

J. Bickhardt, W. Matthiessen

# Insektengiftallergie - Übersicht zu Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen

Fachkrankenhaus Coswig GmbH  
Zentrum für Pneumologie,  
Thorax- und Gefäßchirurgie

## Zusammenfassung

Anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock sind bedrohliche Zwischenfälle nach Insektenstichen. Nicht selten berichten die Patienten über frühere milde systemische Reaktionen nach Stichen durch Bienen oder Wespen, seltener auch Hornissen oder Hummeln.

Nach Abklingen der akuten Symptomatik muß durch gezielte allergologische Anamnese, Hauttest und immunologische Untersuchungen die Art des auslösenden Insekts differenziert und die Frage der IgE-vermittelten Pathogenese geklärt werden.

Die kausale Behandlung der Insektengiftallergie ist die Hyposensibilisierung. Die Behandlung wird zumeist als Schnell-Hyposensibilisierung unter stationären Bedingungen begonnen und nach Erreichen der Erhaltungsdosis ambulant alle 4 bis 6 Wochen fortgesetzt.

Die Therapie sollte je nach Schwere der primär abgelaufenen Reaktion, dem Expositionsrisiko und dem kardiovaskulären Risiko des Patienten 3 bis 5 Jahre lang durchgeführt werden. Die Effektivität der Hyposensibilisierung hinsichtlich der Unterdrückung systemischer Reaktionen nach erneutem Insektenstich liegt bei 80 bis 100 %.

## Epidemiologie

Systemische Reaktionen nach Bienen- oder Wespenstichen stellen wegen der Schwere der Reaktionen und der Prognose ein ganz wesentliches Problem der praktischen Allergologie dar. Die Prävalenz der Insektengiftallergie wird mit 0,4 bis 5 % in Abhängigkeit von der untersuchten Stichprobe angegeben. In einer auf fast 10 000 Interviews basierenden repräsentativen Bevölkerungsumfrage des Emnid-Institutes Bielefeld bezeichneten sich 8 % der von Insekten gestochenen Personen als allergisch, 7 % suchten wegen subjektiver Beschwerden einen Arzt auf. Eine „Allergiebehandlung“ erhielten 2,3 % der Betroffenen. Ausgehend von der Prävalenzrate einer „Allergiebehandlung“ kann vorsichtig von etwa 600 000 bis 800 000 Insektengiftallergikern im Alter ab 14 Jahren in Deutschland ausgegangen werden (Fischer, 1993).

Nach einer Hochrechnung der Insektenstichnotfälle in München 1992 kann in Deutschland eine jährliche Inzidenz von etwa 3 000 Fällen angenommen werden (Bresser, 1995). Insgesamt 117 Todesfälle infolge Anaphylaxie nach Insektenstich sind für die Jahre 1990 bis 1995 vom Statistischen Bundesamt dokumentiert (nach Schäfer, 1997).

## Ätiologie

Als Auslöser systemischer Reaktionen sind in unseren Breiten lediglich die Mitglieder der Familie Apidae (Bienen) und Vespidae (Faltenwespen) unter den Insekten der Ordnung Hymenoptera

(Hautflügler) von Bedeutung. Deutlich seltener werden systemische Reaktionen durch Hummeln (*Bombus*) und Hornissen (*Vespa*) ausgelöst. In Einzelfällen sind auch Allgemeinreaktionen durch andere stechende Insekten wie Mücken oder Bremsen beschrieben.

Bei den parenteral applizierten Insektengiften sind einerseits pharmakologisch-toxische Wirkungen durch Histamin oder andere vasoaktive Peptide und Proteine nachweisbar. Dem Mellitin werden dabei direkt zytotoxische Wirkungen, dem Apamin direkt neurotoxische Effekte zugeschrieben. Als Allergene wirken andererseits verschiedene Enzyme, insbesondere Phospholipase A<sub>2</sub>. Darauf reagieren über 90 % der im Hauttest mit Bienengift positiven Patienten. Weiterhin sind die Hyaluronidase, Allergen C und bei Wespengift Antigen 5 sowie weitere Inhaltsstoffe als Allergene beschrieben (Przybilla, 1993; Forck, 1988).

Eine Kreuzreagibilität findet sich regelmäßig zwischen Bienen- und Hummelgift sowie zwischen Wespen- und Hornissengift. Nur selten kann durch RAST-Inhibition auch eine Kreuzreaktion zwischen Bienen- und Wespengift nachgewiesen werden (Schlenvoigt, 1996).

