

## Symposium „Insektengiftallergie“

### Zusammenfassung

Das im Sommer 2010 gegründete Universitäts AllergieCentrum(UAC) Dresden, ein Zusammenschluss der allergologischen Bereiche der Kliniken für Dermatologie, HNO-Heilkunde, Kinder- und Jugendkrankheiten und Abteilung Pneumologie am Universitätsklinikum Dresden, veranstaltete am Samstag den 23. Oktober 2010 unter der Leitung von Professor Michael Meurer, dem Direktor des UAC, ein interdisziplinäres Symposium über Insektengiftallergien.

Die Moderation des Symposiums lag in den Händen von PD Dr. Jochen Schmitt, Oberarzt im UAC-Bereich Dermatologie.

### Stichrisiko durch soziale Hautflügler

**Dipl.-Biol. Volker Mauss**, Zentrum für Wespenkunde in Michelfeld-Gnandental (1)

Als potenzielle Auslöser von Hymenopterengiftallergien kommen in Mitteleuropa etwa 40 Bienen- und Faltenwespenarten infrage, die aufgrund ihrer Körpergröße und ihres Stachels in der Lage sind, die Haut des Menschen zu durchdringen. Von herausragender Bedeutung sind die Honigbiene (*Apis mellifera*) und die Faltenwespen (*Vespa germanica* oder *V. vulgaris*). Selten führen Stiche von Hummeln, Hornissen, Ameisen in Einzelfällen auch von Mücken oder Bremsen zu systemischen Reaktionen.

Für Bienengiftallergiker besteht während der gesamten Vegetationsperiode ein erhöhtes Stichrisiko. Wespengiftallergiker sind vor allem im Hochsommer bis in den Herbst gefährdet. In den höheren Lagen der Mittelgebirge und der Alpen ist das Stichrisiko für diese Patienten deutlich geringer.

Zu den äußeren Reizen, die zu einem Stichereignis führen können, gehören – meist unbeabsichtigte – mechanische Abwehrreaktionen gegen die Insekten, Erschütterungen der Wespenester oder Bienenstöcke und schnell bewegte Objekte in Nest-

nähe. Bei schwülem und heißem Wetter sind die Tiere unruhiger und stechlustiger. Der Bienenstachel verbleibt meist, der Wespenstachel nur selten, in der Haut.

### Spezifische Immuntherapie gegen Insektengift: Indikation und Durchführung

**Dr. med. Petra Spornraft-Ragaller**, UAC-Bereich Dermatologie

Die Prävalenz systemischer anaphylaktischer Reaktionen gegen Hymenopterengift liegt bei 0,8 bis 5 Prozent der Bevölkerung; bei 19 Prozent kommt es zu verstärkten Lokalreaktionen (> als 10 cm im Durchmesser, Persistenz bis zu 24 Stunden und mehr) und bei 25 Prozent der Erwachsenen (bis zu 50 Prozent der Kinder) ist eine Sensibilisierung nachweisbar – häufig ohne klinische Relevanz.

Klinisch hinweisend auf eine Insektengiftallergie sind typische Hautmanifestationen wie Urtikaria oder Quincke-Ödem, die nach Insektenstichen auftreten, aber auch fehlen können.

Die Hauttestung wird als Prick- und/oder Intrakutantest mit standardisierten Extrakten von Bienen- und Wespengift, mit schrittweise ansteigenden Giftkonzentrationen durchgeführt. Die Diagnostik wird ergänzt durch in-vitro Tests zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum mittels des Radio-Allergo-Sorbent-Tests (RAST); in unklaren Fällen oder bei negativem RAST kommen zusätzliche Verfahren wie der Basophilen-Degranulationstests oder der Immunoblot in Frage. Immer sollte die basale Mastzelltryptase-Serumkonzentration als Risikomarker für schwere Stichreaktionen bestimmt werden.

