

Redaktion

M. Canis, Göttingen
T. Hoffmann, Ulm
J. Löhler, Bad Bramstedt
P. Mir-Salim, Berlin
A. Neumann, Neuss
S. Strieth, Mainz



CrossMark



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeabschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de



CME Zertifizierte Fortbildung

L. Klimek^{1,2} · N. Dippold¹ · A. Sperl¹

¹ Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Deutschland

² Universitäts-HNO-Klinik Mannheim, Mannheim, Deutschland

Insektengiftallergie

Update 2016 für HNO-Ärzte

Zusammenfassung

Aufgrund der zunehmenden Häufigkeit von Hymenopterengiftallergien und der potenziell lebensbedrohenden Reaktionen ist es auch für den allergologisch tätigen HNO-Arzt von Bedeutung, sich mit modernen Standards in Diagnostik und Therapie dieser allergischen Erkrankung auseinanderzusetzen. Die molekulare Komponentendiagnostik mit rekombinant hergestellten Einzelallergenen verbessert die Diagnostik besonders bei doppelt positiven Testergebnissen; hier erlaubt sie eine bessere Abgrenzung tatsächlicher Doppelsensibilisierungen gegenüber Kreuzreaktivitäten. Nach Information über Karenzmöglichkeiten und Ausstattung mit einem „Notfallset“ ist die Indikation zur spezifischen Immuntherapie (SIT) zu prüfen. Für die Steigerungsphase lassen sich die Schnellhyposensibilisierung und die konventionelle Hyposensibilisierung unterscheiden, als Initialtherapie scheint die stationäre Schnellhyposensibilisierung (Rush-SIT) besonders geeignet. Bei richtig durchgeführter SIT finden sich nur selten systemische anaphylaktische Nebenwirkungen.

Schlüsselwörter

Insektengiftallergie · Anaphylaxie · AIT · Stichprovokation · Rush-Therapie

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version von Pfaar O, Klimek L, Hansen I, Stuck BA, Hörmann K (2005) Diagnostik und Therapie der Insektengiftallergie. Eine wichtige Aufgabe auch für den allergologisch tätigen HNO-Arzt. HNO 53:1099–1115. DOI [10.1007/s00106-005-1331-1](https://doi.org/10.1007/s00106-005-1331-1)

Bienen- und Wespengiftzubereitungen erlauben die wirksame Therapie der Hymenopterengiftallergie

Allgemeinreaktionen werden v. a. durch Honigbienen oder Faltenwespen verursacht

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- sind Ihnen die epidemiologischen Grundlagen der Insektengiftallergie bekannt,
- kennen Sie den Stellenwert von Hauttest, In-vitro-Test und Provokation in der Diagnostik von Insektengiftallergien,
- wissen Sie um den Nutzen der molekular definierten Komponentendiagnostik zur Differenzierung von Kreuzreaktivität und Doppelsensibilisierung,
- sind Ihnen die Grundlagen des Behandlungskonzepts bei Insektengiftallergien vertraut,
- kennen Sie die Besonderheiten in der Vorgehensweise bei der spezifischen Immuntherapie.

Hintergrund

Systemische anaphylaktische Reaktionen auf Insektenstiche sind potenziell lebensbedrohlich. Seit fast 70 Jahren wird zur Therapie der Bienen- oder Wespengiftallergie die **spezifische Immuntherapie** angewandt. Bis vor etwa 25 Jahren erfolgte die Behandlung vorwiegend mit Zubereitungen aus homogenisierten Insektenkörpern [1]. Solche Ganzkörperextrakte führten jedoch bei 65 % der Behandelten zu keinem Schutz vor weiteren Allgemeinreaktionen [2], der Behandlungseffekt entsprach damit demjenigen eines Placebo [3]. Zwar wurde bereits früh auf die Möglichkeit einer Behandlung mit Bienen- oder Wespengift hingewiesen [4, 5]. Jedoch erst die Erfahrungen der Arbeitsgruppe um Lichtenstein, die den überlegenen Effekt der Hyposensibilisierung mit Insektengift durch eine kontrollierte Studie belegte [3], führten schließlich zur Änderung des bis dahin üblichen Vorgehens.

Seit Bienen- und Wespengiftzubereitungen für Diagnostik und Therapie verfügbar sind, kann die Hymenopterengiftallergie äußerst wirksam behandelt werden. Eine korrekte spezifische Immuntherapie schützt fast alle Patienten vor neuerlichen systemischen Stichreaktionen. Im Folgenden wird die praktische Durchführung dieser Therapie dargestellt.

Epidemiologie

Während zahlreiche verschiedene Insektenarten durch ihren Stich umschriebene Hautreaktionen auslösen können, werden Allgemeinreaktionen, die sich ohne örtlichen Zusammenhang mit der Stichstelle entwickeln, ganz überwiegend durch Honigbienen (*Apis mellifera*; im Folgenden

Insect venom allergies. Update 2016 for otorhinolaryngologists

Abstract

Due to the increasing incidence of hymenoptera venom allergies and the potentially life-threatening reactions, it is important for otolaryngologists working in allergology to have an understanding of modern diagnostic and treatment standards for this allergic disease. Molecular diagnosis with recombinant single allergens from bee and wasp venom components improves the diagnostics of insect venom allergies, particularly in patients with double-positive extract-based test results. Detection of specific sensitizations to bee or wasp venom enables double sensitizations to be better distinguished from cross-reactivity. Based on patient history and test results, the patient is initially advised on avoidance strategies and prescribed an emergency medication kit. Then, the indication for allergen-specific immunotherapy (AIT) is evaluated. The dose-increase phase can be performed using conventional, cluster, rush, or ultra-rush schedules, whereby rapid desensitization (rush AIT) performed in the clinic seems to be particularly effective as initial treatment.

Keywords

Venom allergy · Anaphylaxis · AIT · Sting challenge · Rush therapy

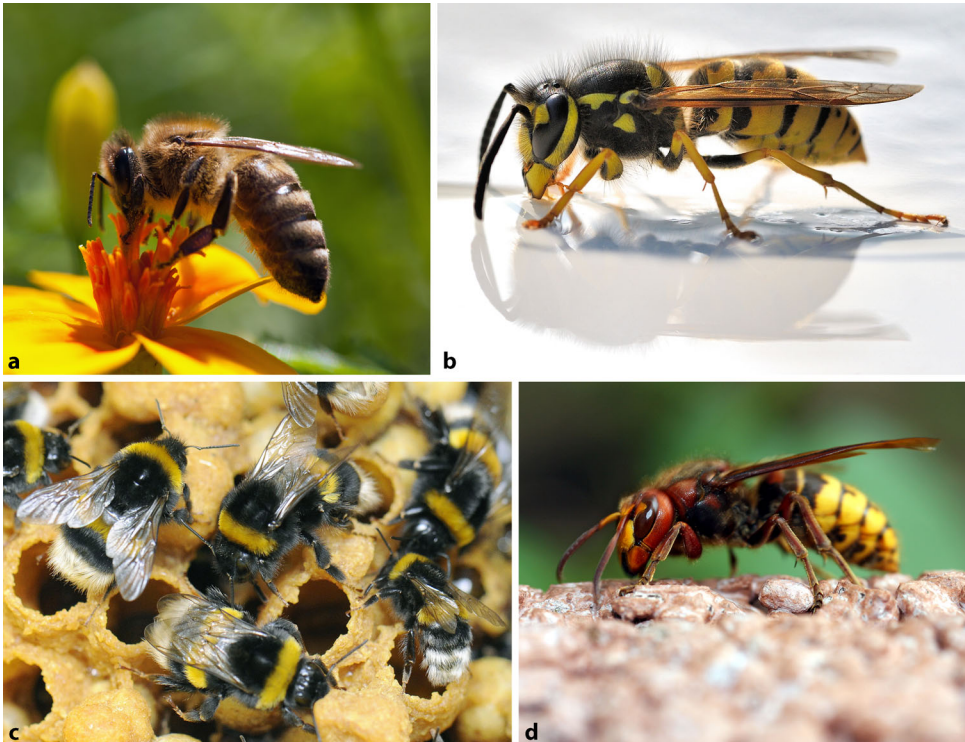


Abb. 1 ▲ a Biene (*Apis mellifera*, Quelle: © gotoole/fotolia.com), b Wespe (*Vespa germanica*, *Vespa vulgaris*, Quelle: © Sabine Schmidt – Fotolia), c Hummel (*Bombus spec.*, Quelle: © Boris Roessler/dpa/lhe) und d Hornisse (*Vespa crabro*, Quelle: © RRF/fotolia.com)

als Biene bezeichnet) oder bestimmte Faltenwespen (*Vespa germanica*, *Vespa vulgaris*; im Folgenden als Wespen bezeichnet) verursacht (■ **Abb. 1**).

