

Weltallergiekongress in Mailand

# Schwarzgelbe Gefahr

Einige Menschen reagieren so allergisch auf Bienen oder Wespen, dass sie daran sterben können. Eine Immuntherapie kann das verhindern. Auf dem Weltallergiekongress in Mailand stellten Allergologen neue Diagnoseverfahren vor, mit denen sie die Allergie besser diagnostizieren und die Therapie anpassen können. Das vermeidet Zwischenfälle wie kürzlich am Unispital Zürich, bei dem ein Patient nur Dank sofortiger Schocktherapie überlebte.

Für drei bis fünf Prozent der Bevölkerung ist ein Insektenstich lebensgefährlich: Eine juckende Urtikaria breitet sich innerhalb von Minuten auf der Haut aus, den Betroffenen wird übel und sie bekommen schwer Luft. Im schlimmsten Falle setzt die Atmung aus und das Herz hört auf zu schlagen. Auf dem Weltallergiekongress im Juni in Mailand\*, an dem mehr als 7700 Interessierte aus 110 Ländern teilnahmen, erklärten führende Allergologen, wie man Insektenallergien neuerdings besser feststellen und die Therapie besser anpassen kann. In einigen Jahren, so hoffen die Experten, soll es eine individualisierte Immuntherapie geben.

Insektenstiche sind die häufigsten Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen. Gemäss Bundesamt für Statistik sterben in der Schweiz pro Jahr zwischen einer und acht Personen durch Stiche von Wespen oder Bienen. «Es könnten aber einige mehr sein, weil man manche Todesfälle nicht auf Insektenstiche zurückführt», sagte Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier im Gespräch mit „der informierte arzt“ auf dem Kongress. Schmid-Grendelmeier ist leitender Allergologe am Unispital Zürich. Bei Dutzenden von Patienten stellt er pro Monat eine Insektenallergie fest, denen er eine wirksame Therapie anbieten kann. «Reagiert jemand mit Urtikaria, Kreislaufzusammenbruch oder Atemnot auf Insekten, sollte man eine Immuntherapie machen lassen», rät Schmid-Grendelmeier. «Die



Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier



Prof. Dr. med. Ulrich Müller

wirkt bei über 80 Prozent der Patienten, und die meisten vertragen sie gut.» Zunächst gelte es aber herauszufinden, wer der Übeltäter war: Biene oder Wespe (Tabelle 1).

## Die neuen rekombinanten Allergene helfen bei der Diagnose

Wespen sehen gelb-schwarz aus, Bienen eher bräunlich. Erstere lieben Süßes und stechen meist, wenn sie gestört werden oder sich so fühlen. Bienen findet man meist in der Nähe ihrer Bienenstöcke oder auf Blüten, sie verhalten sich eher «friedlich». Gestochen wird man zum Beispiel, wenn man barfuss über den Klee läuft. «Mit Anamnese, Hauttests und Bestimmung der insektengiftspezifischen IgE-Antikörper im Serum kann man in den meisten Fällen die Allergie diagnostizieren», erklärte Prof. Dr. med. Ulrich Müller in Mailand, einer der führenden Allergieexperten auf der Welt und Allergologe am Ziegler Spital in Bern. «Leider sind Hauttest und IgE nicht immer verlässlich.» So haben einige Patienten eine heftige anaphylaktische Reaktion, die Tests sind aber negativ. Oder die Tests zeigen eine Allergie sowohl

auf Biene als auch auf Wespe. Hier weiss man manchmal nicht, ob der Patient wirklich eine Doppel-Allergie hat oder ob er nur gegen ein Insekt allergisch ist und im Rahmen einer Kreuzreaktivität auf Zuckerstrukturen reagiert, die in beiden Giften vorkommen. «Zum Glück haben Forscher vor einigen Jahren angefangen, rekombinante Allergene zu identifizieren», sagte Müller. «Die sind eine grosse Hilfe bei der Diagnose und hoffentlich auch bald bei der Therapie.» Im Insektengift, so berichteten die Experten, sind Hunderte von Proteinen, aber nur wenige von ihnen sind für die Allergien verantwortlich. Diese stellen die Forscher mit Hilfe gentechnischer Methoden im Reagenzglas her. Bei der Biene haben sie inzwischen 12 identifiziert (Api m 1 bis m 12), bei der Wespe sechs (Ves v 1 bis 6). Diese Allergene kommen in unterschiedlichen Konzentrationen im Gift vor und manche sind allergener als andere, sie lösen also häufiger eine allergische Reaktion aus.

