

Insektengiftallergie

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI)

BERNHARD PRZYBILLA¹, FRANZISKA RUËFF¹, THOMAS FUCHS², CHRISTIANE PFEIFFER³, JÜRGEN RAKOSKI⁴, WILHELM STOLZ⁵, DIETER VIELUF⁶

¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München; ²Hautklinik – Funktionsbereich Allergologie, Georg-August-Universität, Göttingen; ³Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; ⁴Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München; ⁵Abteilung für Dermatologie und Allergologie, Krankenhaus München-Schwabing; ⁶Fachklinikum Borkum

Insect venom allergy

Schlüsselwörter

Insektengiftallergie – Diagnose – Therapie – Leitlinie

Key words

Insect venom allergy – diagnosis – therapy – guideline

Entwicklungsstufe

1 (S1)

Stand

1. September 2003

Ersetzt Leitlinie vom September 1999 (Allergo J 1999; 8: 235–8)

Einleitung

Zahlreiche Insektenarten können örtliche oder systemische Stichreaktionen auslösen. In Deutschland werden systemische Reaktionen ganz überwiegend durch Honigbienen (*Apis mellifera*; im Folgenden als Biene bezeichnet) oder bestimmte Faltenwespen (*Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*; im Folgenden als Wespe bezeichnet) verursacht. Selten führen andere Hymenopteren wie Hummeln (*Bombus* spp.), Hornissen (*Vespa crabro*), *Dolichovespula* spp. oder Ameisen (Formicidae), in Einzelfällen auch andere Insekten wie Mücken oder Bremsen zu systemischen Stichreaktionen.

Örtliche Reaktionen

- Umschriebene Schwellung/Rötung (≤ 10 cm im Durchmesser) an der Stichstelle durch toxische oder allergische Reaktion.
- Gesteigerte örtliche Reaktion (> 10 cm im Durchmesser, teilweise mit Persistenz über mehr als 24 h) durch im Einzelnen nicht geklärten allergischen Pathomechanismus.

Systemische Reaktionen

- Ganz überwiegend durch insektengiftspezifische IgE-Antikörper ausgelöste Soforttypreaktionen (Anaphylaxie) durch einen oder wenige Stiche.
Anmerkung: In Einzelfällen nicht IgE-vermittelte allergische Reaktion oder nicht immunologische Reaktion mit Symptomatik einer Anaphylaxie.
- Bei sehr zahlreichen Stichen systemische toxische Reaktion, vor allem mit Hämolyse, Rhab-

domyolyse, zentralnervösen Symptomen, Niereninsuffizienz, Leberparenchymschaden.

- Sehr selten lebensbedrohliche Situation durch örtliche, toxisch oder allergisch ausgelöste Schwellung nach Stich(en) im Bereich der Luftwege.
- Sehr selten „ungewöhnliche“ Reaktionen weitgehend unbekannter Pathogenese auf einen oder wenige Stiche (z. B. Serumkrankheit, Vaskulitis, Neuropathie, thrombozytopenische Purpura).

Epidemiologie

- Gesteigerte örtliche Reaktionen bei bis zu 19% der Allgemeinbevölkerung.
- Systemische Reaktionen bei 0,8–5% der Bevölkerung.
- Hauttestreaktionen oder spezifische Serum-IgE-Antikörper gegenüber Bienen- oder Wespengift bei etwa 25% der Bevölkerung (bei Kindern bis zu 50%).
- Jährlich etwa zehn bis 20 durch das Statistische Bundesamt erfasste Todesfälle infolge von Stichreaktionen in Deutschland (wahrscheinlich hohe Dunkelziffer!).
- Kein Zusammenhang zwischen atopischer Veranlagung und IgE-vermittelter Hymenopteren-giftallergie.

Diagnostik

Patienten mit IgE-vermittelter Anaphylaxie auf Bienen- oder Wespenstiche können mit standardisierten allergologischen Testverfahren diagnostiziert und durch Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie) mit dem ursächlichen Insektengift in nahezu allen Fällen vor weiteren systemischen anaphylaktischen Reaktionen geschützt werden. Ziel der Diagnostik ist daher,

- die aufgetretene Reaktion zu klassifizieren,
- den Pathomechanismus zu ermitteln und
- das auslösende Insekt zu identifizieren.