Von solchen systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen sind bis zu 5 % der Bevölkerung betroffen [6]. Sie sind fast immer IgE-vermittelt, d. h., es handelt sich um systemische anaphylaktische Reaktionen vom **Soforttyp**. Selten werden in Mitteleuropa systemische Stichreaktionen durch andere Hymenopteren (z. B. Hummeln, *Dolicho vespula spp.*, *Pollistes spp.*, Hornissen, Ameisen) oder Mücken bzw. Bremsen ausgelöst.

Durch Hauttests oder Bestimmung der hymenopterengiftspezifischen IgE-Antikörper im Serum lässt sich eine Sensibilisierung gegenüber Bienen- oder Wespengift bei etwa 25 % der Bevölkerung finden [7, 8]. Solche Befunde allein erlauben jedoch nicht die Diagnose einer klinisch relevanten Insektengiftallergie: Nur 7 % derjenigen mit spezifischen IgE-Antikörpern gegenüber Hymenopterengiften gaben Allgemeinreaktionen auf Hymenopterenstiche an. Die Hymenopterengiftallergie ist keine atopische Erkrankung, eine atopische Veranlagung mag allenfalls bei stärkerer Exposition – wie z. B. Tätigkeit in einer Imkerei – die Sensibilisierung begünstigen [9].

In Deutschland werden jährlich etwa 10–20 Todesfälle infolge systemischer Stichreaktionen erfasst, die tatsächliche Häufigkeit dürfte aber größer sein. Insbesondere bei plötzlichen Todesfällen aus unklarer Ursache ist auch an eine Insektengiftanaphylaxie zu denken, da bei auf diese Weise Verstorbenen häufiger als bei Kontrollen hymenopterengiftspezifische IgE-Antikörper im Serum bzw. im Herzblut nachweisbar waren [10].

Pathophysiologie

Durch den Stich einer Biene werden bis zu 200 µg [11], durch denjenigen einer Wespe etwa 3–10 µg des jeweiligen Toxins [12] abgegeben.

Hymenopterengifte enthalten niedermolekulare Verbindungen (v. a. biogene Amine), Peptide und Proteine. Der Entwicklungsstand des Insekts und seine äußeren Lebensbedingungen können die Giftzusammensetzung beeinflussen. Insbesondere Peptide und Phospholipasen haben zyto-

7 % der Patienten mit spezifischen IgE-Antikörpern gaben Allgemeinreaktionen auf Insektenstiche an

Jährlich werden etwa 10–20 Todesfälle infolge systemischer Stichreaktionen erfasst

Eine Wespe gibt 3–10 µg des Toxins beim Stich ab

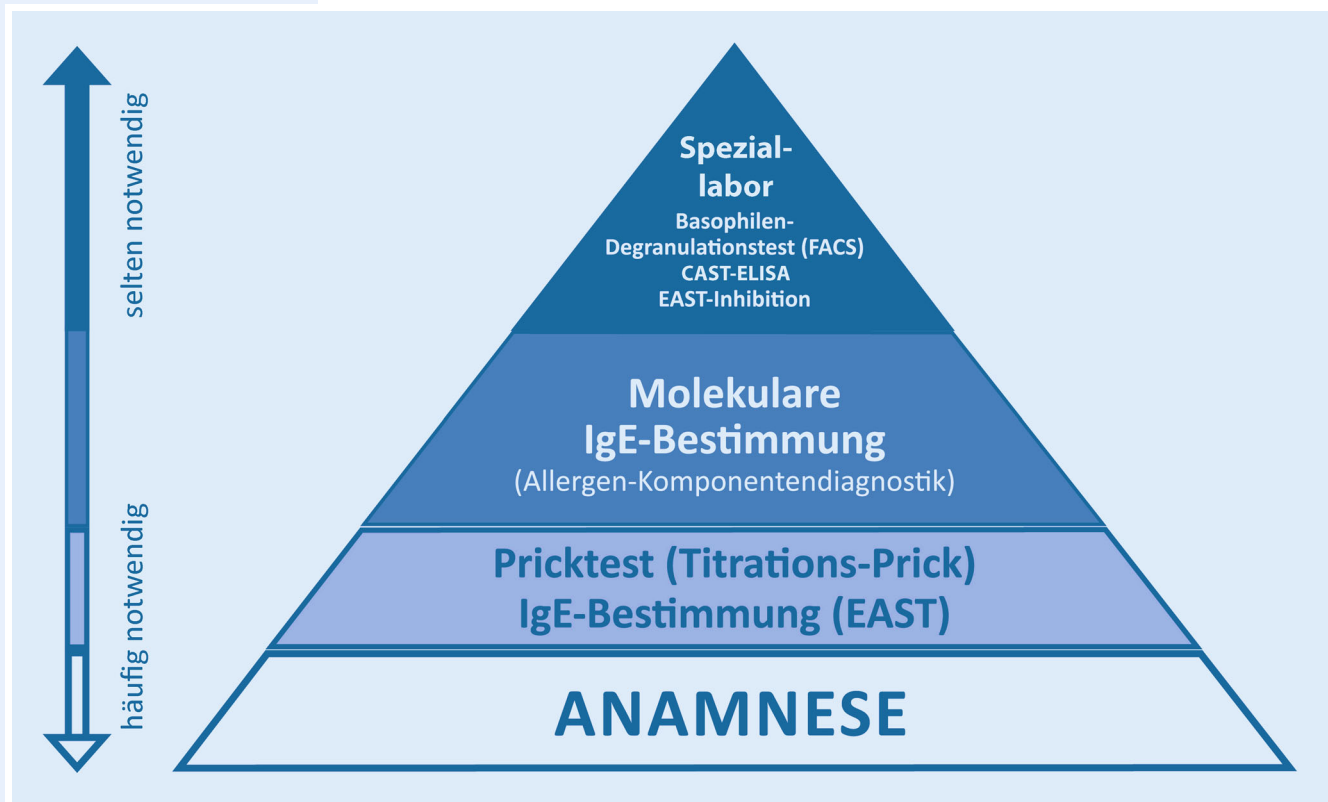


Abb. 2 ▲ „Diagnostische Pyramide“ bei Hymenopterengiftallergie. Erläuterung s. Text. EAST „enzyme-allergo-sorbent test“, quantitative Bestimmung von IgE; FACS „fluorescence-activated cell sorting“, Durchflusszytometrie; CAST-ELISA „cellular allergen stimulation test – enzyme-linked allergosorbent test“, zellulärer Antigenstimulations-test

Im Bienengift ist Phospholipase A2 das wichtigste Allergen

Zwischen Bienen- und Hummeltgift sowie zwischen Wespen- und Hornissengift besteht eine recht nahe Verwandtschaft

und **neurotoxische Wirkungen**, als „spreading factor“ wirken Hyaluronidasen zusammen mit biogenen Aminen.

Im Bienengift ist Phospholipase A2 das wichtigste Allergen, weiter wirken Hyaluronidase, saure Phosphatase, Allergen C und manchmal auch Mellitin oder andere Giftbestandteile allergen. Die Giftzusammensetzungen unterschiedlicher Vespidegattungen oder -arten sind ähnlich, aber nicht identisch. Die wesentlichen Allergene sind hier Phospholipasen, Hyaluronidase und Antigen 5, eine Sensibilisierung auch gegen andere Giftkomponenten wie saure oder alkalische Phosphatasen und Proteasen ist möglich. Zwischen Bienen- und Hummeltgift sowie zwischen Wespen- und Hornissengift besteht eine recht nahe Verwandtschaft. Grundsätzlich ist nicht von einer klinisch bedeutsamen Antigengemeinschaft zwischen Bienen- und Wespengiftinhaltsstoffen auszugehen; bei manchen Patienten besteht allerdings ein Sensibilisierungsmuster, das solche „Kreuzreaktionen“ erkennen lässt.

Diagnostik

Die Ziele der Diagnostik sind

- die Klassifikation der aufgetretenen Reaktion,
- die Aufdeckung des Pathomechanismus und
- die Identifizierung des auslösenden Insekts.

Eine über die Anamnese hinausgehende Diagnostik ist grundsätzlich immer dann nötig, wenn eine systemische Reaktion aufgetreten ist. Ein häufig zu erwartender „positiver“ Testbefund kann nämlich zu erheblicher Verunsicherung des Patienten führen, wenn wegen fehlender Allgemeinreaktion schließlich doch keine spezifische Immuntherapie durchgeführt wird. Abweichend hiervon ist eine weiterreichende Diagnostik dann sinnvoll, wenn von ihr erwartet wird, dass sie zur Einordnung unklarer Reaktionen beiträgt und damit gezielte therapeutische Empfehlungen ermöglicht.