## Immuntherapie hilft über 80 Prozent der Patienten

Nach einem Stich verabreicht man bei ausgedehnter Lokalreaktion topische Kortikoide, orale Antihistaminika und gegebenenfalls orale Kortikoide. Ein anaphylaktischer Schock wird mit oralen



Quelle: Przybilla B et al. AWMF-Leitlinie «Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespenstichallergie», Allergo J 2011; 20: 318-39

TAB. 1 Wer war der Übeltäter?	
Biene	Wespe
Eher «friedlich» (ausser am Bienenstock)	eher «aggressiv»
Flugzeit vor allem Frühjahr bis Spätsommer (auch an warmen Wintertagen!)	Flugzeit vor allem Sommer bis Spätherbst
Stachel bleibt nach Stich meist in der Haut zurück	Stachel bleibt nach Stich meist nicht in der Haut zurück
Vorkommen vor allem in der Nähe von Bienenstöcken, Blüten und Klee	Vorkommen vor allem in der Nähe von Speisen oder Abfall
Eine genaue Anamnese gibt oft schon einen Hinweis, von welchem Insekt der Patient gestochen wurde.	

Antihistaminika behandelt, oralen Kortikoiden, Adrenalin via Autoinjektor und bei Patienten mit Asthma oder mit asthmatischen Symptomen Beta 2-Mimetika zum Inhalieren. „Das Einzige, was die Allergie heilt, ist aber eine Immuntherapie“, sagte Müller. «Wir empfehlen sie allen mit einer schweren allergischen Reaktion nach einem Stich und positiven Labortests oder bei Hautsymptomen, wenn jemand ein hohes Stichrisiko hat wie Gärtner, Bauern oder Imker.» Bei der Therapie spritzt der Arzt regelmässig über mehrere Jahre grosse Mengen des Giftes unter die Haut. «Dadurch verändert sich das Verhältnis bestimmter Immunzellen und Botenstoffe im Blut und der Körper «lernt», nicht mehr überempfindlich zu reagieren», erklärte Müller. Die Therapie besteht aus einer Einleitungs- und einer Erhaltungsphase. «Eine Schnell-Einleitung schützt schon nach wenigen Tagen, das bietet sich im Sommer an», sagte Prof. Dr. med. Franziska Ruëff, Oberärztin an der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwigs-Maximilian-Universität in München. Im Winter und wenn man Zeit hat, kann man auch mit wöchentlichen Spritzen einleiten. In der drei- bis fünfjährigen Erhaltungsphase erhält der Patient monatlich eine Spritze.

Nach der Therapie reagieren mehr als 80 Prozent der Patienten gar nicht oder nur noch mit Rötung und Schwellung der Haut auf einen Stich. «Leider gibt es bislang noch keinen Bluttest, der uns klar sagt, wer gut geschützt ist», sagte Ruëff. In einigen Kliniken können sich Patienten daher unter Notfallbereitschaft eines Arztes von Biene oder Wespe stechen lassen und prüfen, ob sie noch allergisch reagieren. «So eine Stichprovokation bietet sich an, wenn sich die Blutwerte nicht in die gewünschte Richtung ändern oder sich der Patient dadurch sicherer fühlt», sagte Schmid-Grendelmeier. Das, was kürzlich einem seiner Patienten passierte, diskutierten die Allergologen in Mailand aufgeregt. «Daran sieht man wie dringend wir eine bessere Immuntherapie brauchen», sagte Schmid-Grendelmeier. Sein Patient entschied, sich nach vier Jahren Immuntherapie im Unispital Zürich von einer Biene stechen zu lassen. Nur dank sofortiger Therapie überlebte er. «Innerhalb von Minuten bekam er einen schweren allergischen Schock mit Kreislaufzusammenbruch», erzählte Schmid-Grendelmeier. «Die Immuntherapie hatte ihn leider überhaupt nicht geschützt.» Der Allergologe schickte Blutproben seines Patienten zur Analyse in das Labor von Prof. Dr. med. Markus Ollert, Oberarzt in der Dermatologie an der Technischen Uni München und einer der führenden Forscher über rekombinante Allergene. Den wunderte es nicht, dass der Patient auf die Immuntherapie nicht ansprach. «Der Mann ist gegen ein Allergen im Bienengift allergisch, das in den heutigen Immunlösungen in zu geringer Konzentration vorkommt», erklärte Ollert im Gespräch mit «Der informierte Arzt» auf dem Kongress. Das sei einer der Hauptgründe, warum bei fünf bis zehn Prozent der Patienten die Immuntherapie nicht wirke.

