



# Tryptase als klinischer Marker – unterstützt die Klärung schwererer Reaktionen

Insektengift-Allergie

# Ein Stich kann einen großen Unterschied machen

Das Gift der Insekten aus der Ordnung der Hymenopteren, meist Bienen, Wespen und einige Ameisen, kann schwere Reaktionen und Anaphylaxie auslösen. Die durchschnittliche Prävalenz einer Anaphylaxie nach einem Insektenstich beträgt ungefähr 3 %.<sup>1</sup> Neben Fällen in der allgemeinen Bevölkerung kommt auch eine berufsbedingte Anaphylaxie bei Bienenzüchtern, Gärtnern, Landwirten und anderen Berufen, die im Freien ausgeführt werden, vor.<sup>1</sup>

## Erhöhtes Risiko für schwere Reaktionen bei gleichzeitigem Vorliegen einer Mastozytose

Es kommt häufig vor, dass Patienten mit schweren Reaktionen auf Insektengift einen erhöhten basalen Tryptase-Wert haben. Es ist wichtig, diese Patienten zu identifizieren, da sie eine Prädisposition für schwere anaphylaktische Reaktionen haben. Erhöhte Werte können, müssen jedoch nicht unbedingt, auf eine zugrunde liegende Mastozytose zurückzuführen sein.<sup>1,2</sup>

# Wie kann ein Tryptase-Test helfen?

Beispiel: Ein Patient, der mehrfach schwer auf Insektenstiche reagiert hat, wird in die Notaufnahme gebracht.

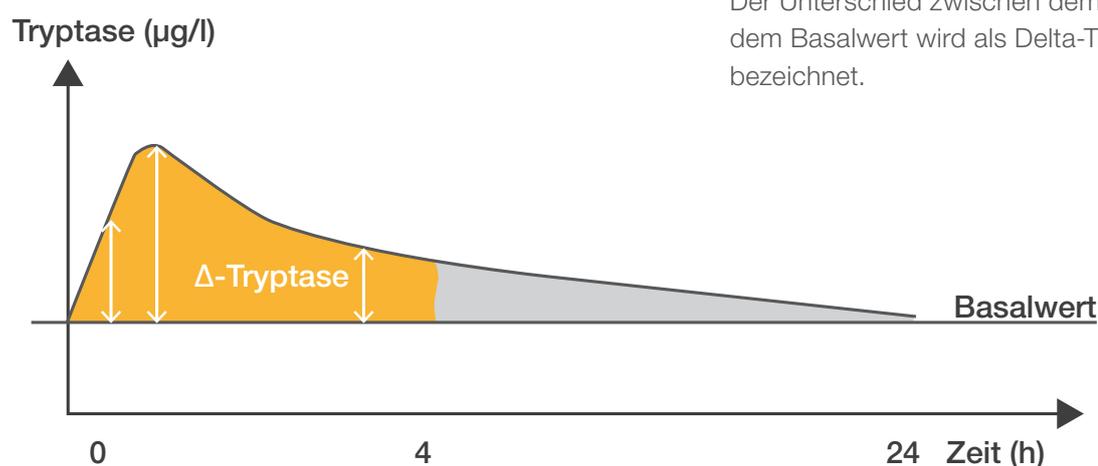
Wie kann Ihr Patient mit Verdacht auf eine allergische Reaktion nach einem Insektenstich von einer Tryptase-Bestimmung profitieren? Zusammen mit den klinischen Befunden können die ImmunoCAP™ Tryptase-Testergebnisse eine wesentliche Hilfe sein, um: <sup>3,4,5-8</sup>

- die Notwendigkeit einer Therapie klinisch einzuschätzen.
- das Vorgehen bei der spezifischen Insektengift-Immuntherapie (SIT) zu unterstützen.
- über eine lebenslange Behandlung zu entscheiden.

Erhöhte Tryptase-Werte können helfen, eine Mastzellaktivierung zu erkennen.

Der Nachweis einer transienten Erhöhung des Tryptase-Wertes direkt nach einer Reaktion kann helfen zu bestimmen, ob die Reaktion auf eine Mastzellaktivierung zurückzuführen ist. Liegt eine solche vor, sollten weitere Untersuchungen auf eine allergische Reaktion, wie Tests auf spezifisches IgE, durchgeführt werden, um den Auslöser der Reaktion zu identifizieren. <sup>3,4</sup>

- Ein vorübergehender Anstieg der Tryptase-Konzentration kurz nach einer schweren Reaktion (zwischen 15 Minuten und 3 Stunden), wie z. B. einer Anaphylaxie, ist ein Marker für eine Mastzellaktivierung. <sup>9,10,11</sup>
- Üblicherweise normalisiert sich der Tryptase-Wert innerhalb von 24–48 Stunden nach vollständigem Abklingen der klinischen Symptome (Abb. 1). <sup>10,11</sup>
- Der individuelle Basalwert der Tryptase einer Person ist normalerweise über die Zeit stabil. <sup>12,13</sup>



Der Unterschied zwischen dem höchsten Wert und dem Basalwert wird als Delta-Tryptase ( $\Delta$ -Tryptase) bezeichnet.