Tab. 1 Skala zur Klassifizierung des Schweregrads anaphylaktischer Reaktionen. (Nach [14])

Grad	Haut	Gastrointestinaltrakt	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf- System
I	Juckreiz	–	–	–
	Urtikaria	–	–	–
	Flush	–	–	–
II	Juckreiz	Nausea	Dyspnoe	Tachykardie ($\Delta > 20/\text{min}$)
	Urtikaria	–	–	Hypotension ($\Delta > 20 \text{ mm Hg systolisch}$)
	Flush	–	–	Schock, Bewusstlosigkeit
III	Juckreiz	Erbrechen	Bronchospasmus	–
	Urtikaria	Defäkation	Zyanose	–
	Flush	–	–	–
IV	Juckreiz	Erbrechen	Atemstillstand	Herz-Kreislauf-Stillstand
	Urtikaria	Defäkation	–	–
	Flush	–	–	–

Nicht alle genannten Symptome treten obligat auf; die Klassifizierung erfolgt nach dem weitreichendsten Symptom.

Neben der Anamnese sind Hauttest und Bestimmung der bienen- und wespengiftspezifischen IgE-Antikörper im Serum die grundlegenden und fast immer ausreichenden diagnostischen Methoden. Da unmittelbar nach einem Stich möglicherweise eine **Refraktärphase** besteht, sollten Hauttests und Messung der spezifischen Serum-IgE-Antikörper frühestens 2 Wochen nach dem letzten Stich, dann aber möglichst rasch erfolgen. Noch günstiger ist es, die Untersuchungen unmittelbar nach dem Stich sowie zusätzlich etwa 4–6 Wochen später vorzunehmen [13]; hier kann dann auch ein Anstieg der Reaktivität gegen nur ein Insektengift aufgrund einer „Boosterung“ durch den Stich zur Identifizierung des auslösenden Insekts beitragen. Wenn Stichreaktionen nicht durch Bienen oder Wespen verursacht wurden, sind die diagnostischen Möglichkeiten aufgrund des weitgehenden Fehlens von Testmöglichkeiten sehr eingeschränkt.

Eine Übersicht über die diagnostischen Verfahren und Entscheidungshilfen bezüglich ihrer Wertigkeit findet sich in **Abb. 2** („Diagnostische Pyramide bei Hymenopterengiftallergien“). Obligat in der Diagnostik ist neben der gründlichen Anamneseerhebung die Durchführung des Haut-Titrationspricktests und der Bestimmung des spezifischen IgE im RAST („radioallergosorbent test“). Insbesondere bei widersprüchlichen Befunden können fakultativ auch sog. In-vitro-Testverfahren eingesetzt werden.

Anamnese

Systemische anaphylaktische Reaktionen werden meist durch einen oder wenige Stiche ausgelöst und sind anhand der Symptome, deren Schweregrad klassifiziert werden sollte (**Tab. 1**), und des **zeitlichen Verlaufs** (Reaktionsbeginn meist nach wenigen Minuten, manchmal rascher, selten nach Stunden oder Tagen) weitgehend sicher zu erkennen. Fehlen objektive Symptome, so sind subjektive Beschwerden wie Schwäche, Schwindel oder Angst allerdings schwer einzuordnen. Abzugrenzen sind örtliche, mit der Stichstelle in Zusammenhang stehende Haut- oder Schleimhautreaktionen sowie selten auch toxische Reaktionen auf eine Vielzahl von Stichen. „Ungewöhnliche“ Reaktionen wie Serumkrankheit, Vaskulitis oder Neuropathie werden ebenfalls durch einen oder wenige Stiche ausgelöst, ihr Pathomechanismus ist unklar.

Während die Patienten recht zuverlässig angeben können, dass ein Bienen- oder Wespenstich zur Reaktion führte, ist die Antwort auf die Frage, ob es sich um eine Biene oder Wespe handelte, nicht unbedingt zuverlässig. Hinweise auf das auslösende Insekt ergeben sich wesentlich aus der Anamnese zu den Umständen des Stichs (**Tab. 2**). Darüber hinaus müssen für die Therapieplanung bedeutsame **individuelle Risikofaktoren** erkannt werden (**Tab. 3**). Es ist zweckmäßig, die Anamnese fragebogengestützt standardisiert zu erfassen.

„Boosterung“ durch den Stich kann zur Identifizierung des Insekts führen

Selten sind toxische Reaktionen auf eine Vielzahl von Stichen

Tab. 2 Mögliche klinische Unterschiede zwischen Bienen- und Wespenstichen

Biene	Wespe
Eher friedlich (Stich erst bei Reizung; Ausnahme: unmittelbare Nähe zum Bienenstock)	Eher aggressiv (z. B. Stich im Vorbeiflug)
Flugzeit Frühjahr bis Spätherbst (auch an warmen Wintertagen)	Flugzeit vorwiegend Sommer bis Herbst
Stachel verbleibt oft in der Haut	Stachel verbleibt seltener in der Haut
In Umgebung eher Blüten (z. B. Barfußlaufen in blühendem Klee), Nähe zu Bienenstöcken	Bei Essen und Trinken im Freien, Nähe zu Abfallkörben oder Fallobst, Küchenarbeit, Tätigkeit an Obststand, Bäckerei usw.

Tab. 3 Risikofaktoren bei Insektengiftallergie

Erhöhtes Stichrisiko

- Imkerei, Imker in der Nachbarschaft
- Berufe wie Obst- oder Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Feuerwehrmann, Landwirt usw.
- Freizeitaktivitäten wie Gärtnerei, Schwimmen, Golf, Radfahren
- Motorradfahren

Risiko besonders schwerer Reaktionen

- Schwere systemische Stichreaktion in der Anamnese (≥Schweregrad III)
- Höheres Patientenalter (≥40 Jahre)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Asthma
- Mastozytose (Hauterscheinungen, Bestimmung der Mastzelltryptase im Serum)
- Behandlung mit β -Blockern oder Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmern
- Starke körperliche Belastungen, Allgemeinerkrankungen, psychische Stresssituationen, erheblicher Alkoholkonsum

Hauttests

Um überschießende Reaktionen zu vermeiden, wird schrittweise im Abstand von 10 min mit **ansteigenden Konzentrationen** von Bienen- und Wespengift (z. B. 0,1 – 1 – 10 – 100 $\mu\text{g/ml}$ im Titrations-Pricktest bis zum Auftreten einer Soforttypreaktion getestet; **Abb. 3**). Dies ist i. Allg. ambulant möglich, bei besonderem Risiko hauttestinduzierter Allgemeinreaktionen wird der Test stationär mit Nachbeobachtung des Patienten bis zum Folgetag vorgenommen.

Wie in **Abb. 3** dargestellt, erfolgt im Abstand von 10 min die Pricktestung in aufsteigenden Dosen (10–100–300 $\mu\text{g/ml}$), bis der Test positiv ausfällt (Quaddelgröße mindestens 70 % der Histaminquaddel). Während die Pricktestung auf Wespengift hier bei einer Prickkonzentration von 100 $\mu\text{g/ml}$ bereits positiv ist und die allergische Sensibilisierung der Patienten aufzeigt (linker Arm), erfolgt die Steigerung der Bienengift-Prick-Konzentration auf 300 $\mu\text{g/ml}$.

In-vitro-Tests

Die bienengift- und wespengiftspezifischen IgE-Antikörper im Serum werden mit einer möglichst sensitiven Testmethode bestimmt. Sind auch bei wiederholter Untersuchung spezifische Serum-IgE-Antikörper nicht nachweisbar und führen Anamnese und Hauttestergebnisse allein zu keiner therapierelevanten Diagnose, so kommen als Zusatzuntersuchungen insbesondere der Basophilen-Degranulationstest oder der Histamin-Liberationstest sowie der spezielle Leukotrien-Freisetzungstest („CAST“) mit peripheren Blutzellen des Patienten in Betracht. Auch die Serumkonzentration an spezifischen IgG-Antikörpern kann Hinweise auf Allergenkontakte geben, dabei dürfen IgG-Antikörper jedoch nicht als „schützend“ im Sinne einer ausbleibenden klinischen Reaktion fehlinterpretiert werden [15].

Insbesondere bei doppelt positiven IgE-Befunden auf Bienen- und Wespengiftgesamtextrakte ist mit den herkömmlichen Tests eine Kreuzreaktivität nicht von einer echten Doppelsensibilisierung abzugrenzen [16]. Tatsächlich sind sie aber bei etwa 45 % der Insektengiftallergiker nachzuweisen [17, 18, 19].