## Klinik

Neben der typischen toxischen Lokalreaktion sind systemische Toxineffekte extrem selten anzutreffen. Sie können aber bei mehreren hundert bis tausend Stichen zu Rhabdomyolyse, Hämolyse,

Niereninsuffizienz, Leberparenchymschäden und zentral-nervösen Störungen führen. Häufiger dürften Lokalreaktionen an den oberen Atemwegen mit durch die akute Obstruktion gefährlichem Krankheitsbild auftreten. In ihrem klinischen Bild, von der allergischen IgE-vermittelten Reaktion nicht unterscheidbar, treten mitunter auch „pseudoallergische“ systemische Reaktionen auf, die wohl durch direkte Freisetzung vasoaktiver Mediatoren ausgelöst werden.

Das Spektrum der allergischen Reaktionen, die zumeist rasch einsetzen, reicht von der generalisierten Urtikaria und dem Angioödem als den häufigsten objektiven Hautsymptomen über respiratorische, kardiovaskuläre und gastrointestinale Symptomatik, bis hin zum schweren anaphylaktischen Schock. Die Möglichkeit von dualen Reaktionen mit Wiederauftreten der Symptomatik nach einigen Stunden muß in der Überwachung und Therapie von Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen nach Insektenstich dringend beachtet werden. Die Schweregradeinteilung folgt bei den meisten Autoren der von Ring und Messmer 1977 vorgeschlagenen Skalierung (Tab. 1).

## Diagnostik

Die Diagnostik bei Verdacht auf Insektengiftallergie muß klären, ob eine systemische Reaktion vorlag, die Art des auslösenden Insektes differenzieren und die IgE-vermittelte Pathogenese der Reaktion nachweisen oder ausschließen.



**Tabelle 1:** Schweregradskala anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring, 1991)

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	'' (nicht obligat)	Nausea Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie ( $\Delta > 20/\text{Min.}$ ) Hypotension ( $\Delta > 20 \text{ mmHg}$ systolisch) Arrhythmie
III	''	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus, Zyanose	Schock
IV	''	''	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

**Anamnese**

Bei der Anamnese sind neben der Befragung bezüglich früherer Stiche Ereignisse der Zeitpunkt und die Lokalisation des letzten Stiches sowie das vermutete Insekt zu erfragen. Das zeitliche Intervall bis zum Einsetzen der Symptomatik und die Frage nach einer eventuell frühzeitig stattgehabten Notfalltherapie können hilfreich sein zur Abgrenzung gegenüber neurovegetativen oder vasovagalen Reaktionen. Weiterhin müssen konkurrierende Auslöser (Nahrungsmittelallergie etc.) ausgeschlossen werden. Ebenso sind begünstigende Faktoren,

wie die Therapie mit ACE-Hemmern oder Betablockern, Infekte, weitere Nebenleiden (zum Beispiel Schilddrüsenüberfunktion) zu beachten. Die Angaben der Patienten zur vermutlich reaktionsauslösenden Insektenart sind mitunter nicht verlässlich, obgleich der Verbleib des Stachels in der Haut, die Jahreszeit (Wespenneste eher im späteren Sommer) und die Expositionsbedingungen gewisse Hinweise geben können. Auf Bienenarten, die Wespen täuschend ähnlich sehen, sei in diesem Zusammenhang hingewiesen (Abb. 1 und 2).

Bei der **Hauttestung** mit kommerziellen Bienen- und Wespengiftextrakten muß die mögliche irritative Reaktion durch das Gift an der Haut (Pricktest ab 100 - 300  $\mu\text{g/ml}$ , Intrakutantest ab 0,1 - 1,0  $\mu\text{g/ml}$ ) abgegrenzt werden (Müller, 1993).

Spezifische IgE-Antikörper werden mit dem **Radioallergosorbentest (RAST)** oder äquivalenten Methoden bestimmt. Neben dem Hauttest ist dies die wesentlichste Methode, den IgE-abhängigen Charakter der Reaktion nachzuweisen. Sie ist damit für die Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung von entscheidender Bedeutung. IgG-Antikörper haben gelegentlich einen Stellenwert für die Differenzierung der Insektenart bei unklaren Fällen, werden von einigen Autoren aber auch weiterhin als Verlaufsparemeter unter Hyposensibilisierung verwendet. Falls bei typischer systemischer Reaktion keine spezifischen IgE-Antikörper nachweisbar sind, kann der Histaminfreisetzungstest oder Leukotriennachweis mit dem CAST-ELISA weiterführende Information erbringen. Diese Untersuchungsverfahren haben sich jedoch in der Routinepraxis nicht etabliert und sind zum Teil umstritten (Müller, 1993; Höxtermann, 1995).