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf bei Mastzellaktivierung. Eine Mastzellaktivierung liegt vor, wenn die Erhöhung der Tryptase ( $\Delta$ -Tryptase) mindestens 20 % über dem Basalwert plus 2 µg/l liegt. <sup>10</sup>

**Bestätigte Mastzellaktivierung:** <sup>10</sup>  $\Delta$ -Tryptase  $\geq$  20 % über dem individuellen Basalwert + 2 µg/l.

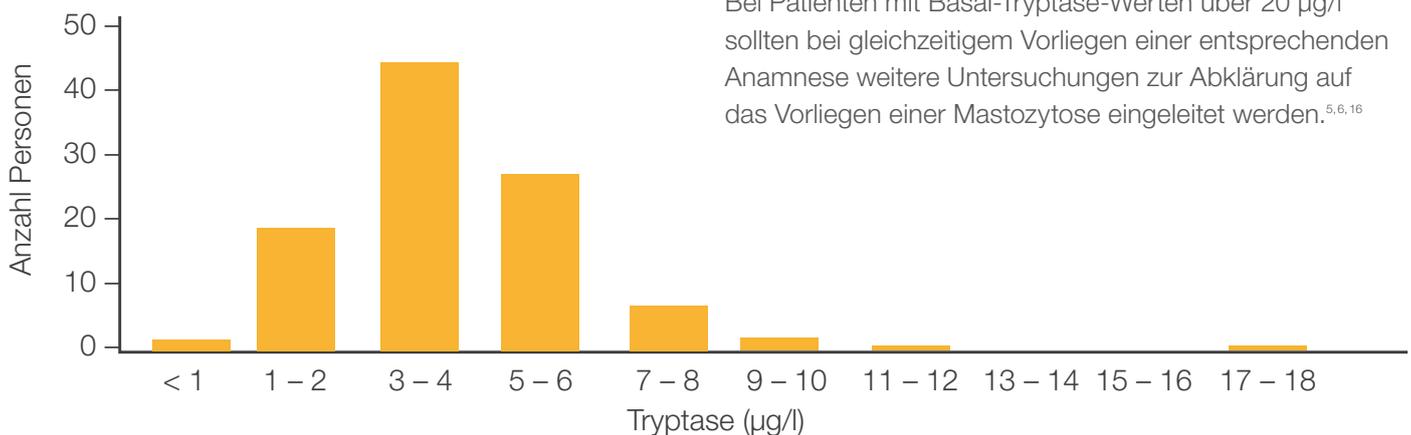
# Tryptase – ein Risikomarker für zukünftige schwere Reaktionen

Eine erhöhte Basal-Tryptase ist ein Indikator für ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen. Bei Patienten mit erhöhter Basal-Tryptase sollten Vorsichtsmaßnahmen, z. B. ein Epinephrin-Autoinjektor und eine spezifische Immuntherapie in Erwägung gezogen werden.<sup>3,4,14</sup>

Die Basal-Tryptase variiert zwischen einzelnen Personen, ist jedoch üblicherweise bei einer Person über die Zeit stabil.<sup>12,13</sup>

## Ein Leitfaden zur weiteren Beurteilung der Mastozytose

Die Basal-Tryptase spiegelt die Zahl der Mastzellen wider. Eine erhöhte Basal-Tryptase kann durch eine zugrunde liegende Mastozytose verursacht sein.<sup>9,10,16</sup> Eine Mastozytose ist durch eine erhöhte Anzahl Mastzellen in verschiedenen Organen charakterisiert, die auch empfindlicher für Tryptase-Freisetzung sind. Es gibt verschiedene Formen der Mastozytose, z. B. systemische und kutane Mastozytose. Die Krankheit präsentiert sich mit vielen verschiedenen Symptomen, wie hämatologischen Störungen und Osteoporose. Bei Patienten mit Basal-Tryptase-Werten über 20 µg/l sollten bei gleichzeitigem Vorliegen einer entsprechenden Anamnese weitere Untersuchungen zur Abklärung auf das Vorliegen einer Mastozytose eingeleitet werden.<sup>5,6,16</sup>



Verteilung der Tryptase-Konzentration in einer Population von 124 gesunden Personen gemessen mit dem ImmunoCAP Tryptase-Test:<sup>15</sup>

- Geometrischer Mittelwert: 3,4 µg/l
- Obere 95. Perzentile: 11,0 µg/l



# Wie kann ein Tryptase-Test helfen?

Beispiel: Bei einem Patienten wird eine Insektengift-Immuntherapie in Betracht gezogen, nachdem dieser mehrfach allergisch auf Bienen- und/oder Wespenstiche reagiert hat.