Abb. 3 ◀ Durchführung des Titrations-Pricktests. Erläuterung s. Text

In diesen Fällen kann die molekular definierte **Komponentendiagnostik** mit Einzelallergenen aus Bienen- oder Wespen helfen und eine deutlich höhere diagnostische Präzision ermöglichen [16, 20]. Hintergrund ist, dass im Gift der Honigbiene (*Apis mellifera*) über 100 Einzelkomponenten bekannt sind, von denen 12 als Allergene (Api m 1–12) detektiert werden konnten. Eine ähnlich große Zahl an molekularen Einzelkomponenten findet sich auch im Gift der Faltenwespe (*Vespula vulgaris*). Hier sind v. a. die Allergene Ves v 1, Ves v 2, Ves v 3, Ves v 5 und Ves v 6 von hoher allergener Bedeutung.

Die Kreuzreaktivität zwischen Komponenten von Bienengift und Wespengift beruht entweder auf IgE-Reaktivität gegen Kohlenhydratseitenketten („cross-reactive carbohydrate determinants“, CCD) oder auf einer vergleichbaren Struktur von einzelnen Allergenen auf Proteinebene. Protein-homologien wurden zwischen den Dipeptidylpeptidasen (Api m 5 und Ves v 3), den Hyaluronidasen (Api m 2 und Ves v 2), und Api m 12 und Ves v 6 d als Vitellogenine beschrieben.

Molekularbiologische Verfahren erlauben die Herstellung CCD-freier Allergene ohne Kreuzreaktivität. Bienen- oder wespenspezifische Sensibilisierungen können so auseinandergehalten werden [16, 17, 21]. Ves v 1 und Ves v 5 sind die klassischen Markerallergene für Wespengiftallergien, Api m 1, Api m 3, Api m 4 und Api m 10 für die Bienengiftallergie [18]. Spezifische, CCD-freie Markerallergene können diese Insektengiftsensibilisierungen fast immer eindeutig zuordnen. Insbesondere für Wespengiftallergien erreicht die Sensitivität bei Erfassung von Ves v 1 und Ves v 5 nahezu 97 % [16, 21]. Für die Bienengiftallergie steht aktuell kommerziell nur das rekombinante Majorallergen Api m 1 zur Verfügung [19]. Nur etwa 70 % der Bienengiftallergiker zeigen eine IgE-vermittelte Sensibilisierung auf Api m 1, sodass hier noch eine deutliche diagnostische Lücke besteht. Bei kombinierter Erfassung von Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5 und Api m 10 können hingegen 94 % der Bienengiftallergiker korrekt erfasst werden [19, 22].

Diagnostische Stichprovokation

In einigen Zentren wird eine diagnostische Stichprovokation mit Wespen, teilweise auch mit Bienen nach Ende einer Immuntherapie mit dem entsprechenden Allergen durchgeführt, um den Erfolg zu dokumentieren und ggf. Argumente für eine Fortführung der Therapie oder die weitere Notwendigkeit eines **Anaphylaxie-Notfallsets** zu sammeln. Sie ist jedoch keinesfalls Standard und setzt viel Erfahrung im Ansetzen der Insekten und der Handhabung der Situation voraus. Bei nicht hyposensibilisierten Patienten sollte sie unterbleiben, da schwer beherrschbare lebensbedrohliche Reaktionen auftreten können [23]. Außerdem hat das Ausbleiben einer systemischen Reaktion bei dieser Stichprovokation nicht immer einen eindeutigen Aussagewert hinsichtlich der Reaktion bei einem Folgestich [24].

CCD-freie Allergene erlauben die Unterscheidung von bienen- und wespenspezifischer Sensibilisierung

Ves v 1 und Ves v 5 sind Marker für Wespengiftallergien

Marker für Bienengiftallergien sind Api m 1, Api m 3, Api m 4 und Api m 10

Eine systemische anaphylaktische Reaktion kann nur anhand der Anamnese festgestellt werden

Patienten mit Reaktion auf Aeroallergene haben oft niedrigere Hauttestschwellen für Insektengifte

Manchmal finden sich bei anaphylaktischen Stichreaktionen keine Hinweise auf eine Sensibilisierung

Akute Stichreaktionen werden symptomatisch behandelt

Unter β -Blockern können Allgemeinreaktionen besonders schwer verlaufen

Interpretation der Befunde

Zur endgültigen Diagnosestellung ist eine sorgfältige Abwägung aller Befunde erforderlich. Da eine systemische anaphylaktische Reaktion nur anhand der Anamnese festgestellt werden kann, muss bei Fehlen von objektiven Symptomen (beispielsweise von typischen Hautveränderungen) das klinische Bild besonders kritisch bewertet werden. Sowohl „falsch-positive“ als auch „falsch-negative“ Ergebnisse sind in allen Testsystemen möglich.

So nimmt beispielsweise mit zunehmendem Intervall zur letzten Reaktion v. a. die Konzentration spezifischer IgE-Antikörper im Serum, in geringerem Ausmaß auch die Reagibilität im Hauttest ab [25, 26]. Bereits nach wenigen Monaten können insektengiftspezifische Serum-IgE-Antikörper nicht mehr nachweisbar sein. Umgekehrt finden sich bei Patienten mit Soforttypreaktionen im Pricktest auf häufige Aeroallergene (Katzen-, Hausstaubmilben-, Gräserallergene) häufiger niedrigere Hauttestschwellen und höhere Konzentrationen an spezifischem Serum-IgE für Hymenopterengifte als bei Patienten ohne solche Reaktionen auf Aeroallergene [9]. Niedrigere Konzentrationen oder Fehlen der spezifischen IgE-Antikörper im Serum sind häufiger bei Wespen- als bei Bienengiftallergie [26]. Von der hymenopterengiftspezifischen Reagibilität im Testsystem darf nicht auf den Schweregrad früherer oder zukünftiger Stichreaktionen geschlossen werden [26, 27].

Manchmal werden auch bei schweren, offensichtlich anaphylaktischen Stichreaktionen diagnostisch keine oder nur grenzwertige Hinweise auf eine Hymenopterengiftsensibilisierung gefunden. Neben der Möglichkeit des Versagens der diagnostischen Methoden ist hier an nicht IgE-vermittelte Reaktionen (z. B. Immunkomplexanaphylaxie, Idiosynkrasie) sowie an andere Auslöser als *Apis mellifera* oder *Vespula germanica* bzw. *vulgaris* zu denken.

Therapie

Grundzüge

Die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen bei allergischer Reaktionslage sind **Karenz**, Pharmakotherapie und Hyposensibilisierung. Akute Stichreaktionen werden symptomatisch behandelt. Bei schwereren Stichreaktionen muss der Patient im Hinblick auf künftige Stiche versorgt werden (s. unten), was leider bisher völlig unzureichend in der Realität erfolgt [28].

Über Karenzmaßnahmen wird der Patient persönlich sowie mithilfe eines Merkblatts ([29]; **Abb. 4**) informiert. Patienten mit systemischer anaphylaktischer Reaktion wird eine Notfallmedikation zum ständigen Mitführen verordnet [30].

Außer bei gesichert erfolgreicher Hyposensibilisierung werden bei einem neuerlichen Stich ein rasch wirkendes Antihistaminikum sowie ein Kortikosteroid (100 mg Prednisolonäquivalent) sofort eingenommen, bei Auftreten systemischer Symptome wird zusätzlich ein Adrenalin-Pen zur Selbstinjektion angewendet. Erfolgreich hyposensibilisierte Patienten wenden die Notfallmedikation erst an, wenn wider Erwarten erneut Allgemeinsymptome auftreten.

Örtliche Reaktionen werden topisch antiphlogistisch (Kortikosteroid-Externum, feuchte Umschläge) behandelt. Eine rasch einsetzende **systemische Kortikosteroidtherapie** kann bei sehr schweren örtlichen Reaktionen oder „ungewöhnlichen“ Stichreaktionen nötig sein. Über das Verhalten bei einem neuerlichen Stich muss der Patient eingehend aufgeklärt werden, eine zusätzliche schriftliche Information ist empfehlenswert.

Patienten mit systemischen Soforttypreaktionen dürfen nicht mit β -Blockern therapiert werden, da unter solcher Behandlung Allgemeinreaktionen besonders schwer und protrahiert verlaufen können und therapeutisch schlecht beeinflussbar sind. Nur bei sorgfältiger Indikationsstellung kann hiervon abgewichen werden, eine besonders intensive allergologische Betreuung ist dann erforderlich.