Die Indikation zur Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie, SIT) gegen Insektengifte besteht bei Vorliegen einer systemischen anaphylaktischen Reaktion und Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung. Dagegen besteht keine Indikation zur SIT bei gesteigerten örtlichen oder „ungewöhnlichen“ Stichreaktionen. Bei leichten, ausschließlich auf die Haut beschränkten, systemischen Reaktionen (Schweregrad I) ist – insbesondere bei Kindern

– nicht in jedem Fall eine SIT erforderlich; indiziert ist sie hier jedoch bei erhöhtem Anaphylaxie-Risiko, bei häufiger Insektenexposition (beruflich oder Hobby) und bei erhöhter basaler Mastzelltryptase.

Die SIT mit Insektengift kann ambulant mit zwei bis drei Monate dauernder Steigerungsphase bis zur Erreichung der Erhaltungsdosis durchgeführt werden. In der Regel wird für die Einleitung und Dosissteigerung jedoch eine stationäre SIT gemäß Rush- beziehungsweise Ultra-Rush-Protokollen (3) empfohlen, durch welche die Erhaltungsdosis in wenigen Tagen erreicht wird, das Nebenwirkungsrisiko allerdings etwas höher ist (4). Die Erhaltungsdosis liegt für Bienen- und Wespengift bei 100 µg alle vier Wochen (ab zweitem Behandlungsjahr gegebenenfalls alle sechs Wochen) und entspricht etwa ein bis zwei Bienen- oder mindestens 30 Wespenstichen. In besonderen Situationen, zum Beispiel bei Bienengiftallergikern mit erhöhter Insektenexposition, bei Mastozytose und bei anaphylaktischer Reaktion nach Stichprovokation oder Feldstich ist eine höhere Erhaltungsdosis von 200 µg oder mehr sinnvoll.

Unter der SIT kommt es in der Regel parallel zum Abfall der spezifischen IgE-Antikörper zu einem Anstieg der Serumkonzentration von IgG-Antikörper gegen Insektengift sowie zu einer verminderten Hauttestreaktivität. Bis der RAST negativ wird, dauert es jedoch meist deutlich länger als die empfohlene Mindestdauer der Immuntherapie von drei bis fünf Jahren. Eine längere Therapiedauer wird bei besonderem Expositionsrisiko (Imker!) oder erhöhtem Risiko schwerer Anaphylaxie empfohlen: Bei Patienten mit anaphylaktischen Herz-Kreislaufstillstand nach Insektenstich, mit Mastozytose oder deutlich erhöhter Serumtryptasekonzentration ist die lebenslange SIT zu erwägen.

Die Frage der Therapiedauer und Wirksamkeit ist jedoch bisher nicht eindeutig geklärt, da keine einheitliche Studienlage existiert. Die kumulative Inzidenz systemischer anaphylaktischer Reaktionen zehn Jahre nach Beendigung der SIT beträgt 16,7 Prozent (5).

### Indikation und Durchführung der Stichprovokation unter laufender spezifischer Immuntherapie mit Insektengift

**Dr. med. Dirk Koschel**, UAC-Bereich Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig

Unter Stichprovokation, welche im Fachkrankenhaus Coswig circa 100 mal jährlich durchgeführt wird, versteht der Referent den unter ärztlicher Kontrolle durchgeführten Stich einer Wespe oder einer Biene.

Die diagnostische Stichprovokation vor Durchführung einer SIT wird nicht empfohlen, da einerseits schwere anaphylaktische Reaktionen auftreten können, andererseits das Ausbleiben systemischer Symptome eine spätere Anaphylaxie nicht ausschließt. Die Stichprovokation nach Beendigung der SIT wird ebenfalls nicht empfohlen, da eine Neusensibilisierung nicht ausgeschlossen werden kann. Indiziert ist die Stichprovokation somit nur während einer laufenden SIT zur Überprüfung der Therapieeffektivität. Ein Therapieversagen (weiterhin systemische Reaktion trotz laufender SIT) kann in Abhängigkeit des Insektengiftes (Wespe oder Biene) in 5 bis 20 Prozent vorliegen. Andere Kontrolluntersuchungen wie Hauttests oder Bestimmung spezifischer IgE- oder IgG-Antikörper sind zur Überprüfung des Therapieerfolges nicht geeignet. Die Stichprovokation sollte bereits möglichst früh nach Erreichen der Erhaltungsdosis erfolgen und wird zwischen zwei geplanten Applikationen der Erhaltungsdosis durchgeführt. In der klinischen Praxis hat sich ein Zeitpunkt zwischen drei bis zwölf Monaten nach Beginn der SIT etabliert.