## Die Tryptase hilft bei der:

### Klinische Beurteilung der Notwendigkeit einer Therapie

Die Tryptase kann helfen eine mögliche Mastozytose bei Insektengiftallergikern zu bestätigen. Das gleichzeitige Vorliegen einer Mastozytose ist ein signifikanter Risikofaktor für wiederholte, schwere Reaktionen auf Insektstiche. Eine erhöhte Basal-Tryptase zusammen mit entsprechenden klinischen Befunden kann ein Indiz für die Notwendigkeit einer SIT sein.<sup>3-8, 17, 18</sup>

### Unterstützung der SIT

Bei Patienten mit erhöhter Basal-Tryptase ist erhöhte Wachsamkeit bei jeder Behandlung indiziert, da diese Patienten eine Prädisposition für schwere Reaktionen haben können.<sup>19</sup>

Wenn es nach einer SIT-Behandlung zu einer schweren Reaktion kommt, kann die Tryptase bestimmt werden um eine Mastzellaktivierung zu bestätigen.<sup>3,4,10</sup>

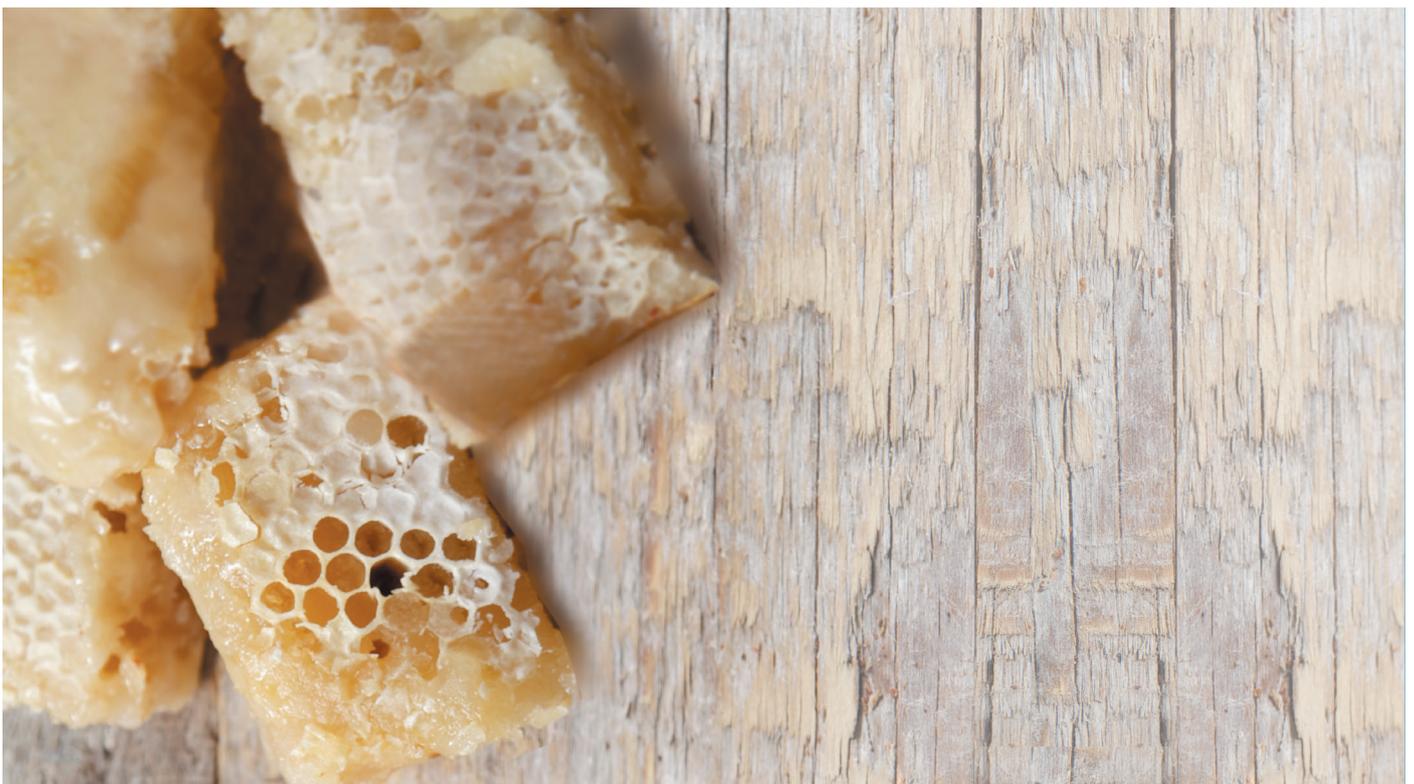
### Entscheidung, ob lebenslange Behandlung nötig ist