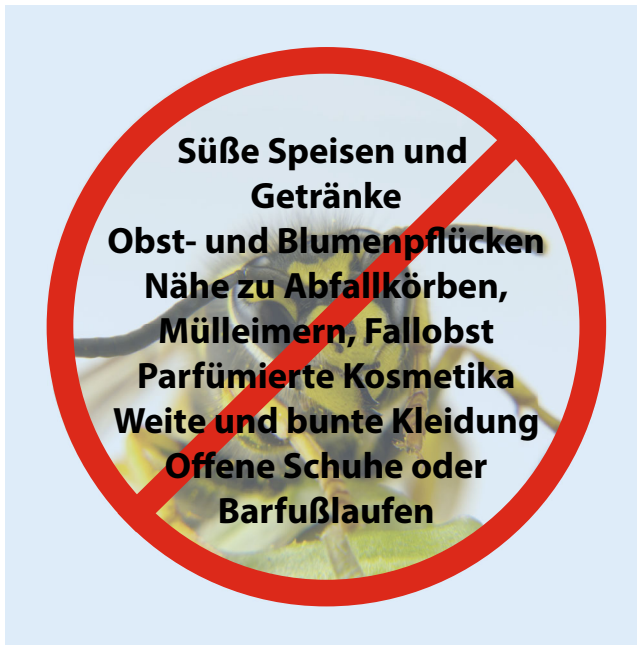


Abb. 4 ◀ Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen des Hymenopterenallergikers zur Stichprophylaxe. Die genannten Dinge oder Tätigkeiten sollten vermieden werden (Quelle: © james63/iStock/Thinkstock)

Hyposensibilisierung

Indikation

Bei Patienten mit systemischen, IgE-vermittelten Soforttypreaktionen auf einen Bienen- oder Wespenstich (ggf. auch Hummel- oder Hornissenstich) ist grundsätzlich die Indikation zur Hyposensibilisierung gegeben, d. h. bereits bei **generalisierten Hautreaktionen**.

Von anderen Autoren wird die spezifische Hyposensibilisierung (SIT) nur bei schwereren Allgemeinreaktionen durchgeführt [31]. Da bei einem Teil der Patienten weitere Stiche zu Reaktionen höheren Schweregrads führen, sollte zumindest bei Vorliegen von Risikofaktoren (▣ **Tab. 3**) nicht auf die Hyposensibilisierung verzichtet werden. In jedem Fall ist das Für und Wider des Verzichts auf eine Hyposensibilisierung mit dem Patienten sorgfältig zu besprechen.

Lediglich für das Kindesalter konnte gezeigt werden, dass bei ausschließlich auf die Haut beschränkten systemischen Stichreaktionen weitere Stiche in weniger als 10 % der Fälle erneut systemische Reaktionen auslösen und eine Zunahme des Schweregrads unwahrscheinlich ist [32]. Auch bei Kindern sollte das therapeutische Vorgehen individuell unter Berücksichtigung der Zuverlässigkeit der Anamnese und der Gefährdung durch kindliches Verhalten mit den Erziehungsberechtigten festgelegt werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte die Hyposensibilisierung angesichts des Risikos neuerlicher anaphylaktischer Reaktionen auch für das Ungeborene vor Eintritt einer Schwangerschaft begonnen werden.

Im deutschen Sprachraum wurde früher häufig zur Indikationsstellung ein Score-System herangezogen, in dem der Schweregrad der Reaktion, die Ergebnisse des Hautschwellentests und die Konzentration der hymenopterengiftspezifischen Serum-IgE-Antikörper mit Punkten bewertet und daraus eine Punktesumme gebildet wurden. Dieses Schema ist zur Erkennung durch weitere Stiche gefährdeter Patienten ungeeignet: So reagierten Patienten, bei denen nach diesem Score eine Indikation zur spezifischen Immuntherapie nicht bestand, bei weiteren Stichen sogar häufiger systemisch und zeigten in einem höheren Prozentsatz eine Zunahme des Schweregrads als solche, denen nach diesem Punkteschema eine Hyposensibilisierung zwar empfohlen, aber aus unterschiedlichen Gründen nicht vorgenommen worden war [33].

Besteht sowohl eine Bienen- als auch eine Wespengiftallergie oder ist bei gleichzeitiger Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift unklar, ob ein Bienen- oder Wespenstich Ursache einer systemischen Reaktion war, so wird mit beiden Giften hyposensibilisiert. Hummel- bzw. Hornissengift sind kommerziell nicht verfügbar, sie sind jedoch mit Bienen- bzw. Wespengift nahe verwandt. Da sich die Gefährdung des Patienten i. Allg. aus weiteren Bienen- bzw. Wespenstichen

Im Kindesalter ist eine Zunahme des Schweregrads unwahrscheinlich

Die Hyposensibilisierung sollte vor Eintritt einer Schwangerschaft begonnen werden

Ein festes Schema ist zur Erkennung durch weitere Stiche gefährdeter Patienten ungeeignet

Hummel- bzw. Hornissengift sind kommerziell nicht verfügbar

ergibt, kann bei einer Reaktion auf einen Hummelstich mit Bienengift und bei Reaktion auf einen Hornissenstich mit Wespengift behandelt werden. Besteht jedoch das Risiko weiterer Hummel- bzw. Hornissenstiche aufgrund **besonderer Exposition**, so sollte versucht werden, das jeweilige Gift zur Behandlung zu erhalten, da Unterschiede in der Zusammensetzung [34] dann bedeutsam sein könnten.

Bei Patienten mit gesteigerten örtlichen Reaktionen oder „**ungewöhnlichen**“ **Stichreaktionen** besteht grundsätzlich keine Indikation zur Hyposensibilisierung [31]. In besonderen Einzelfällen, so bei serumkrankheitsähnlichen Reaktionen [35], kann sie ggf. in Betracht gezogen werden.

Kontraindikationen

Sowohl bei der Indikationsstellung zur Hymenopterengifthyposensibilisierung als auch bei ihrer Durchführung sind die allgemeinen Regeln der SIT zu beachten [36]. Im Vergleich zur spezifischen Immuntherapie bei **respiratorischen Erkrankungen** gibt es jedoch einige Besonderheiten. So führen höheres Lebensalter und manche internistischen, insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen zu einem höheren Risiko bei anaphylaktischen Reaktionen, die sowohl als Hyposensibilisierungsnebenwirkung als auch infolge von weiteren Stichen auftreten können. Hier ist i. Allg. das Risiko einer Hyposensibilisierung unter optimaler Therapie der Grunderkrankung wesentlich geringer als dasjenige akzidenteller Stichreaktionen beim nicht hyposensibilisierten Patienten. Insbesondere Risikofaktoren (■ **Tab. 3**) sind daher gegen mögliche Kontraindikationen abzuwägen. Während einer Schwangerschaft darf eine Hyposensibilisierung zwar nicht begonnen werden, bei guter Verträglichkeit ist ihre Fortführung aber möglich.

Bei Patienten mit **malignen Tumoren**, Autoimmunerkrankungen oder anderen Erkrankungen des Immunsystems (einschließlich HIV-Infektion) ist eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig. Hier wird befürchtet, dass es durch Hyposensibilisierungswirkungen auf das Immunsystem zu einer Verschlechterung der Begleiterkrankung kommen könnte. Die spezifische Immuntherapie kann hier durchaus nötig und möglich sein [37], die Indikation ist unter Berücksichtigung der Umstände des Einzelfalls zu stellen: Beispielsweise können wiederholte lebensbedrohliche Stichreaktionen ungeachtet der Begleiterkrankung oder eine Begleiterkrankung ohne bedeutsames Progressionsrisiko für eine Hyposensibilisierung sprechen, leichtere systemische Stichreaktionen bei unklarer Entwicklungstendenz der Begleiterkrankung aber eher dagegen.

Therapieführung

Es sind wässrige Allergenzubereitungen sowie an Aluminiumhydroxid adsorbierte Depotextrakte verfügbar, die s.c. injiziert werden. Die übliche Erhaltungsdosis besteht aus 100 µg Hymenoptergift alle 4 Wochen. Da der Erfolg der Hyposensibilisierung dosisabhängig ist, können Patienten, bei denen die übliche Erhaltungsdosis nicht ausreichend wirksam ist, durch eine Dosiserhöhung meist doch noch vollständig geschützt werden. So kann erwogen werden, bei Patienten mit Risikofaktoren (■ **Tab. 3**) grundsätzlich eine bereits erhöhte Erhaltungsdosis von 200 µg/4 Wochen zu wählen; dies gilt insbesondere für die Hyposensibilisierung mit Bienengift, da Bienen bis zu 200 µg Gift abgeben können [11].