Die Stichprovokation (Abb.) wird unter stationären Bedingungen und unter intensivmedizinischer Überwachung durch einen erfahrenen Arzt

durchgeführt. Wird durch die Stichprovokation eine anaphylaktische Reaktion ausgelöst, wird als Konsequenz die Steigerung der Erhaltungsdosis von 100 µg auf 200 µg empfohlen. Der Therapieeffekt der gesteigerten Erhaltungsdosis sollte erneut mittels Stichprovokation überprüft werden, da in Einzelfällen weitere Dosissteigerungen notwendig sein können.

### Kontraindikationen der spezifischen Immuntherapie mit Insektengiften

**Priv.-Doz. Dr. med. Andrea Bauer**, UAC-Bereich Dermatologie

Zu den Kontraindikationen gegen eine SIT gehören schwere Herz-Kreislauferkrankungen, eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern (auch Augentropfen!) oder ACE-Hemmern, ein unzureichend behandeltes Asthma bronchiale oder irreversible Schäden der Atemwege (Emphysem, Bronchiektasen). Weitere Kontraindikationen sind Autoimmunerkrankungen wie multiple Sklerose, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis oder Autoimmunthyreoiditis. Immundefekte, Immunsuppression und schwere Infektionskrankheiten (akut, chronisch) sowie maligne Tumorerkrankungen und unzureichende Compliance müssen ebenfalls beachtet werden (6 – 8).

Temporäre Kontraindikationen wie zum Beispiel fieberhafte Infekte müssen vor Applikation der Hyposensibilisierung ausgeheilt sein. Die spezifische Immuntherapie muss jeweils eine Woche vor und nach einer Schutzimpfung pausiert werden. Bei Asthma bronchiale wird die spezifische Immuntherapie erst nach Einleitung einer suffizienten Behandlung begonnen. In der Schwangerschaft sollte die SIT nicht eingeleitet werden. Bei guter Verträglichkeit ist jedoch eine Weiterführung in der Schwangerschaft möglich. Bei dauerhaften Kontraindikationen, zum Beispiel schweren kardiovaskulären Erkrankungen, ist abzuwägen, ob eine anaphylaktische Stichreaktion ohne Schutz durch SIT mit einem größeren Risiko als die SIT verbunden ist. Bei Patienten, die unter medikamentöser Therapie mit  $\beta$ -Blockern

oder ACE-Hemmern stehen, sollte versucht werden auf andere Wirkstoffe auszuweichen. Ist dies nicht möglich, kann in vielen Fällen die SIT unter engmaschigem Monitoring dennoch durchgeführt werden (9, 10). Bei Autoimmunerkrankungen sowie angeborenen oder erworbenen Immundefekten ist die Entscheidung zur SIT nur bei schwerer Anaphylaxie gegen Insektengift zu rechtfertigen; Studien und kasuistische Erfahrungsberichte liegen hier nicht vor.

### Nachuntersuchung von insekten-giftallergischen Patienten nach spezifischer Immuntherapie

**Dr. med. Bettina Hauswald**, UAC-Bereich Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
In der Einleitung gab die Referentin an, dass jährlich 10 bis 40 Todesfälle aufgrund Insektenstichreaktion gemeldet würden, wobei die Dunkelziffer möglicherweise wesentlich höher sei.

Von 1993 bis 2004 führte Dr. Hauswald bei 205 Patienten mit Wespengiftallergie, 35 bienengiftallergischen Patienten und 19 Patienten sowohl mit Bienen- und Wespengiftallergie eine SIT durch.