## In Zukunft personalisierte Therapie

Über dieses Thema diskutierten die Experten auf dem Kongress in Mailand intensiv. «Wir kennen inzwischen einige Stoffe, die die Im-

munantwort beeinflussen», sagte Prof. Dr. med. Cezmi Akdis, Direktor des Schweizerischen Instituts für Allergieforschung und bis vor kurzem Präsident der Europäischen Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie. «Mit diesen Erkenntnissen können wir

Patienten in einigen Jahren hoffentlich eine individuell angepasste, personalisierte Immuntherapie anbieten.» Viel versprechend findet Ulrich Müller die neuen Ansätze bei Immuntherapien mit modifizierten Allergenen oder Allergenpeptiden, die mit einer stark reduzierten IgE-Reaktion, aber erhaltenen T-Zellreaktion einhergehen. Das könne zu einer besseren Verträglichkeit führen bei gleicher oder besserer Wirksamkeit. Auch die Idee von Markus Ollert und seinen Kollegen aus Hamburg, die bisherigen Immunlösungen mit den unterrepräsentierten Allergenen zu «spiken», das heisst anzureichern, findet er interessant. «Das könnte zu einer wesentlichen Verbesserung des Therapieerfolges führen, bringt aber juristische Probleme mit sich.» Denn die Immunlösungen gelten als Medikamente und müssen daher beim spiking mit rekombinanten Allergenen neu von den Zulassungsbehörden geprüft und bewilligt werden. «Das kostet einige Millionen Franken und würde später nur für einen kleinen Teil der Patienten gebraucht», sagte Müller. Allergieforscher Ollert will trotzdem Studien durchführen, um die Zulassung zu bekommen. «Wenn wir wüssten, dass das klappt, könnten wir die Ergebnisse auf andere Immuntherapien übertragen und sie so wirksamer machen.» Zurzeit sei die Dosiserhöhung das wichtigste bei Therapieversagern.

Ungeklärt ist auch noch, ob der Schutz lebenslang anhält. «Vermutlich ist das so, aber wir haben erst Ergebnisse bis zu zehn Jahre nach der Immuntherapie», sagte Franziska Ruëff. Momentan empfehlen Allergologen noch, auch nach Behandlungsende ein Notfallset mitzuführen. «Wir versuchen gerade Parameter zu definieren, dass wir dem Allergiker sagen können: Grünes Licht, es passiert nichts mehr und Sie können auf's Set verzichten.» Wenn man sichergehen will, verzichtet

man besser nicht auf die Notfallmedikamente – und hält sich von Blüten und Bienenstöcken fern und ärgert keine Wespen.

▼ Dr. med. Felicitas Witte

Quelle: Weltallergiekongress in Mailand vom 22.–26.6.2013



Prof. Dr. med.  
Franziska Ruëff



Prof. Dr. med.  
Markus Ollert



Prof. Dr. med.  
Cezmi Akdis

### + Weitere Informationen

[www.eaaci-wao2013.com](http://www.eaaci-wao2013.com)

[www.eaaci.com](http://www.eaaci.com)

[www.siaf.uzh.ch](http://www.siaf.uzh.ch)

[www.eaaci-paam.com](http://www.eaaci-paam.com) (Pediatric Allergy and Asthma Meeting in Athen)

[www.eaaci-isma.org](http://www.eaaci-isma.org) (International Symposium on Molecular Allergology)

[www.ck-care.ch](http://www.ck-care.ch)

Interview mit Prof. Dr. med. Markus Ollert

# Warum wirkt die Immuntherapie manchmal nicht?



**Prof. Markus Ollert ist leitender Oberarzt an der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Uni München. Seit mehr als 15 Jahren erforscht der Allergologe, warum bei manchen Patienten die Immuntherapie nicht wirkt. In einigen Jahren, so hofft Prof. Ollert, möchte er Patienten eine personalisierte, individuell angepasste Immuntherapie anbieten.**

**? Herr Prof. Ollert, am Unispital Zürich starb fast ein Patient mit Bienenallergie, weil er auf die Immuntherapie nicht reagiert hatte. Warum wirkt die Behandlung bei 10 bis 20 Prozent der Leute nicht?**

**Prof. Markus Ollert:** Weil die Impflösung noch nicht so gut ist, wie wir uns das wünschen. Sie enthält nicht die Allergene in ausreichender Menge, die wir brauchen, um dem Körper die Allergie abzugewöhnen.

**? Aber die Impflösung, die aus Insektengift hergestellt wird, enthält doch alle Allergene?**

Ja, das schon. Seit Beginn der heutigen Immuntherapie Ende der 1980er Jahre beobachteten Allergieforscher aber, dass die Behandlung bei einigen Patienten überhaupt nicht wirkte, obwohl alle die gleichen Lösungen bekamen. In biochemischen Tests sah ich, dass das von der Art der Allergene abhing, gegen die ein Patient allergisch ist. Damals kannten wir noch nicht alle Proteine. Erst über zehn Jahre später gelang es uns und anderen Forschern mit gentechnischen Methoden, die Allergene nach und nach zu identifizieren. Inzwischen haben wir bei der Wespe sechs gefunden, bei der Biene zwölf gefunden, Ves v 1 bis 6 beziehungsweise Api m 1 bis 12.