**Abbildung 1:** Wollbiene (*Anthidium manicatum*)  
Bienenarten mit Ähnlichkeiten zu Wespen



**Abbildung 2:** Wespenniene (*Nomada spec.*)

(Fotos: S. Fröhner, Nossen)



Bei der Interpretation der Testergebnisse müssen verschiedene Variable beachtet werden. So kommt es nach einer anaphylaktischen Reaktion zum IgE-Verbrauch, so daß unmittelbar nach dem Stichereignis die Testergebnisse für etwa 2 - 4 Wochen falsch negative Befunde aufweisen können. Bei Wespengiftallergikern liegt das durchschnittliche Niveau der spezifischen IgE-Antikörpertiter auch bei abgelaufenen schweren Reaktionen gewöhnlich niedriger als bei Bienengiftallergikern. Mit zunehmendem Zeitablauf nach dem letzten Stichereignis kommt es zur Normalisierung der Testergebnisse, wobei eine RAST-Negativierung meist vor der Negativierung der Hauttestung eintritt. Liegt bei dem betreffenden Patienten eine Sensibilisierung gegenüber häufigen Inhalationsallergenen vor, fallen die Hauttestergebnisse und die spezifischen IgE-Titer bezüglich der Insektengiftallergie stärker positiv aus. Im höheren Lebensalter ist mit schwereren systemischen Reaktionen zu rechnen, wohl weil im Alter die kardiovaskuläre Reagibilität und damit die Kompensationsfähigkeit von anaphylaktoiden Ereignissen abnimmt.

## Therapie

Die Behandlung von Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie umfaßt wie bei anderen allergologischen Fragestellungen die Allergenkarrenz, Pharmakotherapie und die Hyposensibilisierung. Eine absolute **Allergenkarrenz** gegenüber Insektengiften ist nicht möglich. Eine gewisse Expositionsprophylaxe kann jedoch durchaus effektiv sein und umgekehrt korreliert die erhöhte Exposition (zum Beispiel Imkerei, berufliche Tätigkeit im Freien oder in Bäckereien) mit der Entwicklung von Insektengiftallergien. Die Patienten sollen aufgeklärt werden, daß der Verzehr von Speisen und Getränken im Freien nach Möglichkeit zu vermeiden ist. Der Aufenthalt im Bereich von Müllanlagen, Tiergehegen oder der Kontakt zu Fallobst geht mit einem erhöhten Expositionsrisiko einher. Parfüm und andere duftende

Kosmetika locken ebenso wie stark gemusterte Kleidung die Insekten an. Das Tragen leichter, weitgeschnittener Garderobe kann dazu führen, daß sich die Insekten in der Kleidung verfangen. Wenn sich betroffene Patienten doch in der Nähe von Bienen oder Wespen befinden, so sollten sie hektische Abwehrbewegungen vermeiden. Bienen- oder Wespennester im gewöhnlichen Aufenthaltsbereich von Insektengiftallergikern sollten entfernt werden (Przybilla, 1993).

Die zweite Säule in der Therapie der Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie ist die **Pharmakotherapie**. Noch vor Abschluß der Diagnostik sollten die Patienten, bei denen anamnestisch der Verdacht auf eine Insektengiftallergie besteht, mit einem Notfallbesteck ausgerüstet werden, das ein Antihistaminikum mit raschem Wirkungseintritt sowie ein Glukokortikoid enthält. Die Medikation in flüssiger Darreichungsform ist wegen der besseren Anwendbarkeit (zum Beispiel im Freien) vorzuziehen (zum Beispiel Celestamine N<sup>®</sup>, Fenistil<sup>®</sup>). Eine inhalative Adrenalinapplikation steht derzeit in Deutschland als Pumpspray (Infectokrupp<sup>®</sup>) zur Verfügung. Das Medikament muß vor der ersten Anwendung mit einer beiliegenden Ampulle verdünnt werden und ist dann nur vier Wochen haltbar. Ein weiterer Nachteil ist der Gehalt an Sulfiten, die selbst eine Pseudoallergie auslösen können. Als Alternative kann die Verordnung eines sulfitfreien Präparates vom amerikanischen Markt (Primate-ne<sup>®</sup>) zumindest für Patienten mit Kontraindikationen zur Adrenalininjektion (Herzrhythmusstörungen, Sulfittoleranz etc.) empfohlen werden. Alle anderen Insektengiftallergiker, insbesondere mit anamnestisch hohen Schweregraden, sollten einen Adrenalin-Injektor erhalten. Dieses Notfallset muß ein Allergiker während der Insektenflugperiode stets bei sich tragen. Über die Anwendung sollte er im Gespräch und mittels eines Merkblattes ausführlich informiert werden. Es wird im allgemeinen em-

pfohlen, bei einem erneuten Insektenstich die orale Medikation einzunehmen und bei Eintritt von Symptomen das Adrenalinpräparat anzuwenden.