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Prof. Dr. Bernhard Przybilla
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Ludwig-Maximilians-Universität
Frauenlobstraße 9–11
80337 München

Wurden Stichreaktionen nicht durch Bienen oder Wespen verursacht, sind die diagnostischen Möglichkeiten wegen teilweise oder vollständig fehlender standardisierter Testmethoden eingeschränkt; ggf. kann diagnostisch verwertet werden, dass zwischen Hummel- und Bienengift sowie zwischen Hornissen- und Wespengift eine relativ enge Verwandtschaft besteht.

Anamnese

- Klassifikation der klinischen Reaktion:
 - Intervall zwischen Stich und Reaktion?
 - Symptome?
 - Therapie?
- Bewertung des Schweregrades einer systemischen Soforttypreaktion (nach Ring und Meßmer):
 - Schweregrad I: ausschließlich disseminierte oder generalisierte Hautsymptome, die nicht auf den örtlichen Zusammenhang mit der Stichstelle zurückzuführen sind;
 - Schweregrad II: gering- bis mäßiggradige, über Hautsymptome hinausreichende Reaktionen (vor allem respiratorische oder kardiovaskuläre Symptome);
 - Schweregrad III: Schock (oft mit Bewusstlosigkeit);
 - Schweregrad IV: Herz-Kreislauf-/Atemstillstand.

Anmerkung: Hautsymptome sind bei den Schweregraden II–IV nicht obligat.

- Identifizierung des auslösenden Insekts:
 - Datum der Stichreaktion?
 - Umstände des Stiches?
 - Verbleib des Stachels?
 - Vom Patienten vermutetes Insekt?

Anmerkung: Wespen meist aggressiver als Bienen (außer am Bienenstock); Bienenflug von Frühjahr bis Herbst und an warmen Wintertagen, größere Wespenpopulationen in Sommer und Herbst; Bienen vermehrt in Nähe von Bienenstöcken und Blüten, Wespen eher bei Nahrungsmitteln und Abfall; nach Stich verbleibt Bienenstachel meist, Wespenstachel seltener in der Haut.

- Erfassung einer besonderen Insektenexposition durch Beruf oder Hobby.
- Erfassung eines erhöhten Risikos schwerer Anaphylaxie:
 - schwere Stichreaktion in der Anamnese (Schweregrad III oder IV, bedeutsame Bronchialobstruktion);
 - höheres Alter (etwa ab 40. Lebensjahr);
 - kardiovaskuläre Erkrankung;
 - Asthma;
 - Anwendung bestimmter Pharmaka wie β -Blocker (auch Augentropfen!), ACE-Hemmer, nichtsteroidale Antirheumatika;

- körperliche oder psychische Belastungssituationen;
 - erhöhte basale Tryptasekonzentration im Serum ($> 10 \mu\text{g/l}$; dann oft sehr diskrete „okkulte“ Hautmastozytose, häufig mit systemischer Beteiligung) oder Mastozytose.
- Sonstige Begleiterkrankungen/-medikationen.

Hauttests

- Üblicherweise ambulant durchführbar; bei Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Anaphylaxie (s. o.) unter besonderen Sicherheitsvorkehrungen mit verlängerter Nachbeobachtung (bevorzugt stationär bis zum Folgetag).
- Mit Bienen- und Wespengift, soweit erforderlich auch mit anderen Insektenallergenen.
- Bestimmung der Reaktionsschwelle durch schrittweise vorgenommene Tests mit ansteigenden Hymenopteren Giftkonzentrationen (Pricktest mit 0,1 – 1 – 10 – 100 $\mu\text{g/ml}$, dann ggf. Intradermaltest mit 1 $\mu\text{g/ml}$; Intradermaltest mit 0,001 – 0,01 – 0,1 – 1 $\mu\text{g/ml}$).
- Ablesung des jeweiligen Testergebnisses nach 15–20 min (Soforttypreaktion), bei Ausbleiben einer eindeutigen Reaktion weitere Testung mit nächsthöherer Giftkonzentration.
- Verzögerte oder späte Reaktionen nach etwa 6 h Stunden bis zu 48–72 h manchmal bei nicht anaphylaktischen Stichreaktionen diagnostisch verwertbar.
- Fakultativ ergänzend Pricktests mit häufigen Aeroallergenen (Katze, Hausstaubmilbe, Gräserpollen) als Hilfe bei der Bewertung der Testergebnisse mit Insektengift (s. u.).