Bei Insektengiftallergikern mit gleichzeitiger Mastozytose sollte eine lebenslange Immuntherapie in Erwägung gezogen werden, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall nach Beendigung der SIT besteht.<sup>3,4</sup>

### Leitlinienkonforme Anwendung

Bei Patienten mit einer schweren Stichreaktion in der Vorgeschichte und auch vor Beginn einer SIT sollte die Tryptase bestimmt werden.

– EAACI, AAAAI, WAO, ICON<sup>3-6,8</sup>



# Empfohlener Testalgorithmus als Leitfaden bei der Tryptase-Auswertung

## Wer

- Patienten mit einer schweren allergischen Reaktion, z. B. Anaphylaxie nach Insektenstich.
- Patienten, bei denen eine Insektengift-Immuntherapie nach vorherigen allergischen Reaktionen auf Bienen- und/oder Wespenstiche in Erwägung gezogen wird.

## Warum

- Die Delta-Tryptase hilft eine Mastzellaktivierung als Grund für eine schwere allergische Reaktion zu bestätigen.
- Die Basal-Tryptase hilft zu bestätigen, ob ein Risiko für wiederholte schwere allergische Reaktionen auf Bienen- und Wespenstiche vorliegt.
- Eine Tryptase-Bestimmung sollte, zusammen mit einer sorgfältigen Patientenanamnese und Tests für relevante spezifische IgE-Antikörper, zur Abklärung der zugrunde liegenden Ursache einer Reaktion in Erwägung gezogen werden. Dies kann helfen eine potenziell lebensbedrohliche Exposition gegenüber der verantwortlichen Substanz zu verhindern.
- Die Basal-Tryptase hilft bei der Festlegung der Therapie, wie z. B. einer SIT, sowie dabei die Sicherheit und Wirksamkeit der SIT zu beurteilen. Insektengiftallergiker mit einer Vorgeschichte von schweren allergischen Reaktionen (insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Mastozytose) sollten für eine lebenslange SIT in Betracht gezogen werden.

## Wie

- Probe 1 (Maximalwert): unmittelbar nach der Reaktion (15 Minuten bis 3 Stunden).
- Probe 2 (Basalwert): nach vollständigem Abklingen der klinischen Symptome (24–48 Stunden oder länger nach der Reaktion).
- Eine Mastzellaktivierung liegt vor, wenn die  $\Delta$ -Tryptase (Maximalwert – Basalwert)  $\geq 20$  % der individuellen Basal-Tryptase + 2  $\mu\text{g/l}$  beträgt.

# Was ist Tryptase?

Die Tryptase ist ein Enzym und das in den Mastzellen überwiegend vorkommende Protein. In der Mastzelle wird die reife Tryptase als aktives, Heparin-stabilisiertes Tetramer gespeichert.<sup>20,21</sup>

Vorstufen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tryptase werden kontinuierlich in den Blutkreislauf abgegeben und bilden die basale Tryptase-Konzentration im Plasma oder Serum. Der Basalwert der Gesamt-Tryptase ist individuell und normalerweise gleichbleibend über die Zeit.<sup>9,20,21</sup>

## Tryptase als diagnostisches Kriterium für die systemische Mastozytose

Die Basal-Tryptase im Blut spiegelt die Anzahl der Mastzellen wider. Eine persistente Erhöhung der Basal-Tryptase über 20  $\mu\text{g/l}$  ist ein Hinweis auf eine mögliche Mastzell-erkrankung und wird von der WHO als diagnostisches Nebenkriterium für die systemische Mastozytose anerkannt.<sup>16</sup>

## Tryptase als Marker für eine Mastzellaktivierung

Mastzellen spielen eine zentrale Rolle in entzündlichen Prozessen und bei schweren Reaktionen, wie Anaphylaxien. Bei einer Mastzellaktivierung, z. B. bei einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion, setzen sie Substanzen wie Histamin und Tryptase in das umgebende Gewebe und das Blut frei. Histamin ist ein bekannter Auslöser allergischer Reaktionen.<sup>9,20,21</sup>