Bei 83 Prozent der auswertbaren Fälle traten während der 7tägigen stationären SIT-Einleitung und Dosissteigerungsphase entweder keine oder lediglich lokale Nebenwirkungen auf: Bei 17 Prozent kam es zu geringen systemischen Nebenwirkungen (vom Schweregrad I und II nach (2)), die in keinem Fall einen Therapieabbruch erforderten. Die Auswertung ergab weiterhin, dass 61 Patienten nach der SIT erneut gestochen worden waren: Von diesen entwickelten 55 Patienten keine systemische Stichreaktion, was einer 90-prozentigen Heilungsquote entspricht. Nur sechs Patienten reagierten systemisch, was in vier Fällen durch die mitgeführte Notfallmedikation beherrscht werden konnte; zwei Patienten mussten notärztlich behandelt werden.

Die Kontrolltestung nach erfolgter SIT ergab, dass sowohl die Hauttestreagibilität als auch der spezifische IgE-Antikörper-Spiegel und das Gesamt-IgE abgenommen hatten. Zusammenfassend betonte Dr. Haus-

wald, dass die SIT geeignet sei, die Sicherheit von Patienten mit schwerer Insektengiftallergie im alltäglichen sowie im beruflichen Leben und damit die Lebensqualität dieser Patienten zu erhöhen.

**Mastozytose und Serumtryptasekonzentration**

**Prof. Dr. Bernhard Przybilla**, AllergieZentrum der LMU München, Bereich Allergologie der Dermatologischen Klinik

Dem Vortrag liegt die Beobachtung zugrunde, dass a) Patienten mit Mastozytosen häufig eine besonders schwerere Insektengiftanaphylaxie entwickeln, b) diese Patienten meist eine erhöhte basale Serumtryptasekonzentration aufweisen und c) eine schwere Insektengiftanaphylaxie generell mit hohen Serumtryptasespiegeln assoziiert sein kann.

Zu den Mastozytosen gehören neben den umschriebenen oder generalisierten kutanen Formen wie Mastozytom, Urtikaria pigmentosa oder diffuse Mastozytose auch systemische Mastozytosen und die Mastzell-Leukämie beziehungsweise das Mastzell-Sarkom. Nach WHO stellt eine über 20 µg/l erhöhte basale Serumtryptasekonzentration einen wichtigen Hinweis auf das Vorliegen einer systemischen Mastozytose dar. Während kutane Mastozytosen durch typische Hautveränderungen und Symptome wie Pruritus und Flush leicht erkennbar sind, können systemische Mastozytosen neben gastrointestinalen Beschwerden wie Nausea, Flatulenz und Diarrhoe eine ungewöhnlich vielgestaltige Symptomatik zeigen, zu denen auch anaphylaktische Reaktionen und Osteoporose gehören. Für die Erkennung dieser okkulten Mastozytosen ist die Messung der Tryptasekonzentration im Serum mittels eines kommerziellen Fluoroenzymmunoassays besonders wichtig. Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer Insektenstichreaktion und der basalen Serumtryptasekonzentration ist durch viele klinische Untersuchungen belegt: Bei 10 bis 26 Prozent der Patienten mit anaphylaktischen Insektenstichreaktionen bestehen basale erhöhte Serumtryptasekonzentrationen, bei etwa drei Prozent dieser Patienten kann durch Zusatzuntersuchungen eine Mastozytose aufgedeckt werden. Bei derart gefährdeten Patienten ist die Einleitung und Durchführung einer SIT zum Schutz vor weiteren generalisierten oder anaphylaktischen Reaktionen nach Insektenstichen besonders indiziert. Da die spezifische Immuntherapie mit Bienengift weniger wirksam als die Behandlung mit Wespengift ist, sollte die SIT bei bienengiftallergischen Patienten mit bekannter Mastozytose oder erhöhter Serumtryptasekonzentration von vornherein mit einer höheren Erhaltungsdosis (meist sind 200 µg alle vier Wochen ausreichend) lebenslang durchgeführt werden. Bei besonders hohen Risiken kann eine erhöhte Erhaltungsdosis auch bei Wespengiftallergie angezeigt sein. Eine Therapiekontrolle durch Stichprovokation wird ebenso empfohlen wie die begleitende leitliniengerechte Versorgung einer bestehenden Mastozytose.

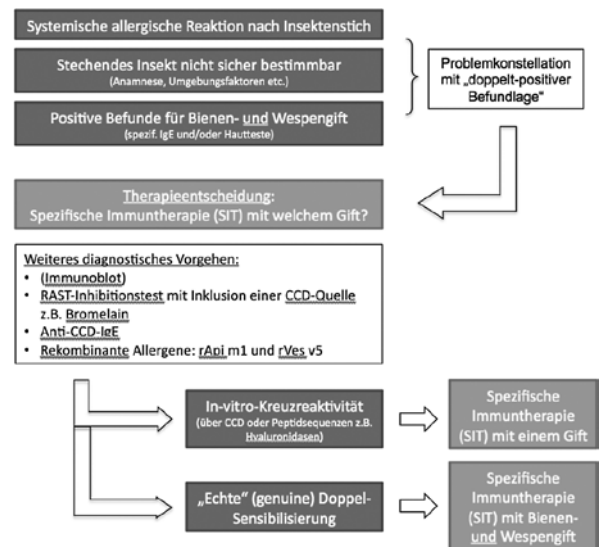
**Relevanz von Kreuzreaktionen**

**Dr. med. Katja Nemat**, UAC-Bereich Pädiatrie

Zwei Referate des Dresdner Insektengiftsymposiums beschäftigten sich mit dem Problem von Kreuzreaktionen in der in-vitro Diagnostik von Insektengiftallergien. Zunächst ging Dr. Nemat auf die Problematik ein. Vor allem nach systemischen Insektenstichreaktionen ist es eine Hauptaufgabe in der Diagnostik, das auslösende stechende Insekt zu identifizieren. In der Praxis ist dies häufig nicht möglich, da die Angaben der Patienten unsicher sind und bei nicht wenigen Patienten Sensibilisierungen sowohl gegen Bienen- als auch Wespengift nachgewiesen werden können. Besteht in einem solchen Fall mit „doppelt positiver“ Befundlage in Hauttest und RAST die Indikation zur SIT, muss eine „echte“ Doppelsensibilisierung für beide Insektengifte vom Vorliegen einer Kreuzreaktivität abgegrenzt werden, denn nur bei Doppelsensibilisierungen müsste ein Patient mit Bienen- und Wespengift hyposensibilisiert werden. In einer Analyse des Dresdner Uni-

versitäts AllergieCentrums zeigten 34 Prozent von 183 Patienten einen erhöhten spezifischen IgE-Titer sowohl gegen Bienen- als auch Wespengift, was mit Literaturangaben übereinstimmt. Mögliche Kreuzreaktionen können durch Hyaluronidasen bedingt sein, die als 40 bis 45 kD große Glykoproteine im Bienen- und Wespengift vorkommen und eine Sequenzhomologie von circa 50 Prozent aufweisen können.

Eine wahrscheinlich größere Bedeutung für Kreuzreaktionen haben Kohlenhydratseitenketten und sogenannte „cross-reactive carbohydrate determinants“ (CCD). CCDs sind Panallergene, die im gesamten Pflanzenreich weit verbreitet sind und eine IgE-Bildung induzieren können. So sind bei 10 bis 30 Prozent aller Pollenallergiker, in der nicht-atopischen Allgemeinbevölkerung nur bei 5 Prozent, IgE-Antikörper gegen CCDs nachweisbar. Im Bienengift enthalten mehrere Allergenfraktionen, im Wespengift nur die Hyaluronidasen CCDs. CCD-IgE-Antikörper haben keine klinische Bedeutung, können aber die Spezifität des IgE-Nachweises für Hymenoptergifte nachteilig beeinflussen. Bei der Mehrheit der doppel-positiven Insektengiftallergiker lassen sich CCD-IgE nachweisen. Zur Unterscheidung zwischen einer echten Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift und in-vitro-Kreuzreaktionen, ist seit Frühjahr 2010 der Nachweis von spezifischen



Grafik: Diagnostisches Vorgehen bei Doppelsensibilisierung und Unklarheit über das die Indexreaktion auslösende Insekt

IgE-Antikörpern gegen zwei rekombinante Allergene, die spezifisch für Bienen- oder Wespengift sind, in der Routinediagnostik möglich (Immuno-CAP Allergenkomponenten von der Firma Phadia, Freiburg).

### **Insektengiftallergie – Eine diagnostische Lücke wird geschlossen**

**Dr. med. Johannes Huss-Marp,** Phadia GmbH

Der Referent bestätigt anschließend in seinem Beitrag, dass die Allergenkomponente rApi m1 (Phospholipase A2) für Bienengift und die Allergenkomponente rVes v5 (Antigen 5) wespengiftspezifisch ist; der Nachweis von IgE-Antikörpern gegen das eine und/oder das andere rekombinante Allergen spricht daher für eine genuine Mono- oder Doppel-Insektengiftsensibilisierung. Die beiden Allergenkomponenten werden ohne Glykosylierungsschritte produziert und enthalten damit keine Kohlenhydratseitenketten, was im Hinblick auf die CCD-Problematik die Spezifität der in-vitro-Diagnostik bei Insektengiftallergien entscheidend verbessert.

### **Anaphylaxiemanagement bei Kindern**

**Priv.-Doz. Dr. med. Christian Vogelberg,** UAC-Bereich Kinder- und Jugendmedizin

Vor Beginn therapeutischer Maßnahmen ist die rasche Erfassung der Ausprägung einer Anaphylaxie wichtig (Untersuchung der Atemwege, der

Kreislaufsituation sowie der Haut), um die weitere medikamentöse Behandlung zu planen (1). Zu den allgemeinen Maßnahmen zählt, sofern möglich, die sofortige Beendigung der Allergenzufuhr, die richtige Lagerung des Patienten, Platzierung eines großlumigen i.v.-Zuganges sowie Zufuhr von Sauerstoff. Die wichtigste medikamentöse Substanz ist das Adrenalin, welches außer im Krankenhaus, immer i.m. appliziert werden sollte und beim Auftreten jeglicher respiratorischer oder kardialer sowie abdomineller Symptome indiziert ist, ferner bei begleitendem Asthma bronchiale sowie bei Risikokonstellationen wie vorausgegangener anaphylaktischer Reaktion auf Nahrungsmittel. Die empfohlene Dosis beträgt 0,01 mg/kg Körpergewicht (entspricht 0,01 ml/kg einer 1:1000 Verdünnung) verabreicht in den anterolateralen Oberschenkel (maximale Einzeldosis 0,5 mg). Zur Unterstützung der Adrenalinwirkung erfolgt die Volumensubstitution (10 bis 20 ml/kg KG über 20 Minuten). Weitere therapeutische Maßnahmen sind Antihistaminika und Glukokortikoide. An Antihistaminika sind für eine i.v.-Applikation nur Dimetinden (0,05 bis 0,1 mg/kg KG) und Clemastin (0,03 mg/kg KG) zugelassen. Glukokortikoide, die auf Grund verzögerten Wirkeintritts (frühestens nach 30 Minuten) nicht zu den Akut-Maßnahmen gehören, werden nicht in allen internationalen Leitlinien zur Behandlung der Anaphylaxie aufgeführt. Die Dosierungs-

empfehlungen liegen bei 1 bis 2 (-10) mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht. Beim Auftreten einer Bronchokonstriktion sollte zusätzlich mit einem inhalativen  $\beta_2$ -Sympathomimetikum behandelt werden.

Zur Selbsttherapie muss für jeden gefährdeten Patienten eine Notfallmedikation zum ständigen Mitführen (Notfallset) zusammengestellt werden. Das Notfallset enthält Adrenalin, Glukokortikoid, H1-Antihistaminikum sowie inhalierbares  $\beta_2$ -Sympathomimetikum. Indiziert ist die Verordnung der Notfallmedikation, wenn das auslösende Allergen (zum Beispiel Bienen- oder Wespengift!) nicht sicher vermeidbar ist oder aber bereits eine schwere systemische Reaktion (respiratorisch oder kardiovaskulär) vorangