

Therapiekontrolle der Insektengifthyposensibilisierung

Therapy Control of Specific Hymenoptera Venom Allergy

Autoren

W. Aust, G. Wichmann, A. Dietz

Institut

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig

Schlüsselwörter

- Insektengiftallergie
- Stichprovokation
- Therapiekontrolle

Key words

- hymenoptera venom allergy
- insect sting test
- treatment efficacy

Zusammenfassung

Allergische Reaktionen nach Insektenstichen werden in Deutschland hauptsächlich durch Honigbienen (*Apis mellifera*) oder bestimmte Faltenwespen (z.B. *Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*) verursacht. Die Therapieerfolge durch eine spezifische Immuntherapie sind hoch, trotzdem ist mit Therapieversagern zu rechnen. Im Hinblick auf die vitale Bedrohung, die von Insektengiftallergien ausgeht, müssen gerade Therapieversager in einem frühen Therapiesta-

dium identifiziert und die Therapiedosis für eine erfolgreiche Behandlung angepasst werden. Prick-Test und aktuelle in-vitro Verfahren lassen bisher keine verlässlichen Rückschlüsse zu, ob ein Patient eine Schutzwirkung entwickelt bzw. ein Therapieversager ist oder nicht. Die Stichprovokation bietet derzeit als einziges Verfahren die Möglichkeit Therapieversager in einem frühen Stadium der Therapie zu identifizieren und somit durch Anpassung der Therapiedosis eine erfolgreiche Hyposensibilisierung zu ermöglichen.

Einleitung

Allergische Reaktionen nach Insektenstichen werden in Deutschland hauptsächlich durch Honigbienen (*Apis mellifera*) oder bestimmte Faltenwespen (z.B. *Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*) verursacht. Deutlich seltener sind lokale oder systemische Reaktionen durch Hummel (*Bombus* spp.), Hornissen (*Vespa crabro*), Ameisen (Formicidae) und in Einzelfällen auch Mücken oder Bremsen.

zeigen sogar Häufigkeiten um 61–75 % bzw. 94,5 % bei befragten Erwachsenen [6,2]. Regionen mit einem milden Klima bieten für Hymenopteren ideale Lebensräume, sodass das Risiko für Stichereignisse in diesen Regionen insgesamt höher liegt.

Das Risiko für Stichereignisse und die damit verbundene Exposition der Bevölkerung mit Hymenoptergiften spiegelt sich auch in den erhobenen Daten zur Sensibilisierung wider [4]. Der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegenüber Hymenoptergiften fällt erwartungsgemäß regional unterschiedlich aus. So lassen sich Daten in der Literatur finden, die z.B. spezifische IgE-Antikörper in 9 % der Fälle in Schweden [1] und 27 % der Fälle in Bayern [15] registrierten. International sind etwa 15 % der Allgemeinbevölkerung sensibilisiert, wobei in deutschen Untersuchungen bisher insgesamt höhere Sensibilisierungsraten zu verzeichnen waren als in anderen Ländern.

Von den Sensibilisierungsraten lassen sich jedoch keine Rückschlüsse auf allergische Reaktionen in der Bevölkerung ziehen. Lokale Reaktionen auf einen Insektenstich sind die primären und häufigsten Reaktionen. Bei bis zu 19 % der Allgemein-

Exposition und Prävalenz

Bevölkerungsbezogene Daten zur Häufigkeit von Insektenstichen sind insgesamt gering. Es bestehen jedoch deutliche Unterschiede hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines akzidentellen Stiches (Länder/Städtereion/ländliche Regionen) als auch Unterschiede in der Altersstruktur und des Geschlechts der gestochenen Personen. In Italien wurden junge Rekruten zu Bienen und Wespenstichen befragt, wobei 57 % angaben, schon einmal in ihrem Leben gestochen worden zu sein [5]. Daten aus Frankreich und der Türkei

Verantwortlich für diese Rubrik: Prof. Dr. A. Dietz

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1267972>
Laryngo-Rhino-Otol 2010; 89: 725–728 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0935-8943

