenwertes von 0,35 kU/L auf 0,1 kU/L erreicht werden konnte, zeigte dies in dem Patientenkollektiv der Hauptgruppe eine signifikante Steigerung der Sensitivität. So betrug die Nachweisbarkeit in der Kontrollgruppe sowohl bei einem Schwellenwert von 0,1 kU/L als auch bei 0,35 kU/L 72 % auf rVes v 1 und 92 % auf rVes v 5. In der Hauptgruppe hingegen lag

die Sensitivität bei einem Schwellenwert von 0,35 kU/L bei rVes v 1 bzw. rVes v 5 bei 63,3 % bzw. 85,7 %. Bei der Verwendung des Schwellenwertes von 0,1 kU/L betrug die Sensitivität 81,6 % bzw. 98 %. Damit lag eine Steigerung der diagnostischen Sensitivität bei rVes v 1 bei nahezu 20 %. Bei dem rekombinanten Allergen rVes v 5 konnte damit eine Sensitivität von fast 100 % erreicht werden. Bei den Patienten der Kontrollgruppe erreichte man zwar bei den rekombinanten Allergenen keine Verbesserung des Nachweises von IgE, jedoch war bei der Testung des Wespengiftextraktes eine Steigerung von 92 % auf 100 % bei Verwendung des Schwellenwertes von 0,1 kU/L zu verzeichnen.

In der Hauptgruppe wiesen einige Patienten eine sIgE-Reaktivität zwischen 0,1 kU/L und 0,35 kU/L auf; eine diesbezügliche Reaktivität war in der Kontrollgruppe bei keinem Patienten vorhanden. Bei einem Schwellenwert von 0,35 kU/L wären vier Patienten (8,2 %) der Hauptgruppe mit schweren systemischen Stichreaktionen mit einer negativen sIgE-Reaktivität diagnostisch nicht erfasst worden. Sowohl in der Haupt- als auch in der Kontrollgruppe betrug die diagnostische Sensitivität bei Verwendung des Schwellenwertes von 0,1 kU/L und der kombinierten Messung von rVes v 1 und rVes v 5 100 %.

4.15 Immunreaktivität der Patienten auf Giftextrakt und rekombinante Allergene

Im Folgenden wird die Untersuchung der Seren bei Patienten mit und ohne Mastozytose und/oder Tryptaseerhöhung auf Bienen- und Wespengiftextrakt (i1 und i3) sowie auf die rekombinanten Allergene Api m 1-4, Api m 10, Ves v 1 und Ves v 5 aufgezeigt. Die fettgedruckten Prozentzahlen beziehen sich auf die nachgewiesene Reaktivität bei einem Schwellenwert von 0,1 kU/L, die Prozentzahlen in Klammern auf die Reaktivität bei einem Schwellenwert von 0,35 kU/L.

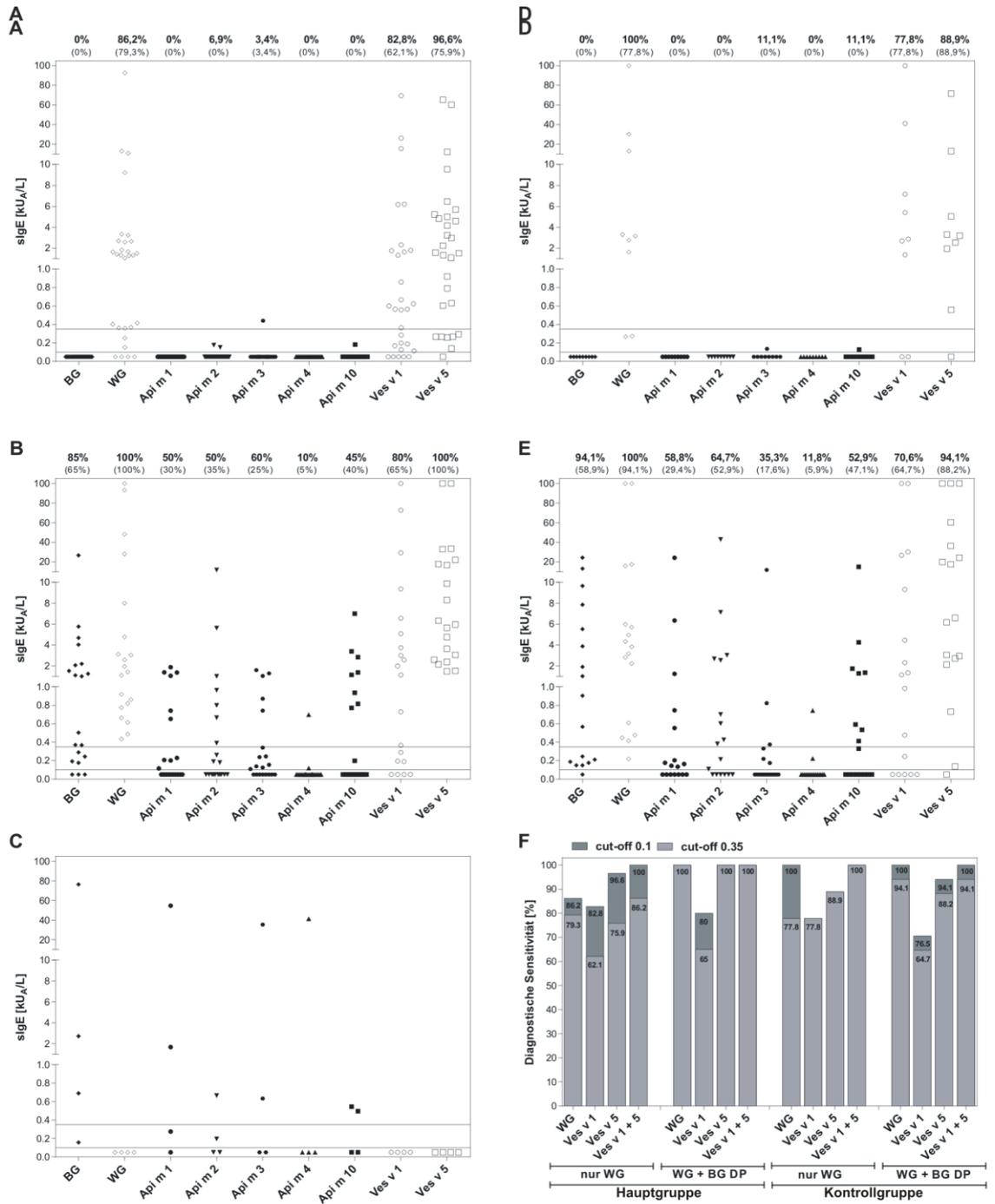


Abbildung 24: Immunreaktivität der Patientenseren auf Giftextrakt und rekombinante Allergene

A-C: Patienten mit Mastozytose und/oder Tryptaseerhöhung

D-E: Patienten ohne Mastozytose und/oder Tryptaseerhöhung

A+D: Patienten mit Wespengiftsensibilisierung

B+E: Patienten mit Wespen- und Bienengiftsensibilisierung

C: Patienten mit Bienengiftsensibilisierung

F: Sensitivität der Diagnostik von IgE auf WG, Ves v 1 und Ves v 5 in der Haupt- und Kontrollgruppe

Die Patienten der Haupt- und Kontrollgruppe zeigten eine sehr gute Übereinstimmung in der Frequenz der Erkennung der Allergene, sowohl bei einem Schwellenwert von 0,1 kU/L als auch bei einem Schwellenwert von 0,35 kU/L. Mastozytosepatienten wiesen damit keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu der Kontrollgruppe auf. Des Weiteren konnte eine gesteigerte Nachweisbarkeit der Reaktivität bei einem Schwellenwert von 0,1 kU/L verzeichnet werden. Bei den Wespengiftallergikern der Hauptgruppe lag die sIgE-Reaktivität auf rVes v 1 bei 82,8 %, bei rVes v 5 sogar bei 96,6 % bei einem diagnostischen Schwellenwert von 0,1 kU/L. Hingegen lag die Reaktivität bei einem Schwellenwert von 0,35 kU/L lediglich bei 62,1 % auf Ves v 1 und bei 75,9 % auf Ves v 5 (Abbildung 24A). In der Hauptgruppe erreichte man bei den doppelsensibilisierten Patienten bei dem Herabsetzen des Schwellenwertes auf 0,1 kU/L einen gesteigerten Nachweis der Reaktivität um 20 % bei Bienengiftextrakt, um 15 % bei rVes v 1, um 20 % bei rApi m 1, um 15 % bei rApi m 2 und um 35 % bei rApi m 4 (Abbildung 24B). So lag die sIgE-Reaktivität auf rVes v 1 bei vorliegender Doppelsensibilisierung bei 80 % und auf rVes v 5 bei 100 %. Bei den Patienten der Kontrollgruppe war ebenfalls eine gesteigerte Sensitivität der sIgE-Reaktivität bei einem Schwellenwert von 0,1 kU/L erkennbar. So wurde der Nachweis von Wespengiftextrakt (i3) bei Patienten mit reiner Wespengiftsensibilisierung von 77,8 % auf 100 % erhöht. Die sIgE-Reaktivität in diesem Patientenkollektiv lag auf rVes v1 bei 77,8 % und auf rVes v 5 bei 88,9 %, unabhängig von dem diagnostischen Schwellwert (Abbildung 24D). Bei Patienten der Kontrollgruppe mit einer Doppelsensibilisierung war eine Sensitivität der IgE-Reaktivität bei einem Schwellenwert von 0,1 kU/L bei 70,6 % auf rVes v 1 und bei 94,1 % auf rVes v 5 zu konstatieren, hingegen bei einem Schwellenwert von 0,35 kU/L bei 64,7 % auf rVes v 1 und bei 88,2 % auf rVes v 5 (Abbildung 24E). Abbildung 24F verdeutlicht ebenfalls eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Sensitivität bei Verwendung des Schwellenwertes von 0,1 kU/L. So erreichte man bei Patienten der Hauptgruppe bei kombinierter Anwendung von rVes v 1 und rVes v 5 eine diagnostische Sensitivität von 100 %; sowohl bei einer vorliegenden Wespengiftsensibilisierung als auch bei einer Doppelsensibilisierung.

4.16 IgE-Reaktivität auf rekombinante Allergene bei Patienten mit nicht bzw. kaum nachweisbarem sIgE auf Giftextrakt

In Abbildung 25 werden die Ergebnisse der komponentenaufgelösten Diagnostik bei geringer bzw. nicht detektierbarer Extraktreaktivität dargestellt.

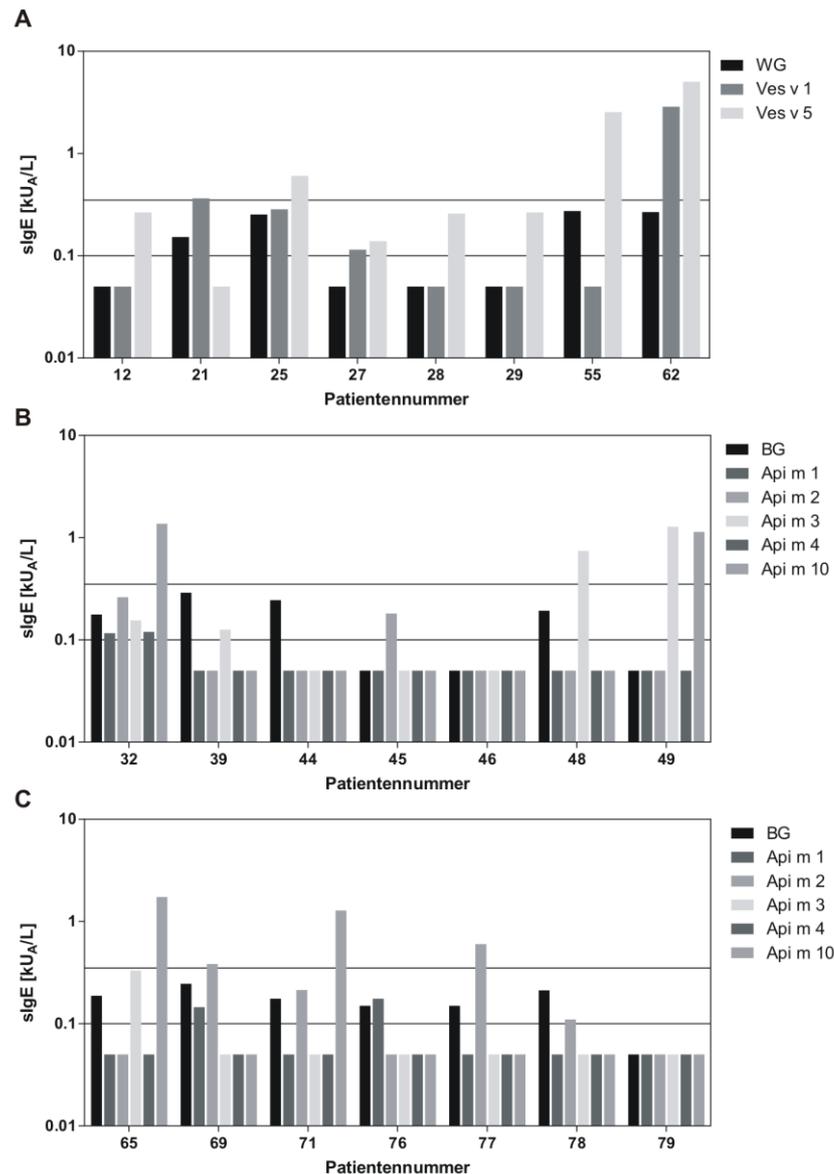


Abbildung 25: IgE-Reaktivität bei Patienten mit keinem bzw. geringem Nachweis von sIgE auf natives Giftextrakt

A: Reaktivität auf Wespengiftallergene bei klarer klinischer WG-Allergie (Haupt- und Kontrollgruppe)

B: Reaktivität auf Bienengiftallergene bei klarer klinischer WG-Allergie und BG-Sensibilisierung (Hauptgruppe)

C: Reaktivität auf Bienengiftallergene bei klarer klinischer WG-Allergie und BG-Sensibilisierung (Kontrollgruppe)

Die Abbildung 25 A gibt die sIgE-Reaktivität auf Wespengiftallergene bei Patienten mit klarer klinischer Wespengiftallergie trotz eines geringen bzw. fehlenden Nachweises von sIgE auf Giftextrakt an. Die Extraktreaktivitäten von nativem Wespengiftextrakt lagen demnach unter 0,1 kU/L bzw. unter 0,35 kU/L. Die Patienten mit den Nummern (Nr.) 12 bis 29 wiesen eine Mastozytose und/oder Tryptaseerhöhung auf, die Patienten mit den Nr. 55 und 62 gehörten der Kontrollgruppe an. Die Patienten mit den Nr. 12, 27, 28 und 29 wiesen Grad II bis III-Reaktionen infolge eines Wespenstiches auf. Die sIgE-Reaktivität bei diesen vier Patienten betrug jedoch $<0,1$ kU/L. Von diesen Patienten hatten zwei ein negatives Hauttestergebnis und drei wurden mit einer Mastozytose diagnostiziert. Alle vier Patienten zeigten in dieser Studie sIgE-Reaktivitäten auf rVes v 5 zwischen 0,1 kU/L und 0,35 kU/L; ein Patient reagierte ebenfalls positiv auf rVes v 1. Die Patienten Nr. 21 und 25 zeigten beide sIgE-Reaktivitäten auf das Wespengiftextrakt zwischen 0,1 kU/L und 0,35 kU/L. Ein Patient reagierte zusätzlich auf rVes v 1 $>0,35$ kU/L, ein Patient auf rVes v 1 $>0,1$ kU/L und auf rVes v 5 $>0,35$ kU/L. Bei beiden Patienten wurde eine SM diagnostiziert. Die beiden Patienten der Kontrollgruppe (Nr. 55 und 62) wiesen beide Reaktivitäten $<0,35$ kU/L auf Wespengiftextrakt auf, zeigten jedoch deutlich erhöhte Reaktivitäten auf rekombinante Allergene. Ein Patient reagierte deutlich auf rVes v 5, der andere Patient deutlich auf rVes v 1 und auf rVes v 5.