In-vitro-Tests

- Nachweis spezifischer Serum-IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift mittels RAST oder äquivalentem Test; wenn erforderlich, auch Untersuchung auf andere insektengiftspezifische IgE-Antikörper.
- Oft deutliche Änderungen der Konzentration spezifischer Serum-IgE-Antikörper im Zeitverlauf nach einem Stich als Folge der Antigenexposition, manchmal zur Identifizierung des krankheitsursächlichen Insekts verwertbar (beispielsweise Anstieg des spezifischen Serum-IgE gegenüber ursächlichem Insektengift bei Bestimmung in der ersten Woche und einige Wochen nach Stich).
- Mögliche Zusatzuntersuchungen bei fehlendem Nachweis spezifischer Serum-IgE-Antikörper:
 - Basophilenaktivierungstest;
 - Histamin-/Leukotrienfreisetzungstest;
 - Immunoblot.

Anmerkung: Nur erforderlich, wenn Hauttestergebnis mit Insektengiften unter Berücksichti-

gung der Anamnese zum Nachweis der Sensibilisierung nicht ausreichend.

- Gegebenenfalls Inhibitionstests („RAST-Inhibition“, „Immunoblot-Inhibition“) zum Nachweis kreuzreagierender Antikörper gegen Bienen- und Wespengift als Hilfe zur Identifizierung des auslösenden Insektengiftes (bei spezifischen Serum-IgE-Antikörpern gegen beide Gifte).
- Spezifische IgG-Antikörper als Hinweis auf Allergenkontakt, aber nicht interpretierbar als „Schutz-Antikörper“ (möglicherweise pathophysiologisch bedeutsam bei serumkrankheitsartigen oder anderen „ungewöhnlichen“ Reaktionen).
- Bestimmung der basalen Tryptasekonzentration im Serum.

Stichprovokation

Bei nicht hyposensibilisierten Patienten sollen Stichprovokationen nicht erfolgen: Einerseits können bedrohliche Reaktionen auftreten, andererseits schließt das Ausbleiben systemischer Symptome eine spätere systemische Stichreaktion nicht aus.

Bewertung der Ergebnisse der Diagnostik

Die Ergebnisse der Diagnostik hängen von verschiedenen Variablen ab. Besonders zu beachten sind:

- Identifizierung des auslösenden Insekts durch den Patienten unzuverlässig.
- Sensibilisierungsgrad und Schweregrad früherer oder zukünftiger Reaktionen nicht positiv korreliert.
- „Falsch negative“ Ergebnisse in allen Testsystemen möglich.
- Hymenoptergiftsensibilisierung (Hauttestreaktionen, spezifisches Serum-IgE) ohne klinische Relevanz bei etwa 25% der Bevölkerung nachweisbar.
- Bei Wespengiftallergie häufiger niedrigere Konzentrationen (oder Fehlen) von insektengiftspezifischem Serum-IgE als bei Bienengiftallergie.
- Nach kurzfristigem Anstieg mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum letzten Stich Abnahme der Konzentration an insektengiftspezifischem Serum-IgE, manchmal relativ rasch nicht mehr nachweisbar.
- Änderungen der Hauttestreagibilität im Vergleich hierzu im zeitlichen Verlauf geringer.
- Bei Patienten mit Pricktestreaktion auf Aeroallergene häufiger niedrigere Hauttestschwelle mit Hymenoptergift und höhere Konzentration an Insektengift-spezifischem Serum-IgE als bei Patienten ohne Reaktion auf Aeroallergene.

Therapie

Allgemeine Maßnahmen

- Eingehende Information über Maßnahmen zur Vermeidung neuerlicher Stiche sowie über das Verhalten bei einem weiteren Stich (mündlich und als Merkblatt).
- Notfallmedikation zum ständigen Mitführen („Notfallset“):
 - bei Patienten mit Anaphylaxie H_1 -Rezeptor-blockierendes Antihistaminikum mit raschem Wirkungseintritt und Glukokortikoid (100 mg Prednisolon-Äquivalent) zur oralen Einnahme sowie vorzugsweise Adrenalin (ggf. β -Sympathomimetikum) zur Inhalation (u. U. bei Anamnese sehr schwerer Anaphylaxie nach Ausschluss von Kontraindikationen Adrenalin zur Selbstinjektion);
 - bei Patienten mit gesteigerter örtlicher Reaktion orales H_1 -Rezeptor-blockierendes Antihistaminikum und stark wirksames topisches Glukokortikoid (Creme oder Gel), bei sehr schwerer Reaktion zusätzlich für einige Tage nach Ausschluss von Kontraindikationen Glukokortikoid zur oralen Einnahme (ebenfalls bei „ungewöhnlichen“ Stichreaktionen).
- Bei neuerlichem Stich durch möglicherweise krankheitsursächliches Insekt:
 - Notfallmedikation von nicht hyposensibilisierten Patienten sofort anzuwenden, β -Sympathomimetikum/Adrenalin erst bei Auftreten von Atemnot/systemischen Symptomen (einschließlich Atemnot); unverzügliche ärztliche Weiterbehandlung notwendig;
 - bei gesichert erfolgreicher Hyposensibilisierung Anwendung der Notfallmedikation nur bei Auftreten von systemischen Symptomen.
- Bei Behandlung mit β -Blockern (auch Augentropfen!) oder ACE-Hemmern, möglicherweise auch mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, Anaphylaxierisiko erhöht; daher, soweit möglich, Ausweichen auf andere Pharmaka.