Für die Steigerungsphase existieren zahlreiche Therapieprotokolle, nach denen die Erhaltungsdosis in kürzerer oder längerer Zeit erreicht wird. Es lassen sich 2 grundsätzliche Vorgehensweisen unterscheiden:

- Schnellhyposensibilisierung und
- konventionelle Hyposensibilisierung.

Die **Schnellhyposensibilisierung** führt zum Erreichen der Erhaltungsdosis nach Stunden bis wenigen Tagen, die konventionelle Hyposensibilisierung bewirkt das Erreichen der Erhaltungsdosis nach Wochen bis Monaten.

Bei der Wahl eines Behandlungsprotokolls ist Folgendes zu berücksichtigen:

Die therapeutische Wirksamkeit ist am besten für die übliche Schnellhyposensibilisierung und die konventionelle Hyposensibilisierung mit wässrigen Allergenzubereitungen belegt. Besonders während der Flugzeit der Insekten ist ein möglichst rascher Schutz anzustreben. Bei üblicher Schnellhyposensibilisierung ist die Wirkung bereits bei Erreichen der Erhaltungsdosis eingetreten, für „ultraschnelle“ Schemata ist dies bisher nicht ausreichend belegt.

Der Erfolg der Hyposensibilisierung ist dosisabhängig

Bienen können bis zu 200 µg Gift abgeben

Während der Flugzeit der Insekten ist ein möglichst rascher Schutz anzustreben

Bei üblicher Schnellhyposensibilisierung mit Erreichen der Erhaltungsdosis in 5–8 Tagen sollen systemische **anaphylaktische Nebenwirkungen** häufiger sein als bei langsamer, konventioneller oder bei „ultraschneller“ (in Stunden) Dosissteigerung. Studien, die diesen Unterschied eindeutig belegen, gibt es allerdings nicht. Ein Vergleich repräsentativer Untersuchungen zeigt, dass die Häufigkeit systemischer Reaktionen während der Steigerungsphase nicht einfach mit dem Behandlungsprotokoll korreliert [38]. Bei Verwendung von Depotextrakten sind örtliche und systemische Nebenwirkungen seltener als mit wässrigen Allergenzubereitungen [39].

Vor allem in der Steigerungsphase müssen akzidentelle Stiche vermieden werden, was am ehesten durch **stationäre Behandlung** erreicht wird.

Bei Patienten mit dem Risiko besonders schwerer Reaktionen sollte die Steigerungsphase der Hyposensibilisierung stationär erfolgen.

Insgesamt erscheint als Initialtherapie die in der Klinik durchgeführte übliche Schnellhyposensibilisierung als besonders geeignet. Sie führt rasch zum Schutz des Patienten, kann unter **Sicherheitsvorkehrungen** (u. a. Insektengitter an den Fenstern) auch während der Insektenflugzeit vorgenommen werden und ermöglicht bei Nebenwirkungen eine unverzügliche Behandlung. Wird die Erhaltungsdosis mit einer wässrigen Allergenzubereitung erreicht, so kann ggf. mit einem aluminiumhydroxidadsorbierten Extrakt weiterbehandelt werden. Hiermit könnte auch eine Verlängerung des Injektionsintervalls bis zu 8 Wochen möglich sein. Ausreichende Erfahrungen hierzu liegen aber noch nicht vor, sodass zumindest bei Patienten mit Risikofaktoren (■ Tab. 3) der übliche Injektionsabstand von 4 Wochen vorerst nicht verlängert werden sollte.

Nebenwirkungen

Stärkere örtliche Reaktionen an den Injektionsstellen treten bei vielen Patienten auf, ihre Ausprägung nimmt im Lauf der Therapie meist ab. Sie können symptomatisch mit einer Kortikosteroidcreme und feuchten Umschlägen behandelt werden. Bei manchen Patienten kommt es zu unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit, die sich bei weiterer Therapie meist wieder verlieren.

Bedeutsam für die Therapieführung sind systemische anaphylaktische Nebenwirkungen, die in größeren Untersuchungen mit mehr als 50 Patienten während der Steigerungsphase bei etwa 2 [40] bis 40 % der Patienten [41] beobachtet wurden. Meist sind dies milde, rasch abklingende Reaktionen (v. a. ausschließlich Hautsymptome), eine symptomatische Therapie ist häufig nicht erforderlich. Das Vollbild eines anaphylaktischen Schocks ist selten [42]. Nach Abklingen der Symptome systemischer Nebenwirkungen kann die Hyposensibilisierung i. Allg. nach **vorübergehender Dosisreduktion** um 1–2 Stufen entsprechend dem Protokoll fortgesetzt werden.

Selten treten systemische anaphylaktische Reaktionen wiederholt und dann manchmal nicht nur während der Steigerungsphase, sondern auch während der Erhaltungstherapie auf. Dies ist wesentlich häufiger bei Bienengift- als bei Wespengifthyposensibilisierung [43]. Als mögliche begünstigende Faktoren gelten andere Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis (z. B. Rhinoconjunctivitis allergica), andere Begleiterkrankungen, v. a. **Schilddrüsenfunktionsstörungen**, Fokalinfectionen, Mastozytose, außerdem psychogene oder **körperliche Stressoren** sowie die Einnahme während einer spezifischen Immuntherapie nicht zulässiger Medikamente (v. a. β -Blocker). Sind solche Einflüsse ausgeschlossen oder nicht zu beheben, kann eine Erhöhung der Erhaltungsdosis auf 200 μ g (ggf. auch höher) manchmal erfolgreich sein [44]; dabei wird zunächst die Behandlungsdosis um 1–2 Stufen reduziert, anschließend auf die höhere Erhaltungsdosis gesteigert.

Außerdem kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika die Nebenwirkungsrate vermindern [45, 46]. Im Einzelfall kann auch die Prämedikation mit einem systemisch gegebenen Kortikosteroid für eine begrenzte Zeitdauer in Betracht kommen. Ist dennoch keine Verträglichkeit zu erreichen, so erfolgt die Dauerbehandlung mit der höchsten vertragenen Dosis, sofern diese mindestens 50 μ g beträgt [31]. Hierbei kann versucht werden, die je Zeiteinheit injizierte Dosis durch Verkürzung der Injektionsintervalle auf 2 oder 3 Wochen zu erhöhen. Wegen wiederholter systemischer anaphylaktischer Reaktionen nicht behandelbare Patienten sind bei neuerlichen Stichen wohl besonders gefährdet.

In Einzelfällen wurden auch andere Nebenwirkungen beobachtet, so beispielsweise Allgemeinsymptome mit erhöhter Körpertemperatur, Schwellung von Gelenken, **Vasculitis allergica** oder **Granulome** an der Injektionsstelle. Kommt es im Zusammenhang mit einer Hyposensibilisierung

Örtliche Reaktionen an den Injektionsstellen treten bei vielen Patienten auf

Vorbehandlung mit Antihistaminika kann die Nebenwirkungsrate vermindern

Langfristig kann das spezifische IgE vollständig negativ werden

Bei bis zu 100 % der Patienten kann durch eine spezifische Immuntherapie ein vollständiger Schutz erreicht werden

zu Krankheitserscheinungen, so ist sorgfältig zu überprüfen, inwieweit sie mit der Behandlung ursächlich verknüpft sind sowie ob und ggf. wie die Therapie fortgeführt werden kann.

Erfolgskontrolle

Die Hymenopterengift-hyposensibilisierung führt zu zahlreichen immunologischen Effekten. Mit Methoden der klinischen Diagnostik lässt sich u. a. zeigen, dass es initial zu einem Anstieg der Hauttestreaktivität und der spezifischen IgE-Antikörper im Serum auf das zur Therapie verwandte Hymenopterengift kommt. Langfristig kann das spezifische IgE dann vollständig negativ werden. Demgegenüber steigen die spezifischen IgG-Antikörper an und bleiben längerfristig erhöht (initial bevorzugt IgG-1-, später IgG-4-Antikörper). Immunologische Befunde lassen jedoch den Behandlungserfolg nicht eindeutig vorhersagen [15, 47].

Bei etwa 80 % bis nahezu 100 % der Patienten kann durch eine spezifische Immuntherapie ein vollständiger Schutz erreicht werden, d. h. ein neuerlicher Stich führt nicht mehr zu einer systemischen anaphylaktischen Reaktion. Das Ausbleiben dieses Therapieeffekts kann nur durch eine neuerliche systemische Reaktion des Patienten auf einen Stich belegt werden.

Die Reaktionslage wird entweder – wie bereits dargestellt – durch einen Stichprovokationstest mit einem lebenden Insekt überprüft, der unter Berücksichtigung der Kontraindikationen in intensivmedizinischer Notfallbereitschaft standardisiert erfolgt [48], oder durch Beurteilung der Reaktion des Patienten auf einen weiteren akzidentellen Stich („Feldstich“), welche jedoch aufgrund der fehlenden Standardisierung weniger aussagekräftig ist [49]. Die Nachbeobachtungszeit nach einer Stichprovokation sollte auch bei immuntherapierten Patienten bis zum Folgetag dauern.

Wird die Stichprovokation ohne systemische Reaktion vertragen, so ist dies für den Patienten auch psychologisch äußerst beruhigend. Sollten bei dieser jedoch weiterhin systemische allergische Reaktionen auftreten, so kann durch **Steigerung der Erhaltungsdosis** auf 200 µg Hymenopterengift alle 4 Wochen (ggf. auch höher) in den allermeisten Fällen eine vollständige Schutzwirkung erreicht werden. Entsprechend ist die Indikation zur Dosissteigerung zu bedenken, wenn ein akzidenteller Stich bei Patienten unter Hyposensibilisierung erneut zu einer systemischen Reaktion führt; hierbei ist zu prüfen, ob tatsächlich das Insekt, mit dessen Gift hyposensibilisiert wird, für die Reaktion verantwortlich war.

Kontrolluntersuchungen haben zum Ziel, auffällige Verläufe zu erkennen, die sich nicht durch neuerliche systemische Stichreaktionen zeigen. Sie umfassen die Anamnese hinsichtlich zwischenzeitlicher Hymenopterenstiche, hinzutretener Begleiterkrankungen sowie aktueller Medikation, Überprüfung der Hauttestreaktivität und Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im Serum gegenüber Bienen- und Wespengift.

Diese Untersuchungen sollten bei Patienten mit systemischen anaphylaktischen Stichreaktionen grundsätzlich einmal jährlich zur Verlaufskontrolle und auch nach Ende der Hyposensibilisierung erfolgen. Weiter sind sie angezeigt

- bei bedeutsamen Nebenwirkungen der spezifischen Immuntherapie,
- vor dem Stichprovokationstest,
- vor Beendigung der Hyposensibilisierung und
- unabhängig von der Reaktion nach jedem akzidentellen Hymenopterenstich.

Bei erheblichen Nebenwirkungen der spezifischen Immuntherapie ist ggf. die zusätzliche Bestimmung weiterer Laborparameter zu erwägen. Bei einem akzidentellen Hymenopterenstich sollte möglichst umgehend und 2–3 Wochen nach dem Stich eine Untersuchung erfolgen. Die dabei erhobenen Befunde müssen unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsbildes bewertet werden, wobei v. a. Risikofaktoren des Patienten (■ **Tab. 3**) berücksichtigt werden müssen.

Dauer

Bisher ist nicht eindeutig geklärt, wie lange die Hyposensibilisierung mit Hymenopterengift vorgenommen werden muss. Von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology wird derzeit Folgendes empfohlen [31]: Die spezifische Immuntherapie kann beendet werden, sofern

- die Behandlungsdauer mindestens 3–5 Jahre betrug,
- systemische allergische Therapie Nebenwirkungen nicht aufgetreten sind [49] und

- der Stich eines lebenden Insekts (Stichprovokation, akzidenteller Stich) ohne systemische Reaktion vertragen wurde.

Sind die beiden letztgenannten Bedingungen nicht erfüllt, so wird eine Fortführung der Therapie bis zum Verlust der Hauttestreaktivität *und* der spezifischen Serum-IgE-Antikörper gegenüber dem zur Hyposensibilisierung verwandten Hymenopterengift empfohlen [31]. Solche negativen Testausfälle schließen das Auftreten neuerlicher systemischer anaphylaktischer Stichreaktionen jedoch offensichtlich nicht aus [50]. Zumindest in den ersten 1–2 Jahren nach Beendigung der Hyposensibilisierung ist bei Stichprovokation das Risiko erneuter systemischer anaphylaktischer Stichreaktionen nicht größer als während Hyposensibilisierung [49, 51, 52, 53, 54]. Nach Absetzen der Hyposensibilisierung sollten Stichprovokationstests nicht routinemäßig erfolgen, da schwere Stichreaktionen nach Therapieende mit wiederholten erneuten Stichen verknüpft sind [55].

Gründe für eine längere, ggf. auch **lebenslange Hyposensibilisierung** können Risikofaktoren sein (■ Tab. 3). Welche Relevanz sie für die Therapieführung haben, muss individuell entschieden werden. In gleicher Weise sind ggf. auffällig hohe Konzentrationen an spezifischen IgE-Antikörpern bzw. auffällig niedrige Hauttestschwellen am geplanten Therapieende zu berücksichtigen.

Nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie muss der Patient weiterhin versuchen, akzidentelle Stiche zu vermeiden. Kommt es nach Behandlungsende wiederum zu systemischen Stichreaktionen, so ist eine erneute spezifische Immuntherapie erforderlich.

Fazit für die Praxis

- Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen treten bei bis zu 5 % der Bevölkerung auf und sind fast immer IgE-vermittelt im Sinne systemischer anaphylaktischer Reaktionen vom Soforttyp.
- Die bienengift- und wespengiftspezifischen IgE-Antikörper im Serum werden bestimmt.
- Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte nicht auf die Hyposensibilisierung verzichtet werden.
- Im Fall systemischer anaphylaktischer Nebenwirkungen der spezifischen Immuntherapie kann zumeist nach vorübergehender Dosisreduktion die Therapie fortgesetzt werden.
- Die Steigerung der Erhaltungsdosis führt oft zu einer vollständigen Schutzwirkung.
- Nach Beendigung der spezifischen Immuntherapie muss der Patient weiterhin versuchen, akzidentelle Stiche zu vermeiden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. L. Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden, Deutschland
ludger.klimek@Allergiezentrum.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Klimek, N. Dippold und A. Sperl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Benson RL, Semenov H (1930) Allergy and its relation to bee sting. *J Allergy* 1(2):105–116
- Golden DB et al (1981) Treatment failures with whole-body extract therapy of insect sting allergy. *JAMA* 246(21):2460–2463
- Hunt KJ et al (1978) A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 299(4):157–161
- Lotter G (1939) Sensibilisierung für Bienengift durch Typhus-Antitoxin und Desensibilisierung mit Forapin. *Munch Med Wochenschr* 86:330–331
- Loveless MH, Fackler WR (1989) Wasp venom allergy and immunity. 1956. *Allergy Proc* 10(2):157–160
- The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (1993) Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 48(14 Suppl):48–82
- Golden DB et al (1982) Prevalence of hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 69:124
- Schafer T, Przybilla B (1996) IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 51(6):372–377
- Przybilla B, Ring J, Grieshammer B (1991) Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 46(8):570–576
- Schwartz HJ et al (1988) Hymenoptera venom-specific IgE antibodies in post-mortem sera from victims of sudden, unexpected death. *Clin Allergy* 18(5):461–468