In der Abbildung 25 B sind die Reaktivitäten auf Bienengiftallergene bei Patienten mit klarer klinischer Wespengiftallergie und einem Hinweis auf Bienengiftsensibilisierung dargestellt. Die Patienten wiesen einen erhöhten Tryptasespiegel und/oder eine Mastozytose auf (Hauptgruppe). Der Patient Nr. 49 zeigte zwar eine Reaktivität $<0,1$ kU/L auf natives Bienengiftextrakt, jedoch sind die Reaktivitäten der rekombinanten Allergene rApi m 3 und rApi m 10 mit 1,28 kU/L und 1,14 kU/L deutlich erhöht. Dieser Patient wies in der Vergangenheit eine Klasse 1-Reaktivität auf Bienengiftextrakt auf. Bei den Patienten mit den Nr. 32, 48 und 39 lag die Reaktivität auf Bienengiftextrakt zwischen 0,1 kU/L und 0,35 kU/L. Bei dem Patienten Nr. 32 war vor allem rApi m 10 mit 1,37 kU/L deutlich erhöht, aber auch rApi m 3 zeigte eine Reaktivität $>0,35$ kU/L. Auch bei dem Patienten Nr. 48 konnte ein positives Ergebnis auf das Allergen rApi m 3 festgestellt werden (0,742 kU/L). Dieser Patient reagierte in der Vergangenheit auf das Bienengiftextrakt mit Klasse III. Mit 0,126 kU/L reagierte der Patient Nr.

39 leicht positiv auf Api m 3. Der Patient Nr. 45 zeigte lediglich eine sIgE-Reaktivität auf rApi m 2 (0,181 kU/L). Eine geringe Reaktivität auf das Bienengiftextrakt, jedoch auf kein rekombinantes Allergen zeigte der Patient Nr. 44. Der Patient Nr. 46 wies trotz eines positiven Hauttestergebnisses keine sIgE-Reaktivität auf ein rekombinantes Allergen auf.

Die Abbildung 25 C beschreibt die Reaktivität auf Bienengiftallergene bei Patienten mit einer Wespengiftallergie und einem Hinweis auf Bienengiftsensibilisierung, jedoch ohne Vorliegen einer Mastozytose und/oder Tryptaseerhöhung (Kontrollgruppe). Bei den Patienten Nr. 65 und 71 lagen die Reaktivitäten auf Bienengiftextrakt zwischen 0,1 kU/L und 0,35 kU/L. Beide Patienten reagierten jedoch auf rApi m 10 mit $>0,35$ kU/L. Der Patient Nr. 71 reagierte in der Vergangenheit auf das Bienengiftextrakt mit einer Intensität der Klasse II. Die Patienten Nr. 69 und 76 zeigten sIgE-Reaktivitäten auf rApi m 1, der Patient Nr. 69 zusätzlich auf Api m 2 mit $>0,35$ kU/L. Dieser reagierte in der Vergangenheit auf einen Bienenstich mit dem Schweregrad I. Trotz eines positiven Hauttestergebnisses reagierte der Patient Nr. 79 weder auf das Bienengiftextrakt noch auf die rekombinanten Allergene. Eine positive Reaktivität - ausschließlich auf das Allergen rApi m 2 - zeigte der Patient Nr. 78.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit ist erstmals eine komponentenaufgelöste spezifische Immunglobulin E-Reaktivität auf rekombinante Wespen- und Bienengiftallergene bei Patienten mit einer Mastozytose und/oder Tryptaseerhöhung untersucht worden.

Mastozytosepatienten haben ein erhöhtes Risiko, lebensbedrohliche allergische Reaktionen zu entwickeln (Rueff, 2006; Haeberli, 2003; Ludolph-Hauser, 2001). So weist etwa jeder zweite Mastozytosepatient solch eine allergische Reaktion auf (Oude Elberink, 1997; Biedermann, 1999; Krishna, 2001). Die Hauptursache stellen Hymenopterenstiche dar, insbesondere die einer Wespe (Bonadonna, 2009a; Niedoszytko, 2009; Brockow, 2008; Florian, 2005). Etwa 30 % der Mastozytosepatienten erleiden eine Insektengiftanaphylaxie (Brockow, 2008). Bei pädiatrischen Patienten besteht dahingehend kein Zusammenhang (Bonadonna, 2010). Lediglich eine Ausnahme bei einem Kind mit Urticaria Pigmentosa ist beschrieben worden (Wein, 1998). Insektengiftallergien betragen in der Gesamtpopulation etwa 1-3 % (Niedoszytko, 2009). Die Inzidenz bei Mastozytosepatienten hingegen ist mit 5 bis 19 % signifikant erhöht (Brockow, 2008; Gonzalez de Olano, 2007). Die Häufigkeit einer Mastozytose bei Patienten mit einer Hymenopterengiftallergie liegt zwischen 1 und 7,9 % (Haeberli, 2003; Dubois, 2004; Rueff, 2006; Bonadonna, 2009a; Potier, 2009; Guenova, 2010). Sie ist damit deutlich höher als in der Gesamtpopulation, bei der von einer Inzidenz von 1:20.000 bis 1:40.000 ausgegangen wird; dies entspricht 0,0025 bis 0,005 % (Rueff, 2006; Bonadonna, 2009a; Bonadonna, 2010).

Bei einer Vielzahl von Studien konnte nachgewiesen werden, dass der Tryptasespiegel in unmittelbarer Korrelation zu der Schwere der verlaufenden Stichreaktion steht (Gülen, 2013; Blum, 2011; Haeberli, 2003; Kucharewicz, 2007; Guenova, 2010). So konnte ein erhöhter Tryptasespiegel bei 20 % der Patienten mit einer schwerwiegenden Reaktion auf Hymenopterenstiche nachgewiesen werden (Rueff, 2006). Bonadonna *et al.* zeigten außerdem, dass 31 (70,5 %) von 44 Patienten mit einem erhöhten Tryptasespiegel eine positive Anaphylaxieanamnese aufwiesen (Bonadonna, 2009a). Es lässt sich demnach

vermuten, dass der Tryptasespiegel die Verbindung zwischen einer Hymenopteren Giftallergie und einer Mastozytose darstellt (Bonadonna, 2009a; Haeberli, 2003; Ludolph-Hauser, 2001). Die in den Mastzellgranulae gespeicherte Beta-Tryptase wird während der Mastzellaktivierung freigesetzt. Als Mastzellmediator steht der Tryptasespiegel damit in unmittelbarem Zusammenhang zu der gesamten Mastzellzahl (Bonadonna, 2009b; Bonadonna, 2010; Schwartz, 1987). Bei erwachsenen Mastozytosepatienten konnte nachgewiesen werden, dass die Schwere der Reaktion abhängig ist von der Form der Mastozytose. Diese ist ausgeprägter bei einer SM, sodass eine fehlende Hautbeteiligung in der Regel mit einer schwerwiegenderen Reaktion bzw. mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko einhergeht (Rueff, 2006; Brockow, 2008; Brockow, 2010; Biedermann, 1999).

Um das Risiko einer allergischen Reaktion bzw. Anaphylaxie zu reduzieren, wird bei einer Hymenopteren Giftallergie eine SIT durchgeführt. Diese Therapie wird kontrovers diskutiert und reicht von absoluter Kontraindikation bis hin zu unabdingbarer und lebenslanger Therapiedauer (Dubois, 2004; Nidoszytko, 2009; Bonadonna, 2010; Valent, 2014). Während die SIT bei Patienten ohne Mastozytose relativ erfolgreich ist, kommt es bei Mastozytosepatienten häufig zu Komplikationen. In der Gesamtpopulation der Hymenopteren Giftallergiker kann eine Effizienz von 95 % bei Wespengiftallergikern und 80 bis 90 % bei Bienengiftallergikern erzielt werden (Nidoszytko, 2009; Krishna, 2011); hingegen bei Mastozytosepatienten lediglich 15-85 % (Haeberli, 2003; Rueff, 2006; Dubois, 2004; Fricker, 1997; Bonadonna, 2008; Gonzalez de Olano, 2008). Häufig ist es schwierig, eine entsprechende Erhaltungsdosis zu erreichen, insbesondere bei Wespengiftallergikern. Unter diesen Umständen kann es zu einem Therapieabbruch kommen (Rueff, 2006; Gülen, 2013; Bonadonna, 2008). Das Auftreten von Nebenwirkungen im Verlauf einer SIT ist erhöht (Bonadonna, 2010; Nidoszytko, 2009). Basierend auf Fallstudien und Analysen leiden durchschnittlich 20,5 % der Mastozytosepatienten während einer SIT an unerwünschten Nebenwirkungen (Fricker, 1997; Haeberli, 2003; Dubois, 2004; Rueff, 2006; Bonadonna, 2008; Gonzalez de Olano, 2008; Müller, 1983; Price, 1987; Engler, 1994; Oude Elberink, 1997). Zudem konnte gezeigt werden, dass nur 72 % der Mastozytosepatienten trotz einer durchgeführten SIT ausreichend geschützt sind und es demzufolge bei etwa jedem dritten Patienten - trotz einer

Therapie - zu systemischen Reaktionen infolge eines Insektenstiches kommt (Niedoszytko, 2009). Die Inzidenz von anaphylaktischen Reaktionen während einer SIT ist bei Mastozytosepatienten erhöht, insbesondere bei Wespengiftallergikern (Bonadonna, 2010). Mastzellerkrankungen stellen demnach einen erheblichen Risikofaktor für einen Therapiemisserfolg dar (Bonifazi, 2005; Rueff, 2001). Aus therapeutischer Sicht wäre in diesen Fällen eine Steigerung der Therapiedosis auf 200 µg vonnöten (Krishna, 2011; Rueff, 2001). Dies birgt jedoch gleichzeitig die Gefahr von weiteren bzw. schwerwiegenderen Nebenwirkungen (Kontou-Fili, 2009). Patienten mit Mastozytose und/oder einem erhöhten Tryptasespiegel weisen demnach auch ein erhöhtes Anaphylaxierisiko nach Beendigung der SIT auf (Bonifazi, 2005; Bilo, 2011). So wurde von zwei Todesfällen nach Abbruch einer SIT berichtet (Brouet, 1979; Wagner, 2008; Biedermann, 1999). Bislang fehlen Langzeitergebnisse, was die Effizienz von SIT bei Mastozytosepatienten angeht. Die "European Academy of Allergy and Clinical Immunology" empfiehlt eine lebenslange Immuntherapie bei Mastozytosepatienten (Rueff, 2006; Niedoszytko, 2009). Diese sieht nur die Immuntherapie gegen das ursächliche Insekt vor. Es stellt sich die Frage, ob man bei Mastozytosepatienten sowohl gegen Wespen- als auch gegen Bienengift hyposensibilisieren sollte. Dies stellt den Ansatz einer prophylaktischen Immuntherapie dar, um das Ausmaß der Reaktionen auf mögliche Stiche zu reduzieren (Wagner, 2008; Niedoszytko, 2009). Zurzeit wird lediglich bei einer nachgewiesenen Doppelsensibilisierung eine SIT gegen Wespen- und Bienengift durchgeführt (Bonifazi, 2005). Obgleich die Anzahl systemischer Reaktionen mithilfe einer SIT reduziert wird, ist aufgrund einer unzureichenden Effizienz bei Mastozytosepatienten eine Verbesserung und Steigerung der Toleranz und Effizienz vonnöten.

Die Allergiediagnostik bei Mastozytosepatienten erweist sich oftmals als schwierig, da trotz klarer klinischer Stichanamnese ein negatives Hauttestergebnis vorliegt bzw. kein sIgE im *in vitro*-Testverfahren nachgewiesen werden kann (Rueff, 2006). sIgE ist häufig bei Mastozytosepatienten kaum bzw. nicht detektierbar. Dies könnte mit einer hohen Mastzellzahl und der damit einhergehenden gesteigerten Absorption der sIgE begründet werden (Haeberli, 2003; Muller, 1990). Bis zum heutigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, welcher kausale Zusammenhang zwischen einer Mastzellerkrankung und einer

Hymenopteren Giftallergie besteht; ebenso wenig der genaue Pathomechanismus, der eine verminderte Effizienz der SIT bei Mastozytosepatienten verursacht. Möglicherweise könnten spezielle Sensibilisierungsmuster dafür ursächlich sein. Zwar wurde in den vergangenen Jahren die komponentenaufgelöste Diagnostik intensiviert erforscht, jedoch wurde bislang kein sIgE-Reaktivitätsprofil bei Mastozytosepatienten untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals ein solches Sensibilisierungsmuster bei Hymenopteren Giftallergikern mit einer Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung auf die rekombinanten Wespengiftallergene Ves v 1 und Ves v 5 sowie die rekombinanten Bienengiftallergene Api m 1 bis 4 und Api m 10 untersucht. Es sollten mögliche Unterschiede zu Hymenopteren Giftallergikern ohne eine Mastzellerkrankung dargestellt werden. Der Fokus lag hierbei auf Patienten mit einer Wespengiftallergie, da die meisten Therapiedefizite bei einer SIT auf Wespengift aufgetreten sind und in Deutschland etwa zwei Drittel aller Hymenopteren Giftallergien auf Wespengift zurückzuführen sind (Seismann, 2009). Des Weiteren wird bei einem Wespenstich zwar eine zehnfach geringere Giftmenge abgesondert als bei einem Bienenstich, jedoch enthält das Wespengift weitaus mehr potente Mastzellaktivatorproteine (Bonadonna, 2010).