Hyposensibilisierung

(Spezifische Immuntherapie)

Die grundsätzlichen Kontraindikationen und Sicherheitsmaßnahmen bei dieser Therapie sind zu beachten. Hinsichtlich Kontraindikationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten nötig: Manche Kontraindikationen (vor allem höheres Patientenalter, kardiovaskuläre Erkrankungen) haben bei Hymenoptergiftsensibilisierung kaum Gültigkeit, da eine neuerliche systemische Stichreaktion ohne Schutz durch Hyposensibilisierung bei solchen Patienten oft mit einem größeren Risiko als die Behandlung verbunden ist.

Indikation

- Bei Patienten mit systemischer anaphylaktischer Stichreaktion und Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung durch Hauttests und/oder In-vitro-Tests.
- Obligat bei schwerer Reaktion, besonderer Exposition oder erhöhtem Risiko schwerer Anaphylaxie (s. o.).
- Bei Kindern mit ausschließlich auf die Haut beschränkter systemischer Reaktion Hyposensibilisierung nur in ausgewählten Fällen, da schwerere Symptome durch neuerlichen Stich unwahrscheinlich.
- Bei Verzicht auf Hyposensibilisierung bei leichter systemischer Stichreaktion sorgfältige Patientenaufklärung über dieses Vorgehen.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter Beginn der Hyposensibilisierung vor Eintritt einer Schwangerschaft (Risiko des Ungeborenen bei Anaphylaxie der Mutter!), bei guter Verträglichkeit Fortführung der Erhaltungstherapie während der Gravidität möglich.

Anmerkung: Keine Indikation zur Hyposensibilisierung: gesteigerte örtliche Reaktionen oder „ungewöhnliche“ Stichreaktionen.

Durchführung

- Behandlung durch subkutane Injektion des krankheitsursächlichen Insektengiftes in den Oberarm.
- Bei Bienen- und Wespengiftallergie oder Unklarheit darüber, ob ein Bienen- oder Wespenstich zur Anaphylaxie führte, Behandlung mit beiden Hymenoptergiften.
- Bei Hornissengiftallergie Behandlung mit Wespengift, bei Hummelgiftallergie mit Bienen-gift.

Anmerkung: Bei besonderer Exposition gegenüber Hummeln oder Hornissen Therapie mit dem jeweiligen Gift anstreben!

- Zahlreiche Behandlungsprotokolle (Einzelheiten in [6]); für Phase der Dosissteigerung stationäre Schnellhyposensibilisierung zu empfehlen, insbesondere während Flugzeit der Insekten oder bei erhöhtem Risiko schwerer Anaphylaxie.
- Übliche Erhaltungsdosis 100 µg Hymenoptergift alle 4 Wochen (ab zweitem Behandlungsjahr ggf. alle 6 Wochen); bei Bienengiftallergie und besonderer Exposition oder erhöhtem Risiko schwerer Anaphylaxie (s. o.) von Beginn an 200 µg Erhaltungsdosis.

Anmerkung: Besondere Sicherheitsvorkehrungen (vor allem kontinuierliche apparative Überwachung) sind bei seltenen Risiken wie Hyposensibilisierung unter Fortführung einer unbedingt benötigten β -Blocker-Therapie erforderlich.