Korrespondenzadresse

Dr. Wolfram Aust
Liebigstraße 10–14
04158 Leipzig
wolfram.aust@medizin.
uni-leipzig.de

bevölkerung sind gesteigerte Lokalreaktionen zu beobachten. Systemische Reaktionen hingegen findet man nur bei ca. 0,8–5 % der Bevölkerung [15]. Insofern gelten Hymenoptereingiftallergien in der Allgemeinheit noch als mehr oder weniger selten und werden leider in noch viel zu geringerem Maße adäquat diagnostiziert und therapiert [11]. Die Brisanz dieses Defizites wird vor dem Hintergrund der vom Statistischen Bundesamt erfassten Todesursachenstatistik deutlich. In den letzten 10 Jahren wurden in Deutschland jährlich 10–32 Todesfälle infolge von Stichreaktionen registriert (Abb. 1), wobei die Dunkelziffer deutlich höher liegen dürfte.

Therapie

Die Therapie der Insektengiftallergie umfasst neben der medikamentösen Therapie eine umfassende Aufklärung und Beratung der Patienten. Als behandelnder Arzt muss man auf die bestehende Ängste der Patienten eingehen, diese relativieren ohne zu verharmlosen. Die Erkrankung führt zu spürbaren Einschnitten in der Lebensqualität und der „Freiheit“ mit der sich die Betroffenen bisher tagtäglich bewegen konnten. Die Patienten müssen daher Verständnis und Einsicht über den richtigen Umgang mit der Erkrankung erlangen. Das richtige Verhalten auch in Stichsituationen sollte besprochen und trainiert werden. Die Kenntnis über das richtige Vorgehen in Gefahrensituationen nimmt den Betroffenen auch die Angst vor der eigenen Hilflosigkeit und einem möglichen Abhängigkeitsverhältnis von der Hilfe Dritter. Das Gefühl auch für die Gefahrensituation gewappnet zu sein und diese selbstständig kontrollieren zu können, ist für viele Betroffene ein Stück zurück gewonnene Freiheit.

Neben den Verhaltensregeln zur Stichvermeidung müssen die Patienten und im Idealfall auch der nächste Angehörige mit dem Umgang des Notfall-Sets vertraut sein. Eine ausführliche Einweisung und ein Training in der Anwendung des Adrenalininjektors sind hier obligat. Der Patient muss die Ängste gegenüber der Anwendung des Adrenalininjektors abbauen und die lebensrettende Funktion akzeptieren, um im Ernstfall den Adrenalininjektor auch sicher anzuwenden.

Die spezifische subkutane Immuntherapie mit Hymenoptereingift schützt Patienten vor einer erneuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion in ca. 80–95 % der Fälle [11,12]. Die Therapiedauer einer spezifischen Immuntherapie erfolgt in aller Regel (3 bis) 5 Jahre. Bei Hochrisikopatienten wie z. B. Mastozytosepatienten sollte eine lebenslange Therapie erfolgen.

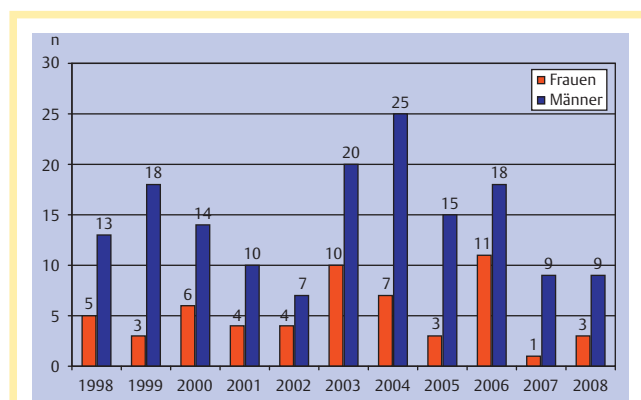


Abb. 1 Sterbefälle nach Kontakt mit Hornisse, Wespe oder Biene 1998–2008 (Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, ICD-10: X23).

Jedoch kann die spezifische Immuntherapie auch selbst allergische Reaktionen hervorrufen. Die Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen in der Einleitungsphase einer Hyposensibilisierung mit Insektengift schwankt – je nach Studie – zwischen 3 und 50 % der behandelten Patienten. In der Steigerungsphase der Therapie treten schwere Reaktionen häufiger bei Bienengiftallergikern, als bei Wespengiftallergikern auf. Im Hinblick auf die hohe Heilungsrate und die potenzielle vitale Bedrohung, die von einem erneuten Stichereignis ausgeht, ist eine Therapie sinnvoll und sollte nicht aus Angst vor anaphylaktischen Reaktionen abgebrochen oder nicht durchgeführt werden. Auch hier muss der Arzt informativ, vorbereitend und andererseits beruhigend auf den Patienten eingehen, zumal Möglichkeiten zur Risikominimierung, wie Gabe eines Antihistaminikums, langsame Dosissteigerung oder sogar parallele Therapie mit Anti-IgE-Antikörpern (Omalizumab) bestehen [3].

Weiterhin liefert die prätherapeutische Bestimmung der Serumtrypsin wichtige Hinweise dafür, ob ein Patient ein potenzieller Hochrisikopatient für schwere systemische Reaktionen ist [8] und sollte fester Bestandteil der prätherapeutischen Diagnostik sein. In Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass Patienten mit erhöhten prätherapeutischen Werten ein höheres Risiko für anaphylaktische Reaktionen während der Therapie haben. Besonders bei Wespengiftallergikern bestätigte sich häufiger die positive Vorhersage als bei Bienengiftallergikern [13].

Kontrolle der Spezifischen Immuntherapie

Der Erfolg einer spezifischen Immuntherapie bei inhalativen Allergenen lässt sich leicht anhand der geringeren Beschwerdesymptomatik, dem geringeren Gebrauch von Antihistaminika bzw. inhalativen oder topischen Glukokortikoiden verifizieren. Bei Allergien gegen Insektengifte fehlt jedoch das alljährliche „feedback“ durch den Patienten hinsichtlich der allergischen Beschwerden.

Allgemein bekannt ist, dass die Therapie mit Bienengift weniger wirksam ist als eine Therapie mit Wespengift [10]. Dabei hat die Art der Einleitungstherapie (konventionell, rush, ultra-rush) keinen Einfluss auf den Therapieerfolg [9,14]. Durch eine spezifische Immuntherapie mit der üblichen Erhaltungsdosis von 100 µg Hymenoptereingift wird der Großteil der Patienten geschützt. Es muss jedoch bedacht werden, dass etwa 10–20 % der Patienten mit Bienengiftallergie und 2–10 % der Patienten mit Wespengiftallergie keinen ausreichenden Schutz entwickeln [12]. Insofern stellt sich die Frage inwieweit der Patient ausreichend therapiert ist und wie eine suffiziente Kontrolle während der Therapie aussehen sollte. Welcher Patient entwickelt einen ausreichenden Schutz durch die Therapie und welcher Patient ist ein Therapieversager? Zumal durch eine Dosissteigerung auf 200 µg Hymenoptereingift ein Therapieerfolg erzielt werden kann. Im Hinblick auf eine 5-jährige Therapiedauer ist eine frühzeitige Identifizierung möglicher Therapieversager daher essenziell, denn über Jahre hinweg insuffizient therapiert bedeutet im Grunde genommen, nicht therapiert zu haben.

Prick-Testungen

Wiederholte Prick-Testungen während der spezifischen subkutanen Immuntherapie können bei abnehmender Hautreaktion indirekt den Aufbau eines Schutzes anzeigen. Aber was ist aus einer abnehmenden Hautreaktion im Einzelfall abzulesen? Ist der Patient jetzt wirklich geschützt? Sichere Rückschlüsse

bezüglich der klinischen Reaktionslage und der Reaktion bei einem Stichereignis zu prognostizieren ist nicht möglich. Insofern ist eine abnehmende Hautreaktion nicht beweisend, sondern nur als Hinweis für die Entwicklung einer Toleranz zu verstehen. Ein im Vergleich zu prätherapeutischen Prick-Test gleich oder stärker ausfallendes Ergebnis gibt ebenfalls keine Rückschlüsse auf einen eventuellen Therapieversager. Die Aussagekraft einer erneuten Prick-Testung ist insgesamt daher nur gering.

In-vitro-Verfahren

Zur Abschätzung des Risikos einer spezifischen Immuntherapie wird initial die Serumtryptase bestimmt. Eine Erhöhung der Tryptasewerte kann bei verschiedenen Erkrankungen gefunden werden, letztendlich beschreibt sie auch die Mastzellaktivierung eines Organismus. Erhöhte Serumtryptasewerte können auch ein Hinweis auf eine Mastozytose sein und sollten vor Therapie weiter abgeklärt werden. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Mastzelltryptasewerte im Verlauf einer spezifischen Immuntherapie rückläufig sind, was man als Entwicklung einer Toleranz interpretieren kann. Einen sicheren Rückschluss auf die Reagibilität des Organismus auf ein erneutes Stichereignis lässt sich jedoch nicht ableiten. Unveränderte Tryptasewerte wiederum beweisen kein Therapieversagen.

Von den Laborparametern, die sich unter Hyposensibilisierung mit Bienen- oder Wespengift ändern, haben hinsichtlich der prognostischen Bedeutung vor allem das spezifische IgG (sIgG) und insbesondere das sIgG4, viel Beachtung erfahren. Beide Parameter konnten sich jedoch nicht als prognostisch relevante Faktoren in prospektiven Studien etablieren. Ein Anstieg des sIgG oder sIgG4, kann daher nur als Hinweis auf eine immunologische Reaktion in der Frühphase der Immuntherapie gewertet werden.

In der Diagnostik eingesetzte Verfahren zur Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern (Enzym linked Immuno Assay (ELISA), Cap System Formatia) ermöglichen den qualitativen und quantitativen Nachweis spezifischer Antikörper. Eine mögliche Abnahme der spezifischen IgE-Antikörper könnte somit die Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie unterstützen, ist aber auch hier wiederum nicht beweisend und damit nur bedingt aussagekräftig.

Auch zelluläre Testsysteme mit Mastzellen, basophilen, eosinophilen Granulozyten (z. B. Basophilendegranulationstest, Leukotrienfreisetzungstest, Durchflusszytometrie zur Bestimmung der Basophilenaktivierung) dienen letztendlich einer erweiterten Allergiediagnostik und sind als Ergänzung zur standardisierten Allergiediagnostik sinnvoll. Die Untersuchung der Basophilenaktivierung kann Hinweise auf die Reaktionslage des Organismus geben [7], der sichere Nachweis einer möglichen Toleranzentwicklung gegenüber Hymenopterengiften lässt sich jedoch nicht erbringen.

Keines der genannten Verfahren dient letztendlich zur sicheren Identifikation von möglichen Therapieversagern bzw. lässt sichere Rückschlüsse auf eine eventuelle Schutzentwicklung zu.

Stichprovokation

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie lässt sich bereits nach ca. 4–6 Monaten Therapie verifizieren. Die Identifikation möglicher Therapieversager kann durch eine geplante Stichprovokation erfolgen. Das Ergebnis der geplanten Stichprovokation ist ein wichtiger Parameter in der Entscheidung über das Fortführen der spezifischen Immuntherapie. So können bereits in

einem frühen Stadium der SIT einerseits abgeschwächte Reaktionen nach Insektenstich und damit eine Schutzwirkung der SIT beobachtet werden, andererseits ist eine erneute systemische Reaktion, mit einer fehlenden Schutzwirkung der Therapie gleich zu setzen. In diesen Fällen kann durch eine Steigerung der Therapiedosis in den meisten Fällen ebenfalls ein Therapieerfolg erzielt werden, sodass die Erfolgsrate der Therapie nahezu 100% erreicht. Abnehmende Reaktionen nach Stichprovokation beweisen allein jedoch nicht mit letzter Sicherheit einen Schutz.