53 Patienten mit Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung wurden retrospektiv in diese Studie aufgenommen. Bei der Mehrzahl der Patienten handelte es sich um Wespengiftallergiker. Gleichzeitig wurden Patienten mit zusätzlicher Bienengiftsensibilisierung untersucht. Davon wurden 17 Patienten mit einer SM diagnostiziert, 9 Patienten mit einer CM und ein Patient mit einem MMAS. Für die Analyse der sIgE-Reaktivität wurden Allergene verwendet, die rekombinant in *Spodoptera frugiperda* (sf9)-Zellen hergestellt wurden. Die in diesen Zellen hergestellten Allergene sind frei von kreuzreaktiven Kohlenhydratdeterminanten und gewährleisten somit eine gute Spezifität der Diagnostik. Infolgedessen können Doppelsensibilisierungen weitestgehend ausgeschlossen werden, die aufgrund einer Kreuzreaktivität hervorgerufen werden und gleichzeitig eine echte Doppelsensibilisierung auf Wespen- und Bienengift nachgewiesen werden (Blank, 2011a; Blank 2011b; Blank, 2012; Seismann, 2010; Eberlein, 2012; Jappe, 2006). Die rekombinanten Allergene wurden mithilfe des Immunoassays Immulite[®]2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) analysiert. Untersucht wurden die rekombinanten Majorallergene

des Wespengifts Ves v 1 und Ves v 5 sowie die rekombinanten Bienengiftallergene Api m 1 bis 4 und Api m 10. Die Analyse der sIgE-Reaktivität ergab keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu dem Reaktivitätsprofil von Patienten ohne Mastozytose und einem normalen Tryptasespiegel. Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe wiesen eine Vielzahl von Patienten mit einer Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung einen sIgE-Spiegel zwischen 0,1 kU/L und 0,35 kU/L auf. So konnte bei der Anwendung des diagnostischen Schwellenwertes von 0,1 kU/L und der Verwendung der beiden rekombinanten Wespengiftallergene Ves v 1 und Ves v 5 eine diagnostische Sensitivität von 100 % in der Haupt- und Kontrollgruppe erzielt werden. Vier Patienten der Hauptgruppe wären bei einem diagnostischen Schwellenwert von 0,35 kU/L in keinem *in vitro*-Diagnostetestverfahren erfasst worden. Diese Patienten konnten demnach lediglich mithilfe des diagnostischen Schwellenwertes von 0,1 kU/L und der kombinierten Anwendung der rekombinanten Allergene diagnostisch positiv erfasst werden. So wiesen die Patienten Nr. 69 und 76 trotz einer sIgE-Reaktivität auf Bienengiftextrakt <0,35 kU/L Reaktivitäten auf rApi m 1 und/oder auf rApi m 2 auf. Ein Patient zeigte sogar Reaktionen auf einen Bienenstich mit dem Schweregrad der Klasse I. Dies bestätigt die Annahme, dass auch geringe sIgE-Reaktivitäten zwischen 0,1 kU/L und 0,35 kU/L von klinischer Relevanz sein können. Die IgE-Reaktivität auf Bienengiftallergene war weitestgehend übereinstimmend mit den Ergebnissen aktueller Studien. Lediglich das Majorallergen rApi m 10 zeigte in dieser Studie eine geringere Reaktivität. Eine komponentenaufgelöste Diagnostik hat demzufolge immense Vorteile für Patienten mit nicht detektierbarem sIgE auf Giftextrakt (Cifuentes, 2014a; Cifuentes, 2014b).

Die vorliegende Studie verdeutlicht, dass ein diagnostischer Schwellenwert von 0,1 kU/L Vorteile aufweist; insbesondere bei Patienten mit einer erhöhten Mastzellzahl und einem damit einhergehenden niedrigen sIgE-Spiegel. Der Nachweis geringer sIgE-Werte auf die Allergene scheint sehr nützlich zu sein im Hinblick auf Patienten mit klarer Stichenanamnese ohne detektierbares sIgE auf Giftextrakt in *in vitro*-Testverfahren und negativen Hauttests. Dieser kann dementsprechend zu einer gesteigerten Effizienz der Diagnostik beitragen und damit eine Therapieentscheidung bekräftigen. Auf Bienengiftallergene konnte ebenso eine deutliche sIgE-Reaktivität bei Patienten mit nicht beziehungsweise

kaum nachweisbarem sIgE gegen Bienengiftextrakt nachgewiesen werden; insbesondere auf die rekombinanten Allergene Api m 3 und Api m 10, die zahlreichen Studien zufolge in den Proben unterrepräsentiert sind (Kohler, 2014; Blank, 2011b). So reagierten einige Patienten auch in dieser Studie (Nr. 32, 48, 49, 65 und 71) zwar nicht auf das Bienengiftextrakt, jedoch wiesen sie alle - mit Ausnahme eines Patienten - sIgE-Reaktivitäten $>0,35$ kU/L auf rApi m 3 und/oder rApi m 10 auf. Diese Unterrepräsentanz in den Proben, die unter anderem für Hauttests verwendet werden, könnte einen negativen Hauttest trotz einer vorliegenden Bienengiftsensibilisierung erklären. So konnten bei den Patienten Nr. 48, 49 und 71 in der Vergangenheit Klasse I bis III- Reaktionen auf Bienengiftextrakt verzeichnet werden, obgleich sie in dieser Studie sIgE-Reaktivitäten auf Bienengiftextrakt $<0,35$ kU/L aufwiesen. Auch dies spricht dafür, dass rekombinante Allergene, wie zum Beispiel rApi m 3 und rApi m 10, in der Therapie und Diagnostik unterrepräsentiert sind. Bei den meisten Patienten handelte es sich jedoch um ein Stichereignis durch eine Wespe und eine primärdiagnostische Stichprovokation ist aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Damit bleibt die klinische Relevanz einer solchen Sensibilisierung unklar.

Insbesondere bei Patienten mit einer Mastzellerkrankung und/oder einer Tryptaseerhöhung kann mithilfe einer SIT kein ausreichender Schutz und kein zufriedenstellender Therapieerfolg erzielt werden. Bei 5-40 % der Mastozytosepatienten kommt es zu Nebenwirkungen und 10-30 % sind trotz der SIT nicht ausreichend bei weiteren Hymenopterenstichen geschützt (Grunwald, 2006; Muller, 1992; Rueff, 1996; Muller, 2001). Eine Effizienzsteigerung der SIT kann mithilfe des Einsatzes von rekombinanten Allergenen erreicht werden (Kischnick, 2006; Valenta, 2002; Schmid-Grendelmeier, 2001). Eine solche SIT erfordert drei bis fünf rekombinante Allergene, gegen die der Patient eine Sensibilisierung aufweist. So kommt die Anwendung der Majorallergene Phospholipase A1 (Ves v 1), Hyaluronidase (Ves v 2) und Antigen5 (Ves v 5) in Betracht (Müller, 1990; Müller, 2002; King, 2000; Hoffman, 1985; Suck, 1999). Das Bienengift enthält als Hauptallergene Phospholipase A2 (Api m 1), Hyaluronidase (Api m 2) und saure Phosphatase (Api m 3) (King, 1976; Hoffman, 1984). Melittin (Api m 4) ist ein Minorallergen (Blank, 2010; King, 1976). Die Dipeptidylpeptidase IV (Api m 5) gilt ebenfalls als ein wichtiges Allergen bei

Bienengiftpatienten (Blank, 2010; Rueff, 1996). Auch bei Api m 3 handelt es sich um ein nicht zu unterschätzendes Allergen, mit welchem der Hyposensibilisierungseffekt deutlich verbessert werden könnte (Rueff, 1996; Grunwald, 2006). 2005 wurde das Allergen Icarapin (Api m 10) identifiziert, das bei manchen Patienten ebenfalls eine wichtige Rolle für den Erfolg der Immuntherapie zu spielen scheint (Kohler, 2014). Aktuell scheint auch dieses Allergen in Therapie- und eventuell auch Diagnostikpräparaten unterrepräsentiert zu sein (Blank, 2011). Die Dosis der in der SIT enthaltenen Allergene sollte 3-8 µg betragen (Golden, 2005). Bei Anwendung von fünf rekombinanten Allergenen würde die Therapiedosis 15-40 µg – anstatt wie aktuell üblich 100 µg – betragen und damit eine Dosisreduktion bewirken. Dies würde gleichsam zu einer Steigerung der Therapiesicherheit führen und auch die Anzahl von Notarzteinsätzen und Erste-Hilfe-Maßnahmen reduzieren. Unterschiedliche Patientengruppen würden von solch einer SIT profitieren: Patienten mit einer Hymenoptereingiftallergie und einer nach WHO-Kriterien diagnostizierten SM, bei denen eine echte Doppelsensibilisierung ausgeschlossen wurde und eine Sensibilisierung auf alle in der SIT enthaltenen Allergene vorliegt (Müller, 2009). Des Weiteren könnten Patienten mit einer Hymenoptereingiftallergie – insbesondere einer Wespengiftallergie – und erhöhten Serumtryptasewerten davon profitieren. Immerhin liegt die Inzidenz einer erhöhten Tryptase bei Hymenoptereingiftallergikern mit anamnestischen Stichreaktionen bei 1,3 bis 15,9 %. Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen dem Tryptasespiegel und dem Schweregrad der Stichreaktionen (Rueff, 2009; Brockow, 2008). Hilfreich wäre dieser Therapieansatz auch für Mastozytosepatienten mit einer klaren klinischen Stichhistorie, aber negativen Diagnostesttests, das heißt, kaum beziehungsweise nicht nachweisbaren sIgE in Standardtests. Eine individuelle SIT wäre auch für Patienten mit einer SM ohne Stichereignis nützlich, da generell ein hohes Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen besteht – so leiden etwa 30 % aller Mastozytosepatienten an einer Hymenoptereingiftanaphylaxie (Brockow, 2008). Es sind zwei tödliche Verläufe bei Mastozytosepatienten in der Literatur bekannt, bei denen es zuvor zu keinem Stichereignis gekommen war (Bilo, 2008; Wagner, 2008). Eine prophylaktische SIT mit Wespen- und Bienengiftallergenen wäre demnach angeraten.

Um ein klares Therapiekonzept zu erstellen, ist eine gesicherte Diagnose vonnöten. Die Standardverfahren – mitunter der Intrakutantest, der Pricktest und der sIgE-Extrakttest – liefern bis zu 20 % sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse (Müller, 2002; Cifuentes, 2014). Erst die Messung einer Kombination von mehreren rekombinanten Allergenen scheint eine ausreichende Sensitivität zu erzielen (Seismann, 2010; Kischnick, 2006; Müller, 2001; Villalta, 2014; Cifuentes, 2014). Bei den Wespengiftallergikern haben Ves v 1 und Ves v 5 einen hohen Stellenwert in der Diagnostik. Sie sind gut zu isolieren und weisen eine sehr gute diagnostische Sensitivität auf (Seismann, 2010; King, 2000; Hemmer, 2008). Des Weiteren ist es von großem Interesse, eine echte Doppelsensibilisierung von einer auf Kreuzreaktivität beruhenden Doppelsensibilisierung zu unterscheiden. Mithilfe der Majorallergene Ves v 5 und Api m 1 lässt sich dies eruieren. So sind 97 % der Bienengiftallergiker sensibilisiert auf Api m 1 und 96 % der Wespengiftallergiker auf Ves v 5 (Müller, 2009). Im Fall einer echten Doppelsensibilisierung ist eine SIT gegen Wespen- und Bienengift indiziert (Seismann, 2010; Müller, 2009; Neis, 2012). Andere Studien gehen jedoch davon aus, dass bis zu 20 % der Patienten nicht auf Ves v 5 und Api m 1 sensibilisiert sind – trotz eines positiven Testergebnisses auf das native Giftextrakt. Daher ist es vonnöten, weitere rekombinante Allergene in Betracht zu ziehen und dessen diagnostische Relevanz zu beurteilen (Cifuentes, 2014). Eine individuelle SIT erfordert demnach die Identifizierung aller relevanten Allergene sowie deren Darreichung in rekombinanter Form, sodass die SIT anhand eines individuellen Sensibilisierungsmusters durchgeführt werden kann. Eine solche SIT könnte nötig sein, um lebensbedrohliche Nebenwirkungen zu minimieren und eine gesteigerte Therapieeffizienz und Sicherheit zu erreichen (Bonifazi, 2005; Dubois, 2004; Rueff, 2006).

Bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv handelte es sich größtenteils um Wespengiftallergiker. Eine Ausweitung der Studie auf reine Bienengiftallergiker wäre demnach von Interesse. Ebenso ist eine Ausdehnung der Studie im Hinblick auf weitere rekombinante Wespengiftallergene sinnvoll; insbesondere solche, die zwar einen geringen Giftextraktanteil ausmachen, jedoch eine klinisch bedeutende Relevanz haben. Gerade diese unterrepräsentierten Allergene scheinen ursächlich für eine nur unzureichende Therapieeffizienz und Diagnosespezifität zu sein.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied im sIgE-Sensibilisierungsmuster bezüglich der derzeit zur Verfügung stehenden rekombinanten Allergene zwischen Patienten mit Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung im Vergleich zu Patienten ohne Mastozytose vorliegt. Ein derartiger Unterschied hätte den Pathomechanismus der Assoziation zwischen einer Mastozytose und einer Hymenoptereingiftallergie beziehungsweise einer reduzierten Therapieeffizienz bei Mastozytosepatienten erklären können. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Verwendung von rekombinanten Allergenen einen entscheidenden Vorteil in der Allergiediagnostik mit sich bringt. So kann eine Sensitivitätssteigerung bei der Diagnose von Mastozytosepatienten erzielt werden. Ebenfalls erwies sich die Anwendung eines diagnostischen Schwellenwertes von 0,1 kU/L als signifikante Verbesserung der Diagnostik; insbesondere bei Patienten mit einer SM mit geringem beziehungsweise nicht detektierbaren sIgE auf Giftextrakt und unklaren Hauttestergebnissen.

6 Zusammenfassung

Eine durch Hymenoptereingiftallergie hervorgerufene Anaphylaxie scheint bei Patienten mit einer Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung schwerwiegendere Konsequenzen im Vergleich zu Patienten ohne eine vorliegende Mastozytose und/oder eine Tryptaseerhöhung zu haben. Bisher gibt es keine Erkenntnis bezüglich der spezifischen Immunglobulin E (sIgE)-Reaktivität der einzelnen Giftallergene bei diesen Patienten.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine komponentenaufgelöste Diagnostik mithilfe des Immunoassaysystems Immulite2000 (Firma Siemens, Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) durchgeführt. Dafür wurde eine Reihe rekombinanter Bienen- und Wespengiftallergene verwendet. Bei 53 Patienten mit diagnostizierter Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung sowie systemischen Reaktionen nach Hymenopterenstichen wurde das sIgE-Sensibilisierungsmuster auf Phospholipase A2 (rApi m 1), Hyaluronidase (rApi m 2), saure Phosphatase (rApi m 3), Melittin (sApi m 4), Icarapin (rApi m 10), Phospholipase A1 (rVes v 1) sowie Antigen 5 (rVes v 5) untersucht. Als Kontrollgruppe (n=26) diente ein Patientenkollektiv aus Hymenoptereingiftallergikern ohne Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung. Ein möglicher Unterschied in den Reaktivitätsprofilen der beiden Patientenkollektive sollte damit eruiert werden.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass kein signifikanter Unterschied im sIgE-Sensibilisierungsmuster bei den hier verwendeten rekombinanten Bienen- und Wespengiftallergenen zwischen Patienten mit und ohne Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung vorliegt. Die Verwendung der rekombinanten Allergene in Kombination mit einem diagnostischen Schwellenwert von 0,1 kU/L ermöglichte die Verifizierung von Patienten mit geringem beziehungsweise nicht detektierbaren IgE auf natives Giftextrakt.

Die diagnostische Sensitivität auf Wespengift betrug bei kombinierter Verwendung der rekombinanten Allergene rVes v 1 und rVes v 5 100 % bei Patienten der Haupt- und Kontrollgruppe.

Patienten mit einer vorliegenden Hymenopterenengiftsensibilisierung sowie einer Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung haben ein sIgE-Sensibilisierungsprofil, das dem der Hymenopterenengiftallergiker ohne Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung ähnelt. Mithilfe von rekombinanten Allergenen ist eine signifikante Steigerung der diagnostischen Sensitivität zu erreichen und ermöglicht die Erfassung von Patienten ohne beziehungsweise gering nachweisbarer IgE auf natives Giftextrakt.

Basierend auf den vorliegenden Daten sollte eine komponentenaufgelöste Diagnostik in Kombination mit einem diagnostischen Schwellenwert von 0,1 kU/L diskutiert werden, um eine signifikante Steigerung der Sensitivität bei Hymenopterenengiftpatienten mit Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

Akin, C. "Mastocytosis." *Immunol Allergy Clin North Am* 34, no. 2 (2014): xvii-xviii.