Nebenwirkungen

- Bei bis zu 40% der Patienten in der Steigerungsphase systemische anaphylaktische Nebenwirkungen, im Allgemeinen einmalig, mild und kein Hindernis für weitere Therapie.
- Selten wiederholte systemische anaphylaktische Reaktionen (auch während der Erhaltungstherapie), u. U. begünstigt durch Allergie gegen weitere Auslöser, Fokalinfekte, „Stress“, Mastozytose, Schilddrüsenerkrankungen.
- Bei wiederholten systemischen anaphylaktischen Nebenwirkungen:
 - Ermittlung/Therapie von begünstigenden Faktoren für anaphylaktische Reaktionen;
 - orale Prämedikation vor der Hyposensibilisierungsinjektion mit H_1 -Rezeptor-blockierendem Antihistaminikum, bei Versagen in Einzelfällen auch mit Glukokortikoid;
 - wenn Erhaltungsdosis nicht erreicht werden kann:
 - zunächst Therapie mit der höchsten noch vertragenen Dosis in 1- bis 2-wöchigem Abstand, nach einigen Monaten erneuter Versuch der Steigerung;
 - bei Versagen dieser Vorgehensweise: Dauertherapie mit höchster verträglicher Dosis, sofern mindestens 50 µg erreicht werden konnten (ggf. mit verkürzten Injektionsintervallen).

Therapiekontrolle

- Kontrolluntersuchungen (Anamnese, Hauttest, spezifische Serum-IgE-Antikörper) zur Erkennung auffälliger Verläufe einmal jährlich sowie bei bedeutsamen Therapie Nebenwirkungen, nach neuerlichen Hymenopterenstichen, vor Stichprovokation und vor geplantem Therapieende.
- Bewertung des Therapieerfolgs anhand von Laborparametern nicht möglich.
- Therapieversagen nur durch systemische anaphylaktische Reaktion auf Stichprovokationstest mit lebendem Insekt oder auf akzidentellen Stich („Feldstich“) erkennbar.

Anmerkung: Vertragenen Stichprovokation ist vertragenem „Feldstich“ prognostisch überlegen.
- Bei Therapieversagen (systemische anaphylaktische Reaktion bei Stichprovokation oder auf „Feldstich“) Steigerung der Erhaltungsdosis auf 200 µg (wenn nötig, auch höher), erneute Stichprovokation zur Therapiekontrolle.

Therapiedauer

- Dauerhafter Schutz nur durch lebenslange Hyposensibilisierung zu sichern.
- Pragmatisch derzeit Behandlungsende nach mindestens (3 bis) 5 Jahren, sofern Hyposensibi-

lisierung und Stichprovokation oder „Feldstich“ ohne systemische anaphylaktische Reaktion übertragen wurden; anderenfalls Behandlung, bis Hauttestreaktionen und spezifische Serum-IgE-Antikörper gegenüber krankheitsursächlichem Hymenopterengift nicht mehr nachweisbar.

Anmerkung: Fehlen von Hauttestreaktionen und spezifischen Serum-IgE-Antikörpern gegen Insektengift ist kein sicherer Beleg für den Verlust der Allergie.

- Längere Behandlung bei besonderer Insektenexposition oder erhöhtem Risiko schwerer Anaphylaxie, eventuell auch bei auffälliger Konzentration an spezifischem Serum-IgE bzw. auffällig

niedriger Hauttestschwelle nach längerer Thera-
piedauer; bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Still-
stand durch Insektengiftanaphylaxie, erhöhter
basaler Serumtrypasekonzentration, Mastozy-
tose oder anderen, außergewöhnlich hohen Ri-
siken lebenslange Hyposensibilisierung.

- Nach Therapieende Kontrolluntersuchungen (s. o.) einmal jährlich sowie nach neuerlichem Hymenopterenstich.
- Rezidivrisiko nach Absetzen der Hymenoptereingift-hyposensibilisierung etwa 10–20%; bei Wiederauftreten von systemischen anaphylaktischen Stichreaktionen erneute Hyposensibilisierung.

Weiterführende Literatur

1. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ, eds. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44): 1–42
2. Committee on Insects. Position statement. The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 573–5
3. Müller U, Mosbeck H, eds. Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14): 37–46
4. Müller U, Mosbeck H, Blaauw P, Dreborg S, Malling HJ, Przybilla B, Urbanek R, Pastorello E, Blanca M, Bousquet J, Jarisch R, Youlten L. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 281–8
5. Ring J. *Angewandte Allergologie*, 3. Aufl. München: Urban & Vogel, 2004
6. Ruëff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2000; 9: 458–72
7. Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbeck H. Position paper. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1996; 51: 216–25
8. Tryba M, Ahnefeld FW, Barth J, Dick W, Doenicke A, Fuchs T, Gervais H, Laubenthal H, Löllgen H, Lorenz W, Mehrkens HH, Meuret GH, Möllmann H, Piepenbrock S, Przybilla B, Ring J, Schmutzler W, Schultze-Werninghaus G, Schüttler J, Schuster HP, Seifrin P, Zander J, Zenz M. Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Allergo J* 1994; 3: 211–24