Negative Testausfälle schließen neuerliche systemische Stichreaktionen nicht aus

Stichprovokationstests sollten nicht routinemäßig erfolgen

11. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB (1994) Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 93(5):831–835
12. Dhimi S et al (2015) Allergen immunotherapy for insect venom allergy: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 6:6
13. Goldberg A, Confino-Cohen R (1997) Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 100(2):182–184
14. Ring J, Messmer K (1977) Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1(8009):466–469
15. Muller U, Helbling A, Bischof M (1989) Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 44(6):412–418
16. Vos B et al (2013) Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to *Vespula* venom. *J Allergy Clin Immunol* 131(4):1225–1227.e1
17. Hofmann SC et al (2011) Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 127(1):265–267
18. Jakob T, Ollert M (2011) Rekombinante Insektengiftallergene – Nutzen in der Abgrenzung von Kreuzsensibilisierungen und echten Doppelsensibilisierungen. *Allergo J* 20:22–23
19. Jakob T et al (2012) Comparable IgE reactivity to natural and recombinant Api m 1 in cross-reactive carbohydrate determinant-negative patients with bee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 130(1):276–278 (author reply 278–279)
20. Spillner E, Blank S, Jakob T (2012) Fallstricke und aktueller Status der molekularen Diagnostik der Insektengiftallergie. *Allergo J* 21:249–256
21. Kohler J et al (2014) Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 133(5):1383–1386.e6
22. Spillner E, Blank S, Jakob T (2014) Hymenoptera allergens: from venom to „venome“. *Front Immunol* 5:77
23. Bauer CP (1986) Stichprovokation zur Diagnostik von Insektengift-Allergien? *Allergologie* 9:14
24. Franken HH et al (1994) Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 93(2):431–436
25. Harries MG et al (1984) Skin and radioallergosorbent tests in patients with sensitivity to bee and wasp venom. *Clin Allergy* 14(5):407–412
26. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B (1989) Diagnostische Befunde bei Hymenopterengiftallergie. Zur Bedeutung von Anamnese, Hauttest und RAST. *Allergologie* 12:192–202
27. Kampelmacher MJ, van der Zwan JC (1987) Provocation test with a living insect as a diagnostic tool in systemic reactions to bee and wasp venom: a prospective study with emphasis on the clinical aspects. *Clin Allergy* 17(4):317–327
28. Bresser H, Sandner C, Rakoski J (1992) Insektentstichnotfälle in München 1992. *Allergo J* 4:373–376
29. Przybilla B (1998) Insektengift-Allergie. *Aktuelle Derm* 24:382–387
30. Bilo MB et al (2016) Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings – an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy* 71(7):931–943
31. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (1993) Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 48(14 Suppl):36–46
32. Valentine MD et al (1990) The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 323(23):1601–1603
33. Przybilla B, Ring J, Rieger B (1992) Die Indikation zur Hymenopterengift-Hyposensibilisierung kann nicht anhand eines diagnostischen Parameter bewertenden Punkteschemas gestellt werden. *Allergologie* 15:114–119
34. Stapel SO et al (1998) Allergy to bumblebee venom. II. IgE cross-reactivity between bumblebee and honeybee venom. *Allergy* 53(8):769–777
35. Reisman RE, Livingston A (1989) Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 84(3):331–337
36. Burks AW et al (2013) Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 131(5):1288–1296.e3
37. Jessberger B et al (1994) Hymenopterengiftallergie: Hyposensibilisierungstherapie trotz vorhandener Kontraindikationen. *Allergologie* 17:255–260
38. Przybilla B et al (2011) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo J* 20(6):318–339 (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGA-KI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI))
39. Rueff F, Bollessen M, Przybilla B (1998) Efficacy and safety of honeybee venom (HBV) immunotherapy with an aqueous (AE) and an aluminiumhydroxide adsorbed depot extract (DE). *Allergy* 43(Suppl 43):208
40. Nataf P, Guinnee MT, Herman D (1984) Rush venom immunotherapy: a 3-day programme for hymenoptera sting allergy. *Clin Allergy* 14(3):269–275
41. Rueff F, Reißig J, Przybilla B (1997) Nebenwirkungen der Schnellhyposensibilisierung mit Hymenopterengift. *Allergo J* 6(Suppl 1):59–64
42. Krishna MT et al (2011) Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 41(9):1201–1220
43. Rzany B et al (1991) Clinical characteristics of patients with repeated systemic reactions during specific immunotherapy with hymenoptera venoms. A retrospective study. *Allergy* 46(4):251–254
44. Bousquet J et al (1988) Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 61(1):63–68
45. Berchtold E, Maibach R, Muller U (1992) Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 22(1):59–65
46. Brockow K et al (1997) Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 100(4):458–463
47. Ewan PW et al (1993) Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 23(8):647–660
48. Rueff F et al (1996) The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 51(4):216–225
49. Muller U, Berchtold E, Helbling A (1991) Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 87(3):702–709
50. Antolin-Amerigo D et al (2014) Venom immunotherapy: an updated review. *Curr Allergy Asthma Rep* 14(7):449
51. Golden DBK et al (1989) Discontinuing venom immunotherapy (VIT): determinants of clinical reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 83:273
52. Haugaard L, Norregaard OF, Dahl R (1991) In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 87(3):699–702
53. Keating MU et al (1991) Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 88(3 Pt 1):339–348
54. Urbanek R et al (1985) Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr* 107(3):367–371
55. Lerch E, Muller UR (1998) Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 101(5):606–612

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welche Aussage zur Anaphylaxie auf Insektengift trifft zu?

- ☐ Das allergische Schockgeschehen führt niemals zum Tode.
- ☐ Generell sind alle Stadien immer gut beherrschbar.
- ☐ Eine anaphylaktische Reaktion kann auch ohne vorausgegangene Sensibilisierung ausgelöst werden.
- ☐ Es sind stets nur Erwachsene betroffen.
- ☐ Es sind ausschließlich Kinder betroffen.

? Welches ist *kein* typisches Markerallergen für die molekulare Diagnostik bei Bienengiftallergie?

- ☐ Api m 1
- ☐ Api m 3
- ☐ Api m 4
- ☐ Api m 6
- ☐ Api m 10

? Welche Aussage zur Anaphylaxie auf Wespengift trifft zu?

- ☐ Nach Ablauf der Wartezeit nach Immuntherapie von 30 min ist eine weitere Reaktion völlig ausgeschlossen.
- ☐ Biphassische Reaktionen können mit einer Häufigkeit von bis zu 15 % auftreten.
- ☐ Biphassische Reaktionen treten auch nach erfolgreich behandelter Anaphylaxie auf.
- ☐ Spätreaktionen treten in der Regel mit einer Verzögerung von 12–15 h nach Allergenkontakt auf.
- ☐ Eine Mastozytose schützt vor der Entstehung einer Anaphylaxie.

? Welches sind typische Markerallergene für die molekulare Diagnostik bei Wespengiftallergien?

- ☐ Ves v 3 und Ves v 9
- ☐ Api m 1 und Ves v 5
- ☐ Ves v 2 und Ves v 3
- ☐ Ves v 1 und Ves v 5
- ☐ Ves v 2 und Ves v 7

? Welche Aussage zum Verlauf von Anaphylaxien auf Insektengift ist *falsch*?

- ☐ Vorhersagen bezüglich des Verlaufs sind schwierig zu kalkulieren.
- ☐ Anaphylaktische Reaktionen auf Bienengift verlaufen immer nach einem festgelegten Schema.
- ☐ Patienten mit stattgehabter Anaphylaxie auf Wespengift haben statistisch ein höheres Risiko für das Auftreten einer weiteren Reaktion.
- ☐ Patienten mit bereits stattgefundener mittel- bis schwergradiger Anaphylaxie auf Wespengift sollten mit einem Notfallset versorgt werden.
- ☐ Spätphasereaktionen sind am wahrscheinlichsten 6–12 h nach Allergenkontakt.

? Welche Aussage zu Insektengiften und deren Allergenen trifft *nicht* zu?

- ☐ Die Giftzusammensetzung der verschiedenen Vespidenarten ist sehr ähnlich.
- ☐ Es besteht eine nahe Verwandtschaft zwischen Bienen- und Hornissengift sowie zwischen Wespen- und Hummelgift.
- ☐ Eine Biene gibt bei einem Stich eine bis zu 20-fach höhere Menge an Gift ab als eine Wespe.

- ☐ Der Einsatz von CCD-freien Allergenen ermöglicht die sichere Detektierung von bienen- oder wespenspezifischen Sensibilisierungen.
- ☐ Die Phospholipase A2 ist das wichtigste Allergen im Bienengift.

? Was ist bei der Diagnostik von Insektengiftallergien zu beachten?

- ☐ Insektengiftspezifische IgE-Antikörper im Serum sind auch nach Monaten noch sicher nachweisbar.
- ☐ Patienten mit Reaktion auf Aeroallergene zeigen im Pricktest häufig eine niedrigere Hauttestschwelle auf Insektengiften als Patienten ohne Reaktion auf Aeroallergene.
- ☐ Pricktest und die Bestimmung spezifischer Serum-IgE-Antikörper sollten möglichst innerhalb der ersten Woche nach dem letzten Stich erfolgen.
- ☐ Ein Fehlen der spezifischen Serum IgE-Antikörper zeigt sich häufiger bei Bienen- als bei Wespenallergien.
- ☐ Ein Titrations-Pricktest sollte generell unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

? Wieviel Prozent der Patienten mit spezifischen IgE-Antikörpern gegenüber Insektengiften geben Allgemeinreaktionen auf Insektenstiche an?

- ☐ <1 %
- ☐ 7 %
- ☐ 21 %
- ☐ 55 %
- ☐ 80 %

? Welches Patientenkollektiv trägt *kein* erhöhtes Risiko für eine schwere Reaktion?

- ☐ Alter <30 Jahre
- ☐ Patienten mit Asthma
- ☐ Patienten mit einer bestehenden Medikation mit ACE-Hemmern
- ☐ Patienten mit einer schweren systemischen Stichreaktion in der Anamnese
- ☐ Patienten mit Mastozytose

? Welches Vorgehen zählt *nicht* zur üblichen Kontrolluntersuchung im Rahmen der Erfolgskontrolle nach Hymenopterengifthyposensibilisierung?

- ☐ Durchführung des Basophilen-Degranulationstests
- ☐ Anamnese bezüglich erneuter Insektenstiche
- ☐ Überprüfung der Hauttestreaktivität
- ☐ Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum
- ☐ Stichprovokation