Die Notfalltherapie bei systemischer anaphylaktischer Reaktion nach einem Insektenstich erfolgt symptombezogen nach den Regeln der Notfalltherapie und unterscheidet sich nicht von der Behandlung der Anaphylaxie anderer Ursache (Tryba, 1994).

Die kausale Behandlung der Insektengiftallergie ist die **Hyposensibilisierung**. Unter dieser Therapie kommt es zur Modifikation der T-Zellantwort mit Unterdrückung der für den allergischen Mechanismus wesentlich verantwortlichen TH2-Zellen (Jutel, 1995).

Indikation zur Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie ist die IgE-vermittelte systemische anaphylaktische Reaktion, wobei der Nachweis der IgE-abhängigen Pathogenese durch positiven Hauttest oder in-vitro-Testergebnisse gefordert wird. Gesteigerte Lokalreaktionen und sogenannte ungewöhnliche Reaktionen (arthritische Beschwerden, Fieber, Kopfschmerzen, Parästhesien) stellen keine gesicherte Indikation dar. Die Indikationsstellung muß immer im Einzelfall mit dem Patienten - auch unter Berücksichtigung der individuellen Situation einschließlich eines eventuell erhöhten Expositionsrisikos - geprüft werden. Zur Durchführung sind die Regeln der Hyposensibilisierungsbehandlung mit den entsprechenden Vorichtsmaßnahmen einschließlich Bereitstellung entsprechender Notfallmedikamente und der Beachtung von Kontraindikationen gültig (Müller, 1993; Sennekamp, 1995). Bei Patienten mit Kontraindikationen zur Hyposensibilisierung muß wegen des lebensbedrohlichen Charakters der Insektengiftallergie die Risiko-Nutzen-Relation der spezifischen Immuntherapie sehr sorgfältig abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden. An unserem Hause sind mehrfach Patienten mit schweren systemischen Reaktionen nach Insektenstich erfolgreich hyposensibilisiert worden,



bei denen schwere Nebenleiden wie chronisch-obstruktive Bronchitis oder Lungenemphysem, Morbus Werlhof sowie Autoimmunthyreoiditis vorlagen. Die gleichzeitige Therapie mit Beta-blockern und ACE-Hemmern sollte - wenn irgend möglich - beendet werden.

Die Behandlung wird zumeist als Schnell-Hyposensibilisierung mit wässrigen Allergenzubereitungen begonnen. Diese muß wegen der Gefahr systemischer anaphylaktischer Nebenreaktionen unter stationären Bedingungen eingeleitet werden. Als Erhaltungsdosis werden üblicherweise 100 µg Hymenoptergift aller vier bis sechs Wochen ambulant vom Allergologen appliziert. Bei hohem Expositionsrisiko des Patienten und in der Vorgeschichte sehr schweren Reaktionen kann eine höhere Erhaltungsdosis von 200 µg pro vier Wochen notwendig sein (Przybilla, 1993). Dies betrifft insbesondere Bienengiftallergiker, da bei dieser Gruppe trotz einer lege artis durchgeführten Hyposensibilisierung nach Stichprovokation gehäuft systemische Reaktionen auftreten.

Alternativ kann die **spezifische Immuntherapie** auch nach konventionellem Protokoll mit Dosissteigerung über mehrere Wochen ambulant durchgeführt werden. Eine primäre Behandlung mit aluminiumhydroxid-adsorbiertem Insektengift ist ebenfalls möglich. In einzelnen Arbeitsgruppen wurde über die Ultrarush-Hyposensibilisierung mit Dosissteigerung bis zur Erhaltungsdosis innerhalb eines Tages und Fortsetzung in vierzehntägigem Abstand berichtet. Hier ist jedoch eine deutlich höhere Nebenwirkungsrate in Kauf zu nehmen. Eine solche Behandlung sollte nur unter intensivtherapeutischen Bedingungen eingeleitet werden (Müller, 1993).

Wenn eine Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift im RAST-Inhibitionstest nachweisbar ist, besteht die Indikation zur Hyposensibilisierung gegenüber beiden Allergenen. Die Behandlung kann alternierend oder nacheinander durchgeführt werden (Schlenvoigt, 1996).

Unter der spezifischen Immuntherapie kommt es nach unseren Erfahrungen regelmäßig zu einer gesteigerten Lokalreaktion, die gelegentlich zur Therapiepause zwingt. Das Ausmaß der Lokalreaktionen kann erfahrungsgemäß mit einem Antihistaminikum und gegebenenfalls niedrigdosierter Prednisolongabe reduziert werden. Diese Prämedikation muß aber in der Erhaltungstherapie unbedingt ausgeschlichen werden, da eine Minderung des Effekts der Hyposensibilisierung zu befürchten ist, Studien zu dieser Problematik aber nicht vorliegen.

Systemische anaphylaktische Reaktionen in der Steigerungsphase der Hyposensibilisierung werden in bis zu 40 % der Fälle beschrieben, scheinen uns aber eher seltener zu sein (Ruëff, 1996). Insgesamt gibt es bei Bienengiftallergikern unter der Hyposensibilisierung häufiger Nebenreaktionen als bei Wespengiftallergikern. Bei systemischen Nebenreaktionen in der Steigerungsphase, oder wenn während der Erhaltungstherapie die Injektionen wieder schlechter vertragen werden, müssen fokale Infekte, eine sich entwickelnde Hyperthyreose oder Begleitsensibilisierungen ausgeschlossen werden. Bei dem Krankheitsbild der systemischen Mastozytose wird die Hyposensibilisierung mitunter deutlich schlechter vertragen und kann gelegentlich nicht durchgeführt werden.

Allgemein wird eine **Therapiedauer** von 3 - 5 Jahren angegeben. Es liegen allerdings bisher keine gesicherten Daten über einen langfristigen Schutz der Patienten vor systemischen anaphylaktischen Reaktionen vor. Bei Wespengiftallergikern im klinischen Stadium III und IV sowie Bienengiftallergikern ab Stadium II und bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen, aber auch bei sehr hohem Expositionsrisiko (zum Beispiel Bäcker), orientieren wir primär auf eine fünfjährige Therapie. Bei guter Verträglichkeit der Immuntherapie (ohne Prämedikation), vollständiger Negativierung von Prick- und Intrakutantest sowie negativiertem spezifischen IgE in einem empfindli-

chen in-vitro-Test-System scheint es uns jedoch möglich, die Therapie auch bei diesen Patienten nach drei Jahren zu beenden. In der Praxis sind diese Kriterien jedoch selten vollständig erfüllt.

Die **Stichprovokation** mit einem lebenden Insekt kann die Entscheidung über die Beendigung der Hyposensibilisierung erleichtern. Wichtiger erscheint uns aber die Durchführung einer Stichprovokation unter der Frage der Notwendigkeit einer Dosisanpassung in der Erhaltungstherapie. Falls im zweiten Jahr der Hyposensibilisierung unter der Provokation noch (leichte) systemische Reaktionen auftreten, halten wir eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 200 µg für erforderlich. Treten nach dem Insektenstich im Labor keine systemischen Nebenwirkungen auf, wird die Behandlung regulär nach drei oder fünf Jahren beendet. Die Patienten müssen über die notwendige Therapiedauer auch bei vertragener Stichprovokation aufgeklärt werden (Ruëff, 1996; Müller 1993). Stichprovokationen zur Diagnostik bei Verdacht auf Insektengiftallergie vor Einleitung einer spezifischen Immuntherapie sind gefährlich und obsolet.

Die **Effektivität der Therapie** wird mit 80 - 100 % angegeben. Wie lange der Schutz durch die Hyposensibilisierung nach Absetzen der Therapie anhält, ist weitgehend unbekannt. In einzelnen Studien sind jedoch 2 - 5 Jahre nach Beendigung der Behandlung noch 3 - 17 % systemische Reaktionen bei erneutem Insektenstich aufgetreten (Rakoski, 1993; Lerch, 1998). Aus diesem Grund wird auch bei erfolgreich durchgeführter Hyposensibilisierung für den weiteren Verlauf die Verordnung eines Notfallbesteckes empfohlen (Müller, 1993).

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:  
Fachkrankenhaus Coswig, Zentrum für  
Pneumologie, Thorax- und Gefäßchirurgie  
OA Dr. med. Jakob Bickhardt  
Neucoswiger Straße 21, 01640 Coswig

Artikel eingegangen: 4. 1. 1999  
Artikel angenommen: 14. 1. 1999