**? Was bringt Ihnen das, die zu kennen?**

Wir wissen nun, in welchen Mengen die Allergene in der Impflösung vorkommen. In der Bienengift-Lösung ist zum Beispiel von Api m 1 und 2 ziemlich viel enthalten, von Api m 3 und 10 wenig. Ausserdem können wir nun sagen, wie viele Leute gegen welches Allergen allergisch sind. Nur wenige Bienenallergiker reagieren zum Beispiel empfindlich auf Api m 6, dafür viele auf Api m 1, m 3, und 10. Überraschend ist: Obwohl Api m 3 und 10 nur in so geringer Konzentration vorkommen, reagieren viele Allergiker darauf. Und das sind unsere «Problempatienten». Denn in den derzeitigen Impflösungen ist nicht genügend Api m 3 und 10 enthalten, so dass sich das Immunsystem des Patienten nicht so gut mit den Allergenen auseinandersetzen kann. Dies spricht sehr dafür, dass die Therapie mitunter nicht funktioniert. Das wollen wir gerade in Studien belegen.

**? Wie sieht das bei Wespenallergie aus?**

Da ist das Problem nicht so gross. Dabei sind fast alle Patienten gegen die Allergene allergisch, die auch in hohen Konzentrationen vorkommen, das sind Ves v 1 und 5. Das erklärt, warum die

Immuntherapie mit Wespengiftextrakt bei über 90 Prozent der Patienten wirkt. Die Problem-Allergene für die wenigen Therapieversager mit Wespengift kennen wir im Gegensatz zum Bienengift aber noch nicht.

**? Wie kann man den Bienen-Problempatienten helfen?**

Man kann die Dosis der Impflösung verdoppeln. Wir möchten aber lieber die Therapie «personalisieren», also individuell an den Patienten anpassen.

**? Wie sähe das aus?**

Bei einem Patienten mit Api m 3-Allergie könnte man zur herkömmlichen Immunlösung einfach etwas Api m 3 hinzufügen, spiken nennen wir das. Oder man könnte nur die Allergene verabreichen, gegen die der Betroffene wirklich allergisch ist, etwa nur Api m 1 oder 2. Zusätzlich testen wir gerade, ob man andere Substanzen zur Impflösung geben kann, die die Immunantwort des Körpers verstärken und dabei weniger Nebenwirkungen verursachen. Andere Forscher versuchen, die Impflösung in Lymphknoten zu spritzen oder über die Haut zu applizieren oder verschiedene Allergene miteinander oder mit anderen Substanzen zu verschmelzen. Bis jetzt wissen wir nicht, welche dieser Strategien am besten ist. Vielleicht gibt es Stoffe in der Impflösung, die für den Erfolg oder Misserfolg einer Immuntherapie verantwortlich sind, die wir aber noch gar nicht kennen. Wären uns die bekannt, könnten wir sie zur Immunlösung dazugeben oder blockieren und so die Immuntherapie verbessern.

**? Sie haben 2004 gemeinsam mit Forschern aus Hamburg eine Firma gegründet, um Patienten bessere Immuntherapien anbieten zu können. Aber bis jetzt gibt es noch keine «massgeschneiderte» Therapie. Warum dauert das so lange?**

Neun Jahre sind für die Forschung nicht viel – bei Medikamenten dauert es im Durchschnitt 13 Jahre, bis ein neues Präparat auf den Markt kommt! Ausserdem arbeiten wir ja nicht mit einer Substanz, sondern mit Dutzenden. Hinzu kommt, dass wir ähnlich umfangreiche Studien machen müssen wie Pharmafirmen, wenn wir eine massgeschneiderte Therapie anbieten wollen. Wir bekommen aber wenig finanzielle Unterstützung von der Pharmaindustrie oder anderen Geldgebern. Aus ihrer Sicht scheint der Aufwand für die Entwicklung neuer Immuntherapien zu gross zu sein. Ein Stich kann bei einem Betroffenen jedoch innerhalb von Minuten zum Tode führen. Wir müssen also nach anderen Wegen suchen, diese Therapie für betroffene Patienten zu entwickeln. Ein Ansatz wäre der Weg über seltene Krankheiten, so genannte Orphan Diseases. Denn bei Orphan Diseases bekommt man mehr finanzielle Unterstützung. Ausserdem können wir später mit unseren Erkenntnissen andere personalisierte Therapien anbieten, etwa bei Rhinitis allergica oder Autoimmunkrankheiten wie multiple Sklerose oder Typ 1 Diabetes.

▼ Dr. med. Felicitas Witte