Akin, C., A. S. Kirshenbaum, T. Semere, A. S. Worobec, L. M. Scott and D. D. Metcalfe. "Analysis of the Surface Expression of C-Kit and Occurrence of the C-Kit Asp816val Activating Mutation in T Cells, B Cells, and Myelomonocytic Cells in Patients with Mastocytosis." *Exp Hematol* 28, no. 2 (2000): 140-7.

Akin, C. and D. D. Metcalfe. "Systemic Mastocytosis." *Annu Rev Med* 55, (2004): 419-32.

Akin, C., D. Soto, E. Brittain, A. Chhabra, L. B. Schwartz, G. H. Caughey and D. D. Metcalfe. "Tryptase Haplotype in Mastocytosis: Relationship to Disease Variant and Diagnostic Utility of Total Tryptase Levels." *Clin Immunol* 123, no. 3 (2007): 268-71.

Alvarez-Twose, I., P. Bonadonna, A. Matito, R. Zanotti, D. Gonzalez-de-Olano, L. Sanchez-Munoz, J. M. Morgado, A. Orfao and L. Escribano. "Systemic Mastocytosis as a Risk Factor for Severe Hymenoptera Sting-Induced Anaphylaxis." *J Allergy Clin Immunol* 131, no. 2 (2013): 614-5.

Alvarez-Twose, I., R. Zanotti, D. Gonzalez-de-Olano, P. Bonadonna, A. Vega, A. Matito, L. Sanchez-Munoz, J. M. Morgado, O. Perbellini, A. Garcia-Montero, G. De Matteis, C. Teodosio, M. Rossini, M. Jara-Acevedo, D. Schena, A. Mayado, A. Zamo, M. Mollejo, P. Sanchez-Lopez, N. Cabanes, A. Orfao, L. Escribano, Mastocytosis Spanish Network on and Mastocytosis Italian Network on. "Nonaggressive Systemic Mastocytosis (Sm) without Skin Lesions Associated with Insect-Induced Anaphylaxis Shows Unique Features Versus Other Indolent Sm." *J Allergy Clin Immunol* 133, no. 2 (2014): 520-8.

Antonicelli, L., M. B. Bilò and F. Bonifazi. "Epidemiology of Hymenoptera Allergy." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2, no. 4 (2002): 341-6.

Arock, M. and P. Valent. "Pathogenesis, Classification and Treatment of Mastocytosis: State of the Art in 2010 and Future Perspectives." *Expert Rev Hematol* 3, no. 4 (2010): 497-516.

Baumgartner, C., K. Sonneck, M. T. Krauth, M. Kneidinger, M. Fodinger, A. W. Hauswirth, L. Mullauer and P. Valent. "Immunohistochemical Assessment of Cd25 Is Equally Sensitive and Diagnostic in Mastocytosis Compared to Flow Cytometry." *Eur J Clin Invest* 38, no. 5 (2008): 326-35.

- Biedermann, T., F. Rueff, C. A. Sander and B. Przybilla. "Mastocytosis Associated with Severe Wasp Sting Anaphylaxis Detected by Elevated Serum Mast Cell Tryptase Levels." *Br J Dermatol* 141, no. 6 (1999): 1110-2.
- Bilo, B. M. and F. Bonifazi. "Epidemiology of Insect-Venom Anaphylaxis." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8, no. 4 (2008): 330-7.
- Bilo, B. M., F. Rueff, H. Mosbech, F. Bonifazi, J. N. Oude-Elberink and Eaaci Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. "Diagnosis of Hymenoptera Venom Allergy." *Allergy* 60, no. 11 (2005): 1339-49.
- Bilo, M. B. "Anaphylaxis Caused by Hymenoptera Stings: From Epidemiology to Treatment." *Allergy* 66 Suppl 95, (2011): 35-7.
- Blank, S., F. I. Bantleon, M. McIntyre, M. Ollert and E. Spillner. "The Major Royal Jelly Proteins 8 and 9 (Api M 11) Are Glycosylated Components of *Apis Mellifera* Venom with Allergenic Potential Beyond Carbohydrate-Based Reactivity." *Clin Exp Allergy* 42, no. 6 (2012): 976-85.
- Blank, S., Y. Michel, H. Seismann, M. Plum, K. Greunke, T. Grunwald, R. Bredehorst, M. Ollert, I. Braren and E. Spillner. "Evaluation of Different Glycoforms of Honeybee Venom Major Allergen Phospholipase A2 (Api M 1) Produced in Insect Cells." *Protein Pept Lett* 18, no. 4 (2011): 415-22.
- Blank, S., H. Seismann, B. Bockisch, I. Braren, L. Cifuentes, M. McIntyre, D. Ruhl, J. Ring, R. Bredehorst, M. W. Ollert, T. Grunwald and E. Spillner. "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, no. 9 (2010): 5403-13.
- Blank, S., H. Seismann, Y. Michel, M. McIntyre, L. Cifuentes, I. Braren, T. Grunwald, U. Darsow, J. Ring, R. Bredehorst, M. Ollert and E. Spillner. "Api M 10, a Genuine *A. Mellifera* Venom Allergen, Is Clinically Relevant but Underrepresented in Therapeutic Extracts." *Allergy* 66, no. 10 (2011): 1322-9.
- Blum, S., A. Gunzinger, U. R. Muller and A. Helbling. "Influence of Total and Specific Ige, Serum Tryptase, and Age on Severity of Allergic Reactions to Hymenoptera Stings." *Allergy* 66, no. 2 (2011): 222-8.
- Bodemer, C., O. Hermine, F. Palmerini, Y. Yang, C. Grandpeix-Guyodo, P. S. Leventhal, S. Hadj-Rabia, L. Nasca, S. Georgin-Lavialle, A. Cohen-Akenine, J. M. Launay, S. Barete, F. Feger, M. Arock, B. Catteau, B. Sans, J. F. Stalder, F. Skowron, L. Thomas, G. Lorette, P. Plantin, P. Bordigoni, O. Lortholary, Y. de Prost, A. Moussy, H. Sobol and P. Dubreuil. "Pediatric Mastocytosis Is a Clonal

Disease Associated with D816v and Other Activating C-Kit Mutations." *J Invest Dermatol* 130, no. 3 (2010): 804-15.

Bonadonna, P., D. Gonzalez-de-Olano, R. Zanotti, A. Riccio, L. De Ferrari, C. Lombardo, A. Rogkakou, L. Escribano, I. Alvarez-Twose, A. Matito, A. Vega and G. Passalacqua. "Venom Immunotherapy in Patients with Clonal Mast Cell Disorders: Efficacy, Safety, and Practical Considerations." *J Allergy Clin Immunol Pract* 1, no. 5 (2013): 474-8.

Bonadonna, P., O. Perbellini, G. Passalacqua, B. Caruso, S. Colarossi, D. Dal Fior, L. Castellani, C. Bonetto, F. Frattini, A. Dama, G. Martinelli, M. Chilosi, G. Senna, G. Pizzolo and R. Zanotti. "Clonal Mast Cell Disorders in Patients with Systemic Reactions to Hymenoptera Stings and Increased Serum Tryptase Levels." *J Allergy Clin Immunol* 123, no. 3 (2009): 680-6.

Bonadonna, P., R. Zanotti, B. Caruso, L. Castellani, O. Perbellini, S. Colarossi, M. Chilosi, A. Dama, M. Schiappoli, G. Pizzolo, G. Senna and G. Passalacqua. "Allergen Specific Immunotherapy Is Safe and Effective in Patients with Systemic Mastocytosis and Hymenoptera Allergy." *J Allergy Clin Immunol* 121, no. 1 (2008): 256-7.

Bonadonna, P., R. Zanotti and U. Muller. "Mastocytosis and Insect Venom Allergy." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10, no. 4 (2010): 347-53.

Bonadonna, P., R. Zanotti, M. Pagani, B. Caruso, O. Perbellini, S. Colarossi, E. Olivieri, A. Dama, M. Schiappoli, G. Senna, A. Antico and G. Passalacqua. "How Much Specific Is the Association between Hymenoptera Venom Allergy and Mastocytosis?" *Allergy* 64, no. 9 (2009): 1379-82.

Bonifazi, F., M. Jutel, B. M. Biló, J. Birnbaum, U. Muller and Eaaci Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. "Prevention and Treatment of Hymenoptera Venom Allergy: Guidelines for Clinical Practice." *Allergy* 60, no. 12 (2005): 1459-70.

Brehler, R., S. Grundmann and B. Stocker. "Cross-Reacting Carbohydrate Determinants and Hymenoptera Venom Allergy." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13, no. 4 (2013): 360-4.

Brockow, K. "Urticaria Pigmentosa." *Immunol Allergy Clin North Am* 24, no. 2 (2004): 287-316, vii.

Brockow, K., C. Jofer, H. Behrendt and J. Ring. "Anaphylaxis in Patients with Mastocytosis: A Study on History, Clinical Features and Risk Factors in 120 Patients." *Allergy* 63, no. 2 (2008): 226-32.

- Brockow, K. and D. D. Metcalfe. "Mastocytosis." *Chem Immunol Allergy* 95, (2010): 110-24.
- Brockow, K. and J. Ring. "Update on Diagnosis and Treatment of Mastocytosis." *Curr Allergy Asthma Rep* 11, no. 4 (2011): 292-9.
- Brouet, J. C. "Anaphylaxis and Systemic Mastocytosis." *J Clin Pathol* 32, no. 8 (1979): 854.
- Bucher, C., P. Simic, J. Furrer and B. Wuthrich. "[Mastocytosis: An Important Differential Diagnosis in Anaphylactoid Reaction to Hymenoptera Sting. A Case Report and Overview of Clinical Aspects, Diagnosis and Current Therapy of Mastocytosis]." *Praxis (Bern 1994)* 89, no. 10 (2000): 411-8.
- Buttner, C., B. M. Henz, P. Welker, N. T. Sepp and J. Grabbe. "Identification of Activating C-Kit Mutations in Adult-, but Not in Childhood-Onset Indolent Mastocytosis: A Possible Explanation for Divergent Clinical Behavior." *J Invest Dermatol* 111, no. 6 (1998): 1227-31.
- Caplan, R. M. "The Natural Course of Urticaria Pigmentosa. Analysis and Follow-up of 112 Cases." *Arch Dermatol* 87, (1963): 146-57.
- Carballada, F., M. Alonso, L. Vizcaino, V. Coutinho, R. Nunez, C. Vidal, M. Boquete and A. Gonzalez-Quintela. "Serum Tryptase Concentrations in Beekeepers with and without Hymenoptera Venom Allergy." *J Investig Allergol Clin Immunol* 23, no. 1 (2013): 30-6.
- Carballada, F. J., A. Gonzalez-Quintela, R. Nunez-Orjales, L. Vizcaino and M. Boquete. "Double (Honeybee and Wasp) Immunoglobulin E Reactivity in Patients Allergic to Hymenoptera Venom: The Role of Cross-Reactive Carbohydrates and Alcohol Consumption." *J Investig Allergol Clin Immunol* 20, no. 6 (2010): 484-9.
- Castells, M. and K. F. Austen. "Mastocytosis: Mediator-Related Signs and Symptoms." *Int Arch Allergy Immunol* 127, no. 2 (2002): 147-52.
- Cifuentes, L., S. Vosseler, S. Blank, H. Seismann, D. Pennino, U. Darsow, R. Bredehorst, J. Ring, M. Mempel, E. Spillner and M. W. Ollert. "Identification of Hymenoptera Venom-Allergic Patients with Negative Specific Ige to Venom Extract by Using Recombinant Allergens." *J Allergy Clin Immunol* 133, no. 3 (2014): 909-10.

- Cook, J., M. Stith and E. E. Sahn. "Bullous Mastocytosis in an Infant Associated with the Use of a Nonprescription Cough Suppressant." *Pediatr Dermatol* 13, no. 5 (1996): 410-4.
- Decker, W. W., R. L. Campbell, V. Manivannan, A. Luke, J. L. St Sauver, A. Weaver, M. F. Bellolio, E. J. Bergstralh, L. G. Stead and J. T. Li. "The Etiology and Incidence of Anaphylaxis in Rochester, Minnesota: A Report from the Rochester Epidemiology Project." *J Allergy Clin Immunol* 122, no. 6 (2008): 1161-5.
- Demis, D. J. "The Mastocytosis Syndrome: Clinical and Biological Studies." *Ann Intern Med* 59, (1963): 194-206.
- DiBacco, R. S. and V. A. DeLeo. "Mastocytosis and the Mast Cell." *J Am Acad Dermatol* 7, no. 6 (1982): 709-22.
- Dodd, N. J. and M. G. Bond. "Fatal Anaphylaxis in Systemic Mastocytosis." *J Clin Pathol* 32, no. 1 (1979): 31-4.
- Dubois, A. E. "Mastocytosis and Hymenoptera Allergy." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4, no. 4 (2004): 291-5.
- Dugas-Breit, S., B. Przybilla, M. Dugas, A. Arnold, G. Pfundstein, H. Kuchenhoff and F. Rueff. "Serum Concentration of Baseline Mast Cell Tryptase: Evidence for a Decline During Long-Term Immunotherapy for Hymenoptera Venom Allergy." *Clin Exp Allergy* 40, no. 4 (2010): 643-9.
- Eberlein, B., L. Krischan, U. Darsow, M. Ollert and J. Ring. "Double Positivity to Bee and Wasp Venom: Improved Diagnostic Procedure by Recombinant Allergen-Based Ige Testing and Basophil Activation Test Including Data About Cross-Reactive Carbohydrate Determinants." *J Allergy Clin Immunol* 130, no. 1 (2012): 155-61.
- Ebo, D. G., M. Van Vaerenbergh, D. C. de Graaf, C. H. Bridts, L. S. De Clerck and V. Sabato. "In Vitro Diagnosis of Hymenoptera Venom Allergy and Further Development of Component Resolved Diagnostics." *Expert Rev Clin Immunol* 10, no. 3 (2014): 375-84.
- Ellis, J. M. "Urticaria Pigmentosa; a Report of a Case with Autopsy." *Arch Pathol (Chic)* 48, no. 5 (1949): 426-35.
- Engler, R. J. and W. S. Davis. "Rush Hymenoptera Venom Immunotherapy: Successful Treatment in a Patient with Systemic Mast Cell Disease." *J Allergy Clin Immunol* 94, no. 3 Pt 1 (1994): 556-9.

- Enrique, E., P. Garcia-Ortega, O. Sotorra, P. Gaig and C. Richart. "Usefulness of Unicap-Tryptase Fluoroimmunoassay in the Diagnosis of Anaphylaxis." *Allergy* 54, no. 6 (1999): 602-6.
- Escribano, L., C. Akin, M. Castells, A. Orfao and D. D. Metcalfe. "Mastocytosis: Current Concepts in Diagnosis and Treatment." *Ann Hematol* 81, no. 12 (2002): 677-90.
- Escribano, L., I. Alvarez-Twose, L. Sanchez-Munoz, A. Garcia-Montero, R. Nunez, J. Almeida, M. Jara-Acevedo, C. Teodosio, M. Garcia-Cosio, C. Bellas and A. Orfao. "Prognosis in Adult Indolent Systemic Mastocytosis: A Long-Term Study of the Spanish Network on Mastocytosis in a Series of 145 Patients." *J Allergy Clin Immunol* 124, no. 3 (2009): 514-21.
- Fernandez, J., M. Blanca, V. Soriano, J. Sanchez and C. Juarez. "Epidemiological Study of the Prevalence of Allergic Reactions to Hymenoptera in a Rural Population in the Mediterranean Area." *Clin Exp Allergy* 29, no. 8 (1999): 1069-74.
- Fine, J. "Mastocytosis." *Int J Dermatol* 19, no. 3 (1980): 117-23.
- Florian, S., M. T. Krauth, I. Simonitsch-Klupp, W. R. Sperr, R. Fritsche-Polanz, K. Sonneck, M. Fodinger, H. Agis, A. Bohm, F. Wimazal, H. P. Horny and P. Valent. "Indolent Systemic Mastocytosis with Elevated Serum Tryptase, Absence of Skin Lesions, and Recurrent Severe Anaphylactoid Episodes." *Int Arch Allergy Immunol* 136, no. 3 (2005): 273-80.
- Forster, E., T. Dudler, M. Gmachl, W. Aberer, R. Urbanek and M. Suter. "Natural and Recombinant Enzymatically Active or Inactive Bee Venom Phospholipase A2 Has the Same Potency to Release Histamine from Basophils in Patients with Hymenoptera Allergy." *J Allergy Clin Immunol* 95, no. 6 (1995): 1229-35.
- Fricker, M., A. Helbling, L. Schwartz and U. Muller. "Hymenoptera Sting Anaphylaxis and Urticaria Pigmentosa: Clinical Findings and Results of Venom Immunotherapy in Ten Patients." *J Allergy Clin Immunol* 100, no. 1 (1997): 11-5.
- Goldberg, A. and R. Confino-Cohen. "Timing of Venom Skin Tests and Ige Determinations after Insect Sting Anaphylaxis." *J Allergy Clin Immunol* 100, no. 2 (1997): 182-4.
- Golden, D. B. "Insect Sting Allergy and Venom Immunotherapy: A Model and a Mystery." *J Allergy Clin Immunol* 115, no. 3 (2005): 439-47; quiz 448.

- Gonzalez de Olano, D., I. Alvarez-Twose, M. I. Esteban-Lopez, L. Sanchez-Munoz, M. D. de Durana, A. Vega, A. Garcia-Montero, E. Gonzalez-Mancebo, T. Belver, M. D. Herrero-Gil, M. Fernandez-Rivas, A. Orfao, B. de la Hoz, M. C. Castells and L. Escribano. "Safety and Effectiveness of Immunotherapy in Patients with Indolent Systemic Mastocytosis Presenting with Hymenoptera Venom Anaphylaxis." *J Allergy Clin Immunol* 121, no. 2 (2008): 519-26.
- Gonzalez de Olano, D., B. de la Hoz Caballer, R. Nunez Lopez, L. Sanchez Munoz, M. Cuevas Agustin, M. C. Dieguez, I. Alvarez Twose, M. C. Castells and L. Escribano Mora. "Prevalence of Allergy and Anaphylactic Symptoms in 210 Adult and Pediatric Patients with Mastocytosis in Spain: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (Rema)." *Clin Exp Allergy* 37, no. 10 (2007): 1547-55.
- Gonzalez-de-Olano, D., I. Alvarez-Twose, A. Vega, A. Orfao and L. Escribano. "Venom Immunotherapy in Patients with Mastocytosis and Hymenoptera Venom Anaphylaxis." *Immunotherapy* 3, no. 5 (2011): 637-51.
- Grunwald, T., B. Bockisch, E. Spillner, J. Ring, R. Bredehorst and M. W. Ollert. "Molecular Cloning and Expression in Insect Cells of Honeybee Venom Allergen Acid Phosphatase (Api M 3)." *J Allergy Clin Immunol* 117, no. 4 (2006): 848-54.
- Guenova, E., T. Volz, M. Eichner, W. Hoetzenecker, U. Caroli, G. Griesinger, G. Burow, V. Mitev and T. Biedermann. "Basal Serum Tryptase as Risk Assessment for Severe Hymenoptera Sting Reactions in Elderly." *Allergy* 65, no. 7 (2010): 919-23.
- Gulen, T., B. Dahlen, B. Sander, H. Hagglund and G. Nilsson. "The Significance of Diagnosing Associated Clonal Mast Cell Diseases in Patients with Venom-Induced Anaphylaxis and the Role of Bone Marrow Investigation." *Clin Transl Allergy* 3, no. 1 (2013): 22.
- Gulen, T., H. Hagglund, B. Dahlen and G. Nilsson. "High Prevalence of Anaphylaxis in Patients with Systemic Mastocytosis - a Single-Centre Experience." *Clin Exp Allergy* 44, no. 1 (2014): 121-9.
- Gulen, T., H. Hagglund, S. E. Dahlen, B. Sander, B. Dahlen and G. Nilsson. "Flushing, Fatigue, and Recurrent Anaphylaxis: A Delayed Diagnosis of Mastocytosis." *Lancet* 383, no. 9928 (2014): 1608.
- Haeberli, G., M. Bronnimann, T. Hunziker and U. Muller. "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* 33, no. 9 (2003): 1216-20.

- Hartmann, K. and D. D. Metcalfe. "Pediatric Mastocytosis." *Hematol Oncol Clin North Am* 14, no. 3 (2000): 625-40.
- Helbling, A., T. Hurni, U. R. Mueller and W. J. Pichler. "Incidence of Anaphylaxis with Circulatory Symptoms: A Study over a 3-Year Period Comprising 940,000 Inhabitants of the Swiss Canton Bern." *Clin Exp Allergy* 34, no. 2 (2004): 285-90.
- Hemmer, W. "[Cross-Reactivity to Honeybee and Wasp Venom]." *Hautarzt* 59, no. 3 (2008): 194-9.
- Hoermann, G., K. V. Gleixner, G. E. Dinu, M. Kundi, G. Greiner, F. Wimazal, E. Hadzijusufovic, G. Mitterbauer, C. Mannhalter, P. Valent and W. R. Sperr. "The Kit D816v Allele Burden Predicts Survival in Patients with Mastocytosis and Correlates with the WHO Type of the Disease." *Allergy* 69, no. 6 (2014): 810-3.
- Hoffman, D. R. "Allergens in Hymenoptera Venom Xiii: Isolation and Purification of Protein Components from Three Species of Vespid Venoms." *J Allergy Clin Immunol* 75, no. 5 (1985): 599-605.
- Hoffman, D. R. and R. S. Jacobson. "Allergens in Hymenoptera Venom Xii: How Much Protein Is in a Sting?" *Ann Allergy* 52, no. 4 (1984): 276-8.
- Hollmann, T. J., T. Brenn and J. L. Hornick. "Cd25 Expression on Cutaneous Mast Cells from Adult Patients Presenting with Urticaria Pigmentosa Is Predictive of Systemic Mastocytosis." *Am J Surg Pathol* 32, no. 1 (2008): 139-45.
- Horny, H. P., K. Sotlar and P. Valent. "Mastocytosis: State of the Art." *Pathobiology* 74, no. 2 (2007): 121-32.
- Jager, D. and J. Barth. "Twelve-Hour Ultrarush Immunotherapy in a Patient with Mastocytosis and Hymenoptera Sting Anaphylaxis." *World Allergy Organ J* 2, no. 3 (2009): 37-9.
- Jappe, U., M. Raulf-Heimsoth, M. Hoffmann, G. Burow, C. Hubsch-Muller and A. Enk. "In Vitro Hymenoptera Venom Allergy Diagnosis: Improved by Screening for Cross-Reactive Carbohydrate Determinants and Reciprocal Inhibition." *Allergy* 61, no. 10 (2006): 1220-9.
- King, T. P. "Immunochemical Studies of Stinging Insect Venom Allergens." *Toxicon* 34, no. 11-12 (1996): 1455-8.

- King, T. P., G. Lu, M. Gonzalez, N. Qian and L. Soldatova. "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, no. 3 (1996): 588-600.
- King, T. P., A. K. Sobotka, L. Kochoumian and L. M. Lichtenstein. "Allergens of Honey Bee Venom." *Arch Biochem Biophys* 172, no. 2 (1976): 661-71.
- King, T. P. and M. D. Spangfort. "Structure and Biology of Stinging Insect Venom Allergens." *Int Arch Allergy Immunol* 123, no. 2 (2000): 99-106.
- Kischnick, S., B. Weber, P. Verdino, W. Keller, E. A. Sanders, F. B. Anspach, H. Fiebig, O. Cromwell and R. Suck. "Bacterial Fermentation of Recombinant Major Wasp Allergen Antigen 5 Using Oxygen Limiting Growth Conditions Improves Yield and Quality of Inclusion Bodies." *Protein Expr Purif* 47, no. 2 (2006): 621-8.
- Kochuyt, A. M., E. M. Van Hoeyveld and E. A. Stevens. "Prevalence and Clinical Relevance of Specific Immunoglobulin E to Pollen Caused by Sting- Induced Specific Immunoglobulin E to Cross-Reacting Carbohydrate Determinants in Hymenoptera Venoms." *Clin Exp Allergy* 35, no. 4 (2005): 441-7.
- Kohler, J., et al. (2014). "Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy." *J Allergy Clin Immunol* 133(5): 1383-1389, 1389 e1381-1386.
- Kontou-Fili, K. "The Recent Article on 'Mastocytosis and Insect Venom Allergy: Diagnosis, Safety and Efficacy of Venom Immunotherapy' by Niedoszytko Et Al." *Allergy* 64, no. 11 (2009): 1685.
- Kors, J. W., J. J. van Doormaal and J. G. de Monchy. "Anaphylactoid Shock Following Hymenoptera Sting as a Presenting Symptom of Systemic Mastocytosis." *J Intern Med* 233, no. 3 (1993): 255-8.
- Krishna, M. T., P. W. Ewan, L. Diwakar, S. R. Durham, A. J. Frew, S. C. Leech, S. M. Nasser, Allergy British Society for and Immunology Clinical. "Diagnosis and Management of Hymenoptera Venom Allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (Bsaci) Guidelines." *Clin Exp Allergy* 41, no. 9 (2011): 1201-20.
- Krishna, M. T., S. Fearby, I. Annila and A. Frew. "Hymenoptera Stings and Serum Tryptase." *Lancet* 357, no. 9267 (2001): 1527-8.

- Kucharewicz, I., A. Bodzenta-Lukaszyk, W. Szymanski, B. Mroczko and M. Szmítkowski. "Basal Serum Tryptase Level Correlates with Severity of Hymenoptera Sting and Age." *J Investig Allergol Clin Immunol* 17, no. 2 (2007): 65-9.
- Lennert, K. and M. R. Parwaresch. "Mast Cells and Mast Cell Neoplasia: A Review." *Histopathology* 3, no. 5 (1979): 349-65.
- Longley, B. J., Jr., D. D. Metcalfe, M. Tharp, X. Wang, L. Tyrrell, S. Z. Lu, D. Heitjan and Y. Ma. "Activating and Dominant Inactivating C-Kit Catalytic Domain Mutations in Distinct Clinical Forms of Human Mastocytosis." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, no. 4 (1999): 1609-14.
- Ludolph-Hauser, D., F. Rueff, C. Fries, P. Schopf and B. Przybilla. "Constitutively Raised Serum Concentrations of Mast-Cell Tryptase and Severe Anaphylactic Reactions to Hymenoptera Stings." *Lancet* 357, no. 9253 (2001): 361-2.
- Magliacane, D., R. Parente and M. Triggiani. "Current Concepts on Diagnosis and Treatment of Mastocytosis." *Transl Med UniSa* 8, (2014): 65-74.
- Matysiak, J., J. Matysiak, A. Breborowicz and Z. J. Kokot. "Diagnosis of Hymenoptera Venom Allergy--with Special Emphasis on Honeybee (*Apis Mellifera*) Venom Allergy." *Ann Agric Environ Med* 20, no. 4 (2013): 875-9.
- Metcalfe, D. D. "Classification and Diagnosis of Mastocytosis: Current Status." *J Invest Dermatol* 96, no. 3 (1991): 2S-4S.
- Metcalfe, D. D. "Mast Cells and Mastocytosis." *Blood* 112, no. 4 (2008): 946-56.
- Morgado, J. M., L. Sanchez-Munoz, C. G. Teodosio, M. Jara-Acevedo, I. Alvarez-Twose, A. Matito, E. Fernandez-Nunez, A. Garcia-Montero, A. Orfao and L. Escribano. "Immunophenotyping in Systemic Mastocytosis Diagnosis: 'Cd25 Positive' Alone Is More Informative Than the 'Cd25 and/or Cd2' Who Criterion." *Mod Pathol* 25, no. 4 (2012): 516-21.
- Mueller, H. L. "Diagnosis and Treatment of Insect Sensitivity." *J Asthma Res* 3, no. 4 (1966): 331-3.
- Muller, U., A. Helbling and E. Berchtold. "Immunotherapy with Honeybee Venom and Yellow Jacket Venom Is Different Regarding Efficacy and Safety." *J Allergy Clin Immunol* 89, no. 2 (1992): 529-35.

- Muller, U., A. Helbling, T. Hunziker, B. Wuthrich, A. Pecoud, S. Gilardi, E. Beretta, J. Fasel, W. Messerli and P. Maurer. "Mastocytosis and Atopy: A Study of 33 Patients with Urticaria Pigmentosa." *Allergy* 45, no. 8 (1990): 597-603.
- Muller, U. R. "New Developments in the Diagnosis and Treatment of Hymenoptera Venom Allergy." *Int Arch Allergy Immunol* 124, no. 4 (2001): 447-53.
- Muller, U. R. "Recombinant Hymenoptera Venom Allergens." *Allergy* 57, no. 7 (2002): 570-6.
- Muller, U. R. "Recent Developments and Future Strategies for Immunotherapy of Insect Venom Allergy." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3, no. 4 (2003): 299-303.
- Muller, U. R. and G. Haeberli. "The Problem of Anaphylaxis and Mastocytosis." *Curr Allergy Asthma Rep* 9, no. 1 (2009): 64-70.
- Muller, U. R., W. Horat, B. Wuthrich, M. Conroy and R. E. Reisman. "Anaphylaxis after Hymenoptera Stings in Three Patients with Urticaria Pigmentosa." *J Allergy Clin Immunol* 72, no. 6 (1983): 685-9.
- Muller, U. R., N. Johansen, A. B. Petersen, J. Fromberg-Nielsen and G. Haeberli. "Hymenoptera Venom Allergy: Analysis of Double Positivity to Honey Bee and *Vespa* Venom by Estimation of Ige Antibodies to Species-Specific Major Allergens Api M1 and Ves V5." *Allergy* 64, no. 4 (2009): 543-8.
- Nagata, H., A. S. Worobec, C. K. Oh, B. A. Chowdhury, S. Tannenbaum, Y. Suzuki and D. D. Metcalfe. "Identification of a Point Mutation in the Catalytic Domain of the Protooncogene C-Kit in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients Who Have Mastocytosis with an Associated Hematologic Disorder." *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, no. 23 (1995): 10560-4.
- Neis, M. M. and H. F. Merk. "Value of Component Based Diagnostics in Ige-Mediated Hymenoptera Sting Reactions." *Cutan Ocul Toxicol* 31, no. 2 (2012): 117-23.
- Niedoszytko, M., P. Bonadonna, J. N. Elberink and D. B. Golden. "Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Hymenoptera Venom Allergy in Mastocytosis Patients." *Immunol Allergy Clin North Am* 34, no. 2 (2014): 365-381.
- Niedoszytko, M., J. de Monchy, J. J. van Doormaal, E. Jassem and J. N. Oude Elberink. "Mastocytosis and Insect Venom Allergy: Diagnosis, Safety and Efficacy of Venom Immunotherapy." *Allergy* 64, no. 9 (2009): 1237-45.

- Oude Elberink, J. N., J. G. de Monchy, J. W. Kors, J. J. van Doormaal and A. E. Dubois. "Fatal Anaphylaxis after a Yellow Jacket Sting, Despite Venom Immunotherapy, in Two Patients with Mastocytosis." *J Allergy Clin Immunol* 99, no. 1 Pt 1 (1997): 153-4.
- Potier, A., C. Lavigne, D. Chappard, J. L. Verret, A. Chevailler, B. Nicolie and M. Drouet. "Cutaneous Manifestations in Hymenoptera and Diptera Anaphylaxis: Relationship with Basal Serum Tryptase." *Clin Exp Allergy* 39, no. 5 (2009): 717-25.
- Price, L. A. and M. Safko. "Bee Venom Allergy in a Patient with Urticaria Pigmentosa." *J Allergy Clin Immunol* 79, no. 2 (1987): 407-9.
- Przybilla, B. and F. Rueff. "[Desensitization of Allergy to Hymenoptera Venoms]." *Wien Med Wochenschr* 149, no. 14-15 (1999): 421-8.
- Przybilla, B. and F. Rueff. "Hymenoptera Venom Allergy." *J Dtsch Dermatol Ges* 8, no. 2 (2010): 114-27; quiz 128-30.
- Pumphrey, R. S. "Lessons for Management of Anaphylaxis from a Study of Fatal Reactions." *Clin Exp Allergy* 30, no. 8 (2000): 1144-50.
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R. "Duale Reihe Biochemie". 2012 3. Auflage Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio.
- Ricci, G., M. Capelli, R. Miniero, G. Menna, L. Zannarini, P. Dillon and M. Masi. "A Comparison of Different Allergometric Tests, Skin Prick Test, Pharmacia Unicap and Advia Centaur, for Diagnosis of Allergic Diseases in Children." *Allergy* 58, no. 1 (2003): 38-45.
- Ring, J., H. Behrendt and A. de Weck. "History and Classification of Anaphylaxis." *Chem Immunol Allergy* 95, (2010): 1-11.
- Ring, J. and U. Darsow. "Idiopathic Anaphylaxis." *Curr Allergy Asthma Rep* 2, no. 1 (2002): 40-5.
- Ring, J., M. Grosber, K. Brockow and K. C. Bergmann. "Anaphylaxis." *Chem Immunol Allergy* 100, (2014): 54-61.
- Ring, J. and K. Messmer. "Incidence and Severity of Anaphylactoid Reactions to Colloid Volume Substitutes." *Lancet* 1, no. 8009 (1977): 466-9.

- Rueff, F., S. Dugas-Breit and B. Przybilla. "Stinging Hymenoptera and Mastocytosis." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9, no. 4 (2009): 338-42.
- Rueff, F., M. Placzek and B. Przybilla. "Mastocytosis and Hymenoptera Venom Allergy." *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6, no. 4 (2006): 284-8.
- Rueff, F., B. Przybilla, M. B. Bilo, U. Muller, F. Scheipl, W. Aberer, J. Birnbaum, A. Bodzenta-Lukaszyk, F. Bonifazi, C. Bucher, P. Campi, U. Darsow, C. Egger, G. Haeberli, T. Hawranek, M. Korner, I. Kucharewicz, H. Kuchenhoff, R. Lang, O. Quercia, N. Reider, M. Severino, M. Sticherling, G. J. Sturm and B. Wuthrich. "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, no. 5 (2009): 1047-54.
- Rueff, F., B. Przybilla, U. Muller and H. Mosbech. "The Sting Challenge Test in Hymenoptera Venom Allergy. Position Paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology." *Allergy* 51, no. 4 (1996): 216-25.
- Rueff, F., A. Wenderoth and B. Przybilla. "Patients Still Reacting to a Sting Challenge While Receiving Conventional Hymenoptera Venom Immunotherapy Are Protected by Increased Venom Doses." *J Allergy Clin Immunol* 108, no. 6 (2001): 1027-32.
- Sampson, H. A., A. Munoz-Furlong, S. A. Bock, C. Schmitt, R. Bass, B. A. Chowdhury, W. W. Decker, T. J. Furlong, S. J. Galli, D. B. Golden, R. S. Gruchalla, A. D. Harlor, Jr., D. L. Hepner, M. Howarth, A. P. Kaplan, J. H. Levy, L. M. Lewis, P. L. Lieberman, D. D. Metcalfe, R. Murphy, S. M. Pollart, R. S. Pumphrey, L. J. Rosenwasser, F. E. Simons, J. P. Wood and C. A. Camargo, Jr. "Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report." *J Allergy Clin Immunol* 115, no. 3 (2005): 584-91.
- Schmid-Grendelmeier, P. and R. Crameri. "Recombinant Allergens for Skin Testing." *Int Arch Allergy Immunol* 125, no. 2 (2001): 96-111.
- Schwartz, L. B., D. D. Metcalfe, J. S. Miller, H. Earl and T. Sullivan. "Tryptase Levels as an Indicator of Mast-Cell Activation in Systemic Anaphylaxis and Mastocytosis." *N Engl J Med* 316, no. 26 (1987): 1622-6.
- Seismann, H., S. Blank, I. Braren, K. Greunke, L. Cifuentes, T. Grunwald, R. Bredehorst, M. Ollert and E. Spillner. "Dissecting Cross-Reactivity in Hymenoptera Venom Allergy by Circumvention of Alpha-1,3-Core Fucosylation." *Mol Immunol* 47, no. 4 (2010): 799-808.

- Seismann, H., S. Blank, L. Cifuentes, I. Braren, R. Bredehorst, T. Grunwald, M. Ollert and E. Spillner. "Recombinant Phospholipase A1 (Ves V 1) from Yellow Jacket Venom for Improved Diagnosis of Hymenoptera Venom Hypersensitivity." *Clin Mol Allergy* 8, (2010): 7.
- Shin, Y. S., J. N. Liu, G. Y. Hur, E. K. Hwang, Y. H. Nam, H. J. Jin, S. M. Lee, Y. M. Ye, D. H. Nahm and H. S. Park. "Clinical Features and the Diagnostic Value of Component Allergen-Specific Ige in Hymenoptera Venom Allergy." *Allergy Asthma Immunol Res* 4, no. 5 (2012): 284-9.
- Simons, F. E. "Anaphylaxis." *J Allergy Clin Immunol* 125, no. 2 Suppl 2 (2010): S161-81.
- Simons, F. E., L. R. Arduzzo, M. B. Bilo, Y. M. El-Gamal, D. K. Ledford, J. Ring, M. Sanchez-Borges, G. E. Senna, A. Sheikh, B. Y. Thong and Organization World Allergy. "World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: Summary." *J Allergy Clin Immunol* 127, no. 3 (2011): 587-93 e1-22.
- Soter, N. A. "Mastocytosis and the Skin." *Hematol Oncol Clin North Am* 14, no. 3 (2000): 537-55, vi.
- Sotlar, K., H. P. Horny, I. Simonitsch, M. Krokowski, K. J. Aichberger, M. Mayerhofer, D. Printz, G. Fritsch and P. Valent. "Cd25 Indicates the Neoplastic Phenotype of Mast Cells: A Novel Immunohistochemical Marker for the Diagnosis of Systemic Mastocytosis (Sm) in Routinely Processed Bone Marrow Biopsy Specimens." *Am J Surg Pathol* 28, no. 10 (2004): 1319-25.
- Sperr, W. R., S. Walchshofer, H. P. Horny, M. Fodinger, I. Simonitsch, R. Fritsche-Polanz, I. Schwarzinger, E. Tschachler, C. Sillaber, W. Hagen, K. Geissler, A. Chott, K. Lechner and P. Valent. "Systemic Mastocytosis Associated with Acute Myeloid Leukaemia: Report of Two Cases and Detection of the C-Kit Mutation Asp-816 to Val." *Br J Haematol* 103, no. 3 (1998): 740-9.
- Stobiecki, M., W. Dyga and E. Czarnobilska. "[Hymenoptera Venom Allergy. Analysis of Double Sensitization to Wasp and Bee Venom in Own Material--Diagnosis and Classification for Immunotherapy]." *Przegl Lek* 70, no. 12 (2013): 1033-7.
- Suck, R., B. Weber, H. Kahlert, S. Hagen, O. Cromwell and H. Fiebig. "Purification and Immunobiochemical Characterization of Folding Variants of the Recombinant Major Wasp Allergen Ves V 5 (Antigen 5)." *Int Arch Allergy Immunol* 121, no. 4 (2000): 284-91.
- Szecs, P. B. and S. Stender. "Comparison of Immunoglobulin E Measurements on Immulite and Immunocap in Samples Consisting of Allergen-Specific Mouse-

- Human Chimeric Monoclonal Antibodies Towards Allergen Extracts and Four Recombinant Allergens." *Int Arch Allergy Immunol* 162, no. 2 (2013): 131-4.
- Topar, G., C. Staudacher, F. Geisen, C. Gabl, F. Fend, M. Herold, R. Greil, P. Fritsch and N. Sepp. "Urticaria Pigmentosa: A Clinical, Hematopathologic, and Serologic Study of 30 Adults." *Am J Clin Pathol* 109, no. 3 (1998): 279-85.
- Valent, P. "Biology, Classification and Treatment of Human Mastocytosis." *Wien Klin Wochenschr* 108, no. 13 (1996): 385-97.
- Valent, P. "Mastocytosis: A Paradigmatic Example of a Rare Disease with Complex Biology and Pathology." *Am J Cancer Res* 3, no. 2 (2013): 159-72.
- Valent, P. "Risk Factors and Management of Severe Life-Threatening Anaphylaxis in Patients with Clonal Mast Cell Disorders." *Clin Exp Allergy*, (2014).
- Valent, P., E. Aberer, C. Beham-Schmid, C. Feller, W. Fuchs, K. V. Gleixner, R. Greul, E. Hadzijusufovic, G. Hoermann, W. R. Sperr, F. Wimazal, S. Wohrl, B. Zahel and H. Pehamberger. "Guidelines and Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Systemic Mastocytosis: A Proposal of the Austrian Competence Network (Aucnm)." *Am J Blood Res* 3, no. 2 (2013): 174-80.
- Valent, P., C. Akin, M. Arock, K. Brockow, J. H. Butterfield, M. C. Carter, M. Castells, L. Escribano, K. Hartmann, P. Lieberman, B. Nedoszytko, A. Orfao, L. B. Schwartz, K. Sotlar, W. R. Sperr, M. Triggiani, R. Valenta, H. P. Horny and D. D. Metcalfe. "Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal." *Int Arch Allergy Immunol* 157, no. 3 (2012): 215-25.
- Valent, P., C. Akin, L. Escribano, M. Fodinger, K. Hartmann, K. Brockow, M. Castells, W. R. Sperr, H. C. Kluin-Nelemans, N. A. Hamdy, O. Lortholary, J. Robyn, J. van Doormaal, K. Sotlar, A. W. Hauswirth, M. Arock, O. Hermine, A. Hellmann, M. Triggiani, M. Nedoszytko, L. B. Schwartz, A. Orfao, H. P. Horny and D. D. Metcalfe. "Standards and Standardization in Mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria." *Eur J Clin Invest* 37, no. 6 (2007): 435-53.
- Valent, P., C. Akin, W. R. Sperr, H. P. Horny, M. Arock, K. Lechner, J. M. Bennett and D. D. Metcalfe. "Diagnosis and Treatment of Systemic Mastocytosis: State of the Art." *Br J Haematol* 122, no. 5 (2003): 695-717.
- Valent, P., C. Akin, W. R. Sperr, H. P. Horny and D. D. Metcalfe. "Smouldering Mastocytosis: A Novel Subtype of Systemic Mastocytosis with Slow Progression." *Int Arch Allergy Immunol* 127, no. 2 (2002): 137-9.

- Valent, P., L. Escribano, S. Broesby-Olsen, K. Hartmann, C. Grattan, K. Brockow, M. Nedoszytko, B. Nedoszytko, J. N. Oude Elberink, T. Kristensen, J. H. Butterfield, M. Triggiani, I. Alvarez-Twose, A. Reiter, W. R. Sperr, K. Sotlar, S. Yavuz, H. C. Kluin-Nelemans, O. Hermine, D. Radia, J. J. van Doormaal, J. Gotlib, A. Orfao, F. Siebenhaar, L. B. Schwartz, M. Castells, M. Maurer, H. P. Horny, C. Akin, D. D. Metcalfe and M. Arock. "Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mastocytosis: A Proposal of the European Competence Network on Mastocytosis." *Allergy*, (2014).
- Valent, P., H. P. Horny, L. Escribano, B. J. Longley, C. Y. Li, L. B. Schwartz, G. Marone, R. Nunez, C. Akin, K. Sotlar, W. R. Sperr, K. Wolff, R. D. Brunning, R. M. Parwaresch, K. F. Austen, K. Lennert, D. D. Metcalfe, J. W. Vardiman and J. M. Bennett. "Diagnostic Criteria and Classification of Mastocytosis: A Consensus Proposal." *Leuk Res* 25, no. 7 (2001): 603-25.
- Valent, P., W. R. Sperr and C. Akin. "How I Treat Patients with Advanced Systemic Mastocytosis." *Blood* 116, no. 26 (2010): 5812-7.
- Valent, P., W. R. Sperr, L. B. Schwartz and H. P. Horny. "Diagnosis and Classification of Mast Cell Proliferative Disorders: Delineation from Immunologic Diseases and Non-Mast Cell Hematopoietic Neoplasms." *J Allergy Clin Immunol* 114, no. 1 (2004): 3-11; quiz 12.
- Valenta, R. and D. Kraft. "From Allergen Structure to New Forms of Allergen-Specific Immunotherapy." *Curr Opin Immunol* 14, no. 6 (2002): 718-27.
- van Anrooij, B., E. van der Veer, J. G. de Monchy, S. van der Heide, J. C. Kluin-Nelemans, P. C. van Voorst Vader, J. J. van Doormaal and J. N. Oude Elberink. "Higher Mast Cell Load Decreases the Risk of Hymenoptera Venom-Induced Anaphylaxis in Patients with Mastocytosis." *J Allergy Clin Immunol* 132, no. 1 (2013): 125-30.
- Verzija, A., R. Heide, A. P. Oranje and R. H. van Schaik. "C-Kit Asp-816-Val Mutation Analysis in Patients with Mastocytosis." *Dermatology* 214, no. 1 (2007): 15-20.
- Villalta, D., M. Da Re, M. Conte, P. Martelli, C. G. Uasuf, M. Barrale, S. M. Chiusa and I. Brusca. "Allergen Component Specific Ige Measurement with the Immulite 2000 System: Diagnostic Accuracy and Intermethod Comparison." *J Clin Lab Anal*, (2014).
- Wagner, N., D. Fritze, B. Przybilla, M. Hagedorn and F. Rueff. "Fatal Anaphylactic Sting Reaction in a Patient with Mastocytosis." *Int Arch Allergy Immunol* 146, no. 2 (2008): 162-3.

- Webb, T. A., C. Y. Li and L. T. Yam. "Systemic Mast Cell Disease: A Clinical and Hematopathologic Study of 26 Cases." *Cancer* 49, no. 5 (1982): 927-38.
- Wein, M. "Sting Anaphylaxis and Urticaria Pigmentosa." *J Allergy Clin Immunol* 101, no. 3 (1998): 432.
- Winbery, S. L. and P. L. Lieberman. "Histamine and Antihistamines in Anaphylaxis." *Clin Allergy Immunol* 17, (2002): 287-317.
- Wolff, K., M. Komar and P. Petzelbauer. "Clinical and Histopathological Aspects of Cutaneous Mastocytosis." *Leuk Res* 25, no. 7 (2001): 519-28.
- Yanagihori, H., N. Oyama, K. Nakamura and F. Kaneko. "C-Kit Mutations in Patients with Childhood-Onset Mastocytosis and Genotype-Phenotype Correlation." *J Mol Diagn* 7, no. 2 (2005): 252-7.

Appendices

I. Mastozytosesprechstunde-Aufnahmebogen

Mastozytosesprechstunde- Aufnahmebogen

Patient: _____
 Geburtsdatum: □□.□□.□□□□ Alter: ____
 Geschlecht: männlich weiblich

Vorstellungsdatum: _____._____._____
 Telefonnummer: _____
 e-mail: _____
 Codenummer Patient: _____

Zeichen und Symptome	J	F	Klassifikation
Kutane Manifestationen			Knochenmark: Normal <input type="checkbox"/>
Urticaria pigmentosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fokal <input type="checkbox"/>
TEMP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diffus/ Hyperplastisch <input type="checkbox"/>
Pruritus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tryptase: _____ ng/ml
Blasenbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MIAA (Urin): _____ ng/ml
Rosacea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Klassifikation: _____
Andere _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mastzell-Mediator-Release-Syndrom			Provokationsfaktoren
Episodisches Flushing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hautaufschwellung/Juckreiz durch
Abdominale Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mechanisch /Reiben <input type="checkbox"/>
Gastrointestinale Beschwerden (Durchfall)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hitze/Wärme <input type="checkbox"/>
Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kälte <input type="checkbox"/>
Peptisches Ulkus, Refluxösophagitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Körperl. Anstrengung <input type="checkbox"/>
Rhinitis, Atemnot, Giemen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stress <input type="checkbox"/>
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Alkohol <input type="checkbox"/>
Herzpochen / Tachykardie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Andere:-----
Episodische Hypotonie/ Kreislaufstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-----
Schwächegefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Auch ohne bekannten Auslöser <input type="checkbox"/>
Anaphylaxie oder Kollaps, Syncope (extra Zettel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flush <input type="checkbox"/>
Atopie, Allergie (auch FA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Auslöser:-----
Psychologische Beschwerden (Konzentrationsverlust (Gedächtnisverlust, Persönlichkeitsveränderung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-----
			Auch ohne bekannten Auslöser <input type="checkbox"/>
Organinfiltration in vorgehenden Untersuchungen			Unverträglichkeit von Nahrungsmitteln <input type="checkbox"/>
Hepatomegalie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Reaktion:-----
Splenomegalie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-----
Lymphadenopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Auslösende Nahrungsmittel:-----
Muskuloskeletale Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-----
Arthralgien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Auch ohne diese Auslöser <input type="checkbox"/>
Blutveränderungen (Unterlagen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Keine Reaktion (vertragen seit Diagnosestellung) <input type="checkbox"/>
Laboratorveränderungen (Unterlagen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bienen-/Wespenstich (ggf. Med: _____) <input type="checkbox"/>
			Aspirin/ASS (ggf. Med: _____) <input type="checkbox"/>
Konstitutionelle Symptome			Andere Schmerzmittel(welche, Med: _____) <input type="checkbox"/>
Abgeschlagenheit, Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Allgemeinnarkosen (ggf. Prämed: _____) <input type="checkbox"/>
Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RKM (ggf. Prämed: _____) <input type="checkbox"/>
Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Alkohol <input type="checkbox"/>
Andere Symptome _____			
Andere Erkrankungen _____			Kardinalsymptome

Beginn und Verlauf			Akute Medikation
Beginn der Symptome _____			_____
Diagnosestellung _____			_____
Dauer der Symptome _____			_____
Haut wird in letzten Jahr besser <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/>			_____
Andere Symptome besser <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/>			_____

Dr. med. Knut Brockow

II. Mastozytosesprechstunde-Scorup

Kurzbeschreibung Hautveränderungen:

SCORUP

Anteil befallener Haut (%) _____, >10% Befall _____

Darier-Zeichen positiv negativ , wo? _____

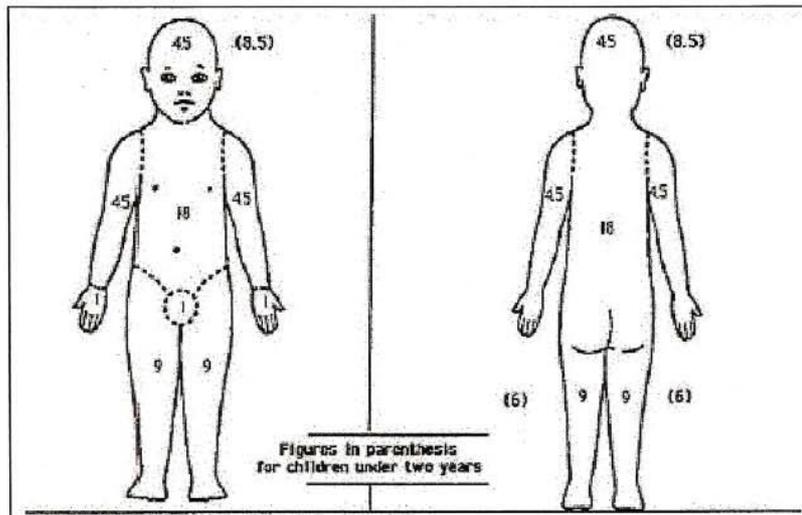
Regionen: _____
 Anzahl der Hautläsionen (bei < 100): _____
 Verteilungsmuster (falls nicht disseminiert): _____

Dichte der Läsionen (handgroßes Areal):
 In dichtestem Areal _____% der Haut befallen
 In „typischem“ Areal _____% der Haut befallen

Farbe der Hautläsionen Telang.-depigmentiert <input type="checkbox"/> Rotbraun <input type="checkbox"/> _perpigmentiert <input type="checkbox"/> Gelblich <input type="checkbox"/> Lupoides Infiltrat (0-III) <input type="checkbox"/>	Morphologie Makula <input type="checkbox"/> Papula (≤5mm) <input type="checkbox"/> Nodulus (5-20mm) <input type="checkbox"/> Plaque (≤20mm) <input type="checkbox"/> Tumor <input type="checkbox"/>	Größe der Läsionen Mittlerer Durchmesser: _____mm Maximaler Durchmesser: _____mm	Konfluenz einzelner Läsionen Diffus <input type="checkbox"/> Meistens konfluierend <input type="checkbox"/> Konfluierend wie einzeln <input type="checkbox"/> Meistens einzeln <input type="checkbox"/> Nur einzeln <input type="checkbox"/>
--	---	---	--

Mittlere Stärke der Läsionen
 Infiltriert
 Starkes Erythem/Hyperpigmentierung
 Mittleres Erythem/Hyperpigmentierung
 Schwaches Erythem/Hyperpigmentierung

Foto durchgeführt
 Biopsie durchgeführt
 (Kontaktadresse: _____)



III. Anaphylaxie-Sprechstunde – Fragebogen

Allergieabteilung der Dermatologischen Klinik und Poliklinik am Biederstein
 der Technischen Universität München
 (Direktor: Univ.Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring)
 Biedersteiner Str. 29, D-80802 München

Fragebogen zu anaphylaktischen Reaktionen

Name: _____ Datum: _____
 Vorname: _____ weibl. , männl. Weitere Testung: _____
 Geb.-Datum: _____ Testarzt: _____
 Diagnose: _____ Station/Poliklinik: _____

	1. Reaktion	2. Reaktion	3. Reaktion
Datum der Reaktion: (Monat/Jahr)			
Mögliche Auslöser: Nahrungsmittel			
Medikamente: (Name, Inhaltsstoffe, Anwendungsart, weshalb)			
Insektenstich: (Insekt, Lokalisation)			
nicht sicher			
Andere Auslöser			
Wie viele Minuten nach dem Auslöser kam es zu allge- meinen Beschwerden			

Symptomatik (bitte durch Zahlen Ablauf angeben)	1. Reaktion	2. Reaktion	3. Reaktion
Juckreiz palmar/plantar			
Juckreiz genital			
Juckreiz am ganzen Körper			
Hitzgefühl			
Aufschwellung Hautläsionen			
Flushing			
Gesichtsschwellung			
Rhinitis			
Konjunktivitis			
Kloß-/Engegefühl im Hals			
Hustenreiz			
Atemnot			
Bauchschmerzen			
Übelkeit			
Erbrechen			
Durchfall			
Schwindel			
Herzklopfen/schneller Herzschlag			
Kreislaufstörung/Blutdruckabfall			
Schwächegefühl			
Angst			
Kopfschmerzen			
Bewusstlosigkeit (Dauer?)			
Sonstiges			

Schwerste Reaktion:			
	selbst	Arzt	Krankenhaus
Sofortbehandlung	1. Reaktion		
Medikation	2. Reaktion		
	3. Reaktion		

Hatten Sie nach der letzten Allgemeinreaktion nochmals Kontakt zum möglichen Auslöser? ja nein

Reaktion?

Sind Ihnen aus Ihrer Familie ähnliche Reaktionen bekannt?

Leiden Sie oder jemand aus Ihrer Familie an einer der folgenden Erkrankungen?

Sie: Heuschnupfen: Asthma: atopisches Ekzem: andere Allergien:

Familie: Heuschnupfen: Asthma: atopisches Ekzem: andere Allergien:

Nennen Sie Erkrankungen, die bei Ihnen festgestellt worden sind (Schilddrüse, Diabetes mellitus, Hypotonie, Hypertonie, etc.)?

Nehmen Sie Medikamente ein?

β-Blocker?

PC-Holmann
03.12.03

IV. Stammblatt der Hauptgruppe

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein, Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
D-80802 München

Stammblatt für Patienten mit Mastozytose/Hymenopterasensibilisierung

(Patientenaufkleber) Datum: _____

Name: _____
Vorname: _____
Geburtsdatum: _____
Nationalität: _____
Geschlecht: m w
Diagnose: _____

Mastozytose: ja nein
wenn ja, seit wann: _____
welche Form: Mastozytose
MMAS
Tryptaseerhöhung (>11,4ng/ml): ja nein
Symptome: ja nein
unbemerkt: ja nein
Knochenmarksuntersuchung: ja nein
wenn ja, Mastzellinfiltrat: ja nein
CD25-Expression: ja nein
D816V-Mutation: ja nein

1

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein, Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
D-80802 München

Atypische Morphologie der Mastzellen: ja nein

Hautveränderungen: ja nein

wenn ja, welche _____

Insektengiftallergie: ja nein

wenn ja, welche Wespe

Biene

Sonstiges

Anzahl Stiche: _____

Schweregrad Symptome: I (Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem)

II (Juckreiz, Urtikaria, Flush, Tachykardie, Hypotonie, Krämpfe, Nausea, Heiserkeit, Rhinorrhoe, Dispnoe, Arrhythmie)

III (Juckreiz, Urtikaria, Flush, Erbrechen, Defäkation, Bronchospasmus, Larynxödem, Zyanose, Schock)

IV (Juckreiz, Urtikaria, Flush, Erbrechen, Defäkation, Atemstillstand, Kreislaufstillstand)

Anaphylaxie: ja nein

nach NIH-Kriterien ja nein

Symptome: Rhinitis

Konjunktivitis

Hitzegefühl

Juckreiz

Atemnot

Hautausschlag

Kreislaufstörung

Bewusstlosigkeit

Durchfall

Übelkeit

Erbrechen

Kopfschmerzen

Schwindel

Hustenreiz

Engegefühl im Hals

Gesichtsschwellung

Sonstiges: _____

Sensibilisierung: ja nein

Immuntherapie: ja nein

wenn ja, seit wann: _____

Dosis (in µg) _____

Symptomlinderung ja nein

Nebenwirkungen: ja nein

wenn ja, welche Juckreiz

Urtikaria

Atemnot

Durchfall

Schweregrad bei erneutem Stich:

I

II

III

IV

Tests in Vergangenheit ja nein

wenn ja, Biopsie

Hauttest

Bluttest

Medikamente: ja nein

wenn ja, welche: _____

Andere Allergien: ja nein

wenn ja, welche: _____

Laborwerte

Gesamt IgE (>100 U/ml) ja nein

Angabe des Wertes: _____

Tryptasewert (in ng/ml) _____

Spezifisches IgE (in kU/L): Api m1 _____

Api m2 _____

Api m3 _____

Api m4 _____

Api m5 _____

Api m10 _____

Ves v1 _____

Ves v2 _____

Ves v3 _____

Ves v5 _____

Bienengiftextrakt (in kU/L) _____

Wespengiftextrakt (in kU/L) _____

Anderes Extrakt (in kU/L) _____

Basophilenaktivierungstest (in %) Wespe _____

Biene _____

FlowCAST (in %) Wespe _____

Biene _____

V. Stammblatt der Kontrollgruppe

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

am Biederstein, Technische Universität München

Biedersteiner Str. 29

D-80802 München

Stammblatt für Patienten der Kontrollgruppe

(Patientenaufkleber)

Datum: _____

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Nationalität: _____

Geschlecht: m w

Diagnose: _____

Insektengiftallergie: ja nein nicht bekannt

wenn ja, welche Wespe

Biene

Sonstiges

Sensibilisierung: ja nein

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein, Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
D-80802 München

Hyperreaktivität: ja nein

Anaphylaxie: ja nein

nach NIH-Kriterien ja nein

Immuntherapie: ja nein

wenn ja, seit wann: _____

Symptomlinderung ja nein nicht bekannt

Nebenwirkungen: ja nein

wenn ja, welche Juckreiz

Urtikaria

Atemnot

Durchfall

Anzahl Stiche: _____

Schweregrad Symptome: I (Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem)

II (Juckreiz, Urtikaria, Flush, Tachykardie, Hypotonie,
Krämpfe, Nausea, Heiserkeit, Rhinorrhoe, Dispnoe,
Arrhythmie)

III (Juckreiz, Urtikaria, Flush, Erbrechen, Defäkation,
Bronchospasmus, Larynxödem, Zyanose, Schock)

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein, Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
D-80802 München

IV (Juckreiz, Urtikaria, Flush, Erbrechen, Defäkation,
Atemstillstand, Kreislaufstillstand)

Tests in Vergangenheit ja nein

wenn ja, Biopsie

Hauttest

Bluttest

Medikamente: ja nein

wenn ja, welche: _____

Allergien: ja nein

wenn ja, welche: _____

Mastozytose: ja nein nicht bekannt

wenn ja, seit wann: _____

welche Form: Mastozytose

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein, Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
D-80802 München

MMAS

Tryptaseerhöhung (>11,4ng/ml): ja nein

Laborwerte

Gesamt IgE (>100 U/ml) ja nein

Angabe des Wertes: _____

Tryptasewert (in ng/ml) _____

Spezifisches IgE (in kU/L): Api m1 _____

Api m2 _____

Api m3 _____

Api m4 _____

Api m5 _____

Api m10 _____

Ves v1 _____

Ves v2 _____

Ves v3 _____

Ves v5 _____

Bienengiftextrakt _____

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein, Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
D-80802 München

Wespengiftextrakt _____

Anderes Extrakt _____

VI. Patienten mit einer Hymenopterengiftsensibilisierung und Mastozytose und/oder einer Tryptaseerhöhung (Hauptgruppe)

Patient Nr.	Reaktionsgrad	Hauttest (i.c.) WG	Hauttest (i.c.) BG	sIgE WG [kU _A /L]	sIgE BG [kU _A /L]	sIgE Api m 1 [kU _A /L]	sIgE Api m 2 [kU _A /L]	sIgE Api m 3 [kU _A /L]	sIgE Api m 4 [kU _A /L]	sIgE Api m 10 [kU _A /L]	sIgE Ves v 1 [kU _A /L]	sIgE Ves v 5 [kU _A /L]	Serum tryptase [ng/mL]	Mastozytose
Patienten mit einer Monosensibilisierung auf Wespengiftextrakt														
1	II	n.d.	n.d.	1.290	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.860	2.970	13.7	-
2	IV	0.0001	neg.	1.060	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.199	1.340	14.8	-
3	III	n.d.	n.d.	0.417	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.601	0.267	22.2	CM
4	II	0.01	neg.	12.900	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	65.400	20.4	SM
5	I	n.d.	n.d.	3.250	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	2.320	6.470	17.9	SM
6	II	0.001	neg.	2.660	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1.800	5.000	21.0	-
7	II	n.d.	n.d.	1.830	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.668	12.100	18.6	CM
8	III	0.0001	neg.	92.800	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	69.500	60.200	28.7	-
9	III	n.d.	n.d.	0.372	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.189	1.070	73.8	SM
10	n.d.	n.d.	n.d.	10.800	<0.1	<0.1	0.177	<0.1	<0.1	<0.1	26.300	1.520	4.8	CM
11	II	n.d.	n.d.	1.340	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1.640	0.921	13.5	-
12	IV	0.1	neg.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.266	27.4	SM

13	III	0.01	neg.	1.330	<0.1	<0.1	0.152	<0.1	<0.1	<0.1	0.625	4.170	42.4	SM
14	I	n.d.	n.d.	0.363	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.565	2.240	61.3	SM
15	n.d.	n.d.	n.d.	3.340	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.170	9.550	14.3	-
16	III	neg.	neg.	1.670	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	5.230	11.6	-
17	III	0.1	neg.	2.580	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	6.170	4.840	13.0	-
18	III	n.d.	n.d.	2.690	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	6.210	5.700	18.9	SM
19	III	n.d.	n.d.	1.510	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.559	4.600	177.0	SM
20	II	n.d.	n.d.	0.357	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.128	0.792	11.7	-
21	n.d.	n.d.	n.d.	0.153	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.364	<0.1	52.1	SM
22	III	n.d.	n.d.	1.640	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1.750	3.240	24.2	CM
23	I	0.1	neg.	0.403	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.566	0.632	11.7	-
24	II	n.d.	n.d.	1.420	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1.330	1.570	13.1	-
25	III	neg.	neg.	0.254	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.285	0.605	11.7	SM
26	II	0.001	neg.	9.220	<0.1	<0.1	<0.1	0.441	<0.1	0.183	15.500	0.296	50.4	SM
27	III	n.d.	n.d.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.115	0.139	149.0	SM
28	III	neg.	neg.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.259	81.0	CM
29	II	neg.	neg.	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.266	11.6	-
Patienten mit einer Doppelsensibilisierung auf Bienen- und Wespengiftextrakt														

30	III	n.d.	n.d.	28.200	1.520	<0.1	<0.1	0.872	<0.1	<0.1	29.300	32.900	14.0	-
31	IV	0.01	neg.	1.950	0.372	0.230	0.667	<0.1	<0.1	<0.1	5.070	1.470	13.2	SM
32	II	0.001	neg.	>100	0.177	0.116	0.262	0.155	0.120	1.370	0.730	>100	7.3	CM
33	III	0.01	0.01	0.664	2.200	1.880	0.799	1.040	<0.1	0.816	<0.1	2.390	23.3	-
34	III	n.d.	n.d.	0.919	4.680	1.360	5.620	<0.1	0.698	0.773	0.291	3.050	11.8	-
35	III	0.01	0.01	2.580	26.800	1.390	0.964	1.600	<0.1	3.390	0.190	2.580	13.6	-
36	II	0.1	0.1	3.100	0.504	0.743	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	3.740	5.640	25.9	-
37	IV	0.0001	0.1	3.030	4.030	0.207	11.900	0.138	<0.1	2.840	<0.1	22.100	29.7	SM
38	III	0.01	0.1	0.615	1.090	<0.1	1.010	0.341	<0.1	6.990	<0.1	9.870	14.9	-
39	II	0.01	neg.	0.819	0.290	<0.1	<0.1	0.126	<0.1	<0.1	2.990	6.310	17.4	-
40	IV	neg.	neg.	0.485	1.250	0.652	<0.1	0.246	<0.1	<0.1	<0.1	5.960	128.0	SM
41	III	n.d.	n.d.	48.200	5.760	1.050	0.190	<0.1	<0.1	<0.1	>100	16.900	27.5	MMAS
42	IV	0.01	0.1	0.435	0.369	0.202	0.391	0.238	<0.1	0.936	0.365	4.750	12.6	-
43	IV	0.01	0.01	1.430	1.010	<0.1	<0.1	0.110	<0.1	<0.1	1.130	3.630	12.7	-
44	III	0.01	neg.	8.010	0.245	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	6.550	17.800	12.6	-
45	II	0.001	0.1	0.861	<0.1	<0.1	0.181	<0.1	<0.1	<0.1	2.570	8.300	16.1	SM
46	IV	0.01	0.1	0.775	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.196	2.160	11.5	-
47	III	0.1	neg.	93.300	2.070	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.199	72.800	>100	14.9	-

48 ¹	II	0.0001	neg.	4.770	0.193	<0.1	<0.1	0.742	<0.1	<0.1	9.360	33.500	13.8	-
49 ²	II	n.d.	n.d.	1.100	<0.1	<0.1	<0.1	1.280	<0.1	1.140	1.990	1.530	18.9	CM
Patienten mit einer Monosensibilisierung auf Bienengiftextrakt														
50	n.d.	n.d.	n.d.	<0.1	0.157	<0.1	0.666	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	25.0	SM
51	II	neg.	0.01	<0.1	76.400	54.700	<0.1	35.400	41.40	0.545	<0.1	<0.1	17.2	-
52	IV	n.d.	n.d.	<0.1	2.730	1.670	0.195	0.634	<0.1	0.496	<0.1	<0.1	38.8	CM
53	II	n.d.	n.d.	<0.1	0.690	0.275	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	140.0	CM

CM, Kutane Mastozytose; SM, Systemische Mastozytose; MMAS, Monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom; n.d., nicht durchgeführt

¹Dieser Patient zeigte in 2008 eine Klasse 3-Reaktion und in 2010 eine Klasse 1-Reaktion auf BG. 2008 wurde eine Bienengiftallergie diagnostiziert.

²In einer früheren Messung mit UniCAP250 zeigte der Patient eine Klasse 1-Reaktivität auf Bienen- und Wespengift auf.

VII. Patienten mit einer Hymenopterengiftsensibilisierung ohne Mastozytose und/oder eine Tryptaseerhöhung (Kontrollgruppe)

Patient Nr.	Reaktionsgrad	Hauttest (i.c.) WG	Hauttest (i.c.) BG	sIgE WG [kU _A /L]	sIgE BG [kU _A /L]	sIgE Api m 1 [kU _A /L]	sIgE Api m 2 [kU _A /L]	sIgE Api m 3 [kU _A /L]	sIgE Api m 4 [kU _A /L]	sIgE Api m 10 [kU _A /L]	sIgE Ves v 1 [kU _A /L]	sIgE Ves v 5 [kU _A /L]	Serum tryptase [ng/mL]	Mastozytose	
Patienten mit Monosensibilisierung auf Wespengiftextrakt															
54	I	0.01	neg.	2.770	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	12.900	5.8	-
55	III	0.01	neg.	0.274	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	2.550	4.8	-
56	II	0.0001	neg.	3.160	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.128	2.690	3.190	2.3	-	
57	III	0.1	neg.	1.620	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1.360	3.290	4.9	-	
58	I	0.0001	neg.	>100	<0.1	<0.1	<0.1	0.136	<0.1	<0.1	>100	0.559	3.9	-	
59	III	0.01	neg.	3.310	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	7.160	1.950	5.1	-	
60	III	n.d.	n.d.	30.100	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	41.200	<0.1	7.5	-	
61	IV	0.1	neg.	12.900	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	5.400	71.700	9.4	-	
62	III	0.001	neg.	0.268	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	2.870	5.040	5.4	-	
Patienten mit Doppelsensibilisierung auf Wespen- und Bienengiftsensibilisierung															
63	III	0.001	neg.	17.500	1.020	0.164	3.030	<0.1	<0.1	<0.1	1.340	>100	6.3	-	
64	IV	0.0001	neg.	>100	7.850	0.746	0.427	0.175	<0.1	0.331	>100	24.300	5.8	-	

65 ³	I	0.001	neg	0.449	0.188	<0.1	<0.1	0.331	<0.1	1.740	<0.1	17.600	6.9	-
66	II	neg.	0.1	2.220	5.520	0.554	42.900	0.375	<0.1	0.592	2.310	2.950	4.3	-
67	III	n.d.	n.d.	0.416	9.650	6.340	2.680	0.219	<0.1	1.350	<0.1	0.731	3.9	-
68	II	neg.	n.d.	0.220	24.400	24.200	<0.1	11.800	0.224	4.250	0.246	0.137	5.3	-
69 ⁴	III	0.1	neg.	0.476	0.246	0.145	0.383	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	2.710	3.6	-
70	I	0.01	0.01	2.810	3.870	1.240	2.540	0.824	0.744	15.000	0.984	36.400	5.3	-
71 ⁵	I	0.0001	0.1	0.609	0.176	<0.1	0.214	<0.1	<0.1	1.280	<0.1	2.120	1.5	-
72	III	0.01	0.1	5.970	0.904	0.205	<0.1	<0.1	<0.1	0.535	9.310	6.590	5.3	-
73	III	n.d.	n.d.	3.830	1.910	<0.1	7.120	<0.1	<0.1	<0.1	26.800	3.050	4.6	-
74	III	0.01	0.1	3.180	13.200	0.135	0.702	<0.1	<0.1	0.413	0.478	60.400	10.3	-
75	II	0.0001	neg.	>100	0.568	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	>100	>100	1.9	-
76	II	0.01	0.1	4.960	0.150	0.176	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	30.200	<0.1	4.3	-
77	III	n.d.	n.d.	5.700	0.150	<0.1	0.602	<0.1	<0.1	<0.1	1.140	20.000	6.7	-
78 ⁶	III	n.d.	n.d.	4.340	0.212	<0.1	0.110	<0.1	<0.1	<0.1	4.460	6.160	8.4	-
79	I	0.01	0.001	16.000	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	>100	7.6	-

³ Dieser Patient wurde von einem unbekanntem Insekt gestochen. Während des Hauttests kam es zu einem Erythem.

⁴ Eine Grad III-Reaktion auf einen Wespenstich zeigte dieser Patient eine Grad I-Reaktion auf einen Bienenstich

⁵ In 2010 zeigte dieser Patient eine Klasse 2-Reaktion auf Bienengiftextrakt

⁶ Dieser Patient zeigte in 2010 eine Klasse 1-Reaktion auf Bienengiftextrakt; bei zwei Stichen handelte es sich um Wespenstiche und bei zwei Stichen ist das ursächliche Insekt unbekannt.

Spezifische IgE-Level zwischen 0,1 und 0,35kU/L werden in grün angegeben, über 0,35kU/L in rot.

Danksagung

Prof. Dr. med. Tilo Biedermann und dessen Vorgänger Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring für die Genehmigung der Durchführung meiner Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München sowie die Bereitstellung der Mittel.

Prof. Dr. med. Markus Ollert gilt mein größter Dank. Für die gemeinsame Ausarbeitung und Überlassung dieses interessanten Themas, die stets freundliche und kompetente Beratung und Gedankenaustausch mit konstruktiven Anregungen; für das Vertrauen, meine Arbeit auf einem internationalen Kongress präsentieren zu dürfen (EAACI, Mailand, 2013) sowie der Zusammenarbeit und Unterstützung bei einer englischsprachigen Publikation.

Prof. Dr. med. Knut Brockow für die hervorragende und kompetente Betreuung – insbesondere im Themengebiet der Mastozytose sowie der Möglichkeit, an der Mastozytosesprechstunde teilzunehmen.

Dr. rer. nat. Simon Blank für die kompetente Beratung bei der statistischen Analyse und interessanten Diskussionen und Gedankenaustausch, sowie einer tollen Zusammenarbeit an wissenschaftlichen Publikationen.

Frau Arnold und Kolleginnen für ihre Hilfe bei der Durchführung der Testverfahren im Labor.

Herrn Thomas Hanke und Kolleginnen der EDV für ihre Hilfsbereitschaft und Engagement bei jeglichen technischen Fragen und Problemen.

Meiner Familie für ihre liebevolle Unterstützung in allen Belangen sowie für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Allen Patientinnen und Patienten, ohne deren Daten und Seren diese Arbeit nicht hätte durchgeführt werden können.

Curriculum Vitae Jana Alexandra Michel

Geburtsdatum: 10.02.1989
Geburtsort: Kassel
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Eltern: Wolfgang Michel
Dr. Ursula Schuchardt-Michel

Schulbildung

1996 – 2000 Grundsule am Heideweg, Kassel
2000 – 2008 Wilhelmsgymnasium, Kassel
30.05.2008 Allgemeine Hochschulreife
(Durchschnittsnote 1,7)

Studium

2008 – 2014 Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München
07.10.2009 Naturwissenschaftliche Zahnärztliche Vorprüfung
(Gesamtergebnis sehr gut)
04.04.2011 Zahnärztliche Vorprüfung (Gesamtergebnis gut)
05.02.2014 Zahnärztliche Prüfung (Gesamtergebnis sehr gut)
11.02.2014 Approbation zur Zahnärztin

Promotionsstudium

30.11.2011 Beginn der Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. Tilo Biedermann) unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Markus Ollert

Veröffentlichungen

Michel J, Darsow U, Blank S, Spillner E, Grundwald T, Bredehorst R, Ring J, Ollert M (2013) Serologic evaluation of mastocytosis-associated hymenoptera venom allergy using a panel of six molecular components from *Apis mellifera* (Api m1-4) and *Vespula vulgaris* (Ves v1, Ves v5). 32nd Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) and World Allergy and Asthma Congress of the World Allergy Organization (WAO), Milan, Italy, June 22-26, 2013. *Allergy* 68 (Suppl. 97): 9: Abstr. #20

Cifuentes L, Blank S, Pennino D, Michel J, Darsow U, Ring J, Ollert M) Reply: To PMID 24290287. Improved diagnosis of hymenoptera venom allergic patients towards specific IgE detection of recombinant allergens. *J Allergy Clin Immunol* 134(2): 494-495. (2014): 519-28.

Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grundwald T, et al. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy*. 2016. Feb 2. doi: 10.1111/all.12850 (Epub ahead of print)

Berufstätigkeit

Seit Juli 2014 Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. med. dent. Hans

Wolfgang Ullrich