Die Stichprovokation ist zwar mit einem nicht zu unterschätzenden Aufwand hinsichtlich der Organisation, Insektenbeschaffung und Patientenüberwachung verbunden und bleibt damit Zentren vorbehalten, jedoch stellt sie eine wegweisende und notwendige Diagnostik für das Fortführen und den Erfolg der spezifischen Immuntherapie dar (• Abb. 2).

Die Stichprovokation wird in unserer Klinik unter stationären Bedingungen unter Überwachung der Herz-, Kreislaufparameter und unter Notfall- und Reanimationsbereitschaft durchgeführt (• Abb. 3, 4).

Eine weitere Möglichkeit der Therapiekontrolle ergibt sich durch einen akzidentellen Feldstich. Das Auftreten einer systemischen Reaktion ist mit einer positiven Reaktion in der Stichprovokation gleichzusetzen und sollte ebenfalls zu einer Anpassung der Hyposensibilisierungsdosis führen. Andererseits ist das Fehlen einer systemischen Reaktion beim Feldstich ebenfalls kein sicherer Indikator für den Aufbau eines wirklichen Schutzes durch die spezifische Immuntherapie. Den Angaben hinsichtlich der



Abb. 2 Aufbewahrung der Insekten.



Abb. 3 Stichprovokation mit Wespe.



Abb. 4 Quaddelbildung und Rötung um die Einstichstelle nach Stichprovokation.

Identifikation des Insektes durch den Patienten kann man nur bedingt vertrauen, fraglich ist auch letztendlich, ob in der Stichsituation eine ausreichende Menge Hymenopterengift injiziert werden konnte oder der Insektenkontakt, z.B. durch Wegschlagen des Insektes, zu kurz war. Wir würden daher auch bei einem stattgehabten Feldstich ohne systemische Reaktion zu einer kontrollierten Stichprovokation raten.

Letztendlich bietet die Stichprovokation als einziges Verfahren die Möglichkeit Therapieversager bereits in einem frühen Stadium der Therapie zu identifizieren und so durch Anpassung der Therapiedosis, trotzdem einen Therapieerfolg zu erzielen.

Abstract

Therapy Control of Specific Hymenoptera Venom Allergy

In Germany anaphylactic reactions after insect stings are mostly caused by honey bee (*Apis mellifera*) and wasp (*Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*). In the majority of cases venom immunotherapy is a successful therapy and protects patients from recurrent systemic anaphylactic reaction. In some patients persistent severe reactions after insect sting can even occur in spite of venom therapy, as a sign of therapy failure. It is important to identify these patients, who do not benefit from venom immunotherapy, in an early stage of therapy. In this case dose rate of venom immunotherapy must be adjusted for a successful therapy outcome.

Up to now skin prick tests, specific IgE-antibodies and in vitro diagnostics are not suitable for detecting therapy failure. Patients with treatment failure can be diagnosed by insect sting test and almost all of them will become fully protected by increasing the maintenance dose.

Literatur

- 1 Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy* 1995; 50: 800–805
- 2 Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to Hymenoptera sting in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 331–334
- 3 Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 (3): 225–229
- 4 Herbert F, Salkie M. Sensitivity to Hymenoptera in adult males. *Ann Allergy* 1982; 48: 12–13
- 5 Incorvaia C, Mauro M, Pastorello E. Hymenoptera stings in onscripts. *Allergy* 1997; 52: 680–681
- 6 Kalyoncu AF, Demir AU, Ocman U, Ozkuyumcu C, Sahin AA, Bariş YI. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 408–412
- 7 Kucera P, Cvackova M, Hulikova K, Juzova O, Pacht J. Basophil activation can predict clinical sensitivity in patients after venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (2): 110–116
- 8 Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357: 361–362
- 9 Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy* 2000; 55: 1005–1010
- 10 Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 702–709
- 11 Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T. Spezifische Immuntherapie der Hymenopterengiftallergie: aktuelle Probleme. *Allergo J* 2008; 17: 461–465
- 12 Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 14: 515
- 13 Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jul; 126 (1): 105–111.e5. Epub 2010 Jun 12
- 14 Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy* 2004; 59: 589–595
- 15 Schäfer T, Przybilla B. IgE antibodies to hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and related to indications of atopy. *Allergy* 1996; 51: 372–377