Aufgrund des schnellen Abbaus ist Histamin als Marker für die Mastzellaktivierung ungeeignet. Die Tryptase hingegen ist stabil und bleibt mehrere Stunden aktiv. Dadurch kann die Tryptase zum Nachweis einer Mastzellaktivierung im Rahmen einer schweren Reaktion, wie einer Anaphylaxie, verwendet werden. Da die Basal-Tryptase über die Zeit im Serum stabil ist, können Vergleiche zwischen dem Zeitpunkt der Reaktion und dem Basalwert vorgenommen werden.<sup>9,10,20,21</sup>

## Post mortem

Eine Erhöhung der Tryptase wurde auch bei Patienten, die aufgrund einer Anaphylaxie verstorben sind, beschrieben. In diesem Fall sollte die Tryptase kurz nach Eintritt des Todes und möglichst in bestimmten Abständen danach gemessen werden.<sup>22</sup>

# ImmunoCAP Tryptase-Test

Der ImmunoCAP™ Tryptase-Test misst die Gesamt-Tryptase, die von Mastzellen in den Blutkreislauf freigesetzt wird. Dies ermöglicht die Bestimmung des vorübergehenden Anstiegs der Tryptase-Konzentration nach einer anaphylaktischen Reaktion, sowie den individuellen Basalwert der Tryptase einer Person. Der ImmunoCAP Tryptase-Test misst alle Formen der Tryptase.

## Probengewinnung

Der Messbereich beträgt 1–200 µg/l. Zur Bestimmung werden 40 µl Serum oder Plasma benötigt. Es können venöses Serum oder Plasma verwendet werden. Ein spezielles Vorgehen bei der Blutgewinnung oder Probenvorbereitung ist nicht nötig.

## Vorgehen zur Bestimmung der Mastzellaktivierung

Eine Blutprobe sollte möglichst unmittelbar (zwischen 15 Minuten und 3 Stunden) nach Eintritt der anaphylaktischen Symptome entnommen werden. Erhöhte Tryptase-Werte können bis zu 6 Stunden nach einer Anaphylaxie nachgewiesen werden und kehren üblicherweise innerhalb von 24–48 Stunden nach Abklingen der klinischen Symptome auf den Basalwert zurück.<sup>9,11</sup>

## Vorgehen zur Bestimmung des Basalwertes

Blutproben zur Bestimmung des Basalwertes können jederzeit (vor oder nach) einer akuten Reaktion, wie oben beschrieben, gewonnen werden.<sup>10</sup>

*Grenzen des Verfahrens – bitte beachten Sie die Einschränkungen in der Gebrauchsanweisung.*



## Literatur:

1. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009 Oct;39(10):1467-76.
2. Fellingner C, Hemmer W, Wöhrl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Nov-Dec;42(6):544-52.
3. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014 May;30;7(1):9.
4. Simons et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 Oct 28;8(1):32.
5. Bonifazi F. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005 Dec;60(12):1459-70.
6. Bilò BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG & the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity: Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005 Nov;60(11):1339-49.
7. Ruëff F et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One*. 2013 May 20;8(5):e63233.
8. Cox L, Nelson H, Lockey R Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1 Suppl):S1-55.
9. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Aug;26(3):451-63.
10. Valent et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):215-25.
11. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller JS et al. The time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1989 May;83(5):1551-5.
12. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Rasp G, Van der Zwan JK, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol*. 1994 May;14(3):190-204.
13. Jones I, Peterson CGB: Normal day to day variations of tryptase in serum (abstr). *Allergy*. 2000;55(suppl 63):214-215.
14. Ruëff F et al. 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*. 2009 Nov;124(5):1047-54.
15. Study performed at Phadia AB, Uppsala, Sweden. *ImmunoCAP Tryptase Directions for Use*.
16. Horny H.-P. et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition)*. IARC: Lyon, 2017.
17. Blum S et al. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy*. 2011 Feb;66(2):222-8.
18. Ruëff F et al. Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):736-46.
19. Bonadonna P et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Mar;123(3):680-6.
20. Schwartz LB et al. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization. *J Biol Chem*. 1981 Nov 25;256(22):11939-43.
21. Pereira PJ et al. Human beta-tryptase is a ring-like tetramer with active sites facing a central pore. *Nature*. 1998 Mar 19;392(6673):306-11.
22. McLean-Tooke A, Goulding M, Bundell C, White J, Hollingsworth P. Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths. *J Clin Pathol*. 2014 Feb;67(2):134-8.



Jetzt mehr erfahren unter [thermofisher.com/phadia](http://thermofisher.com/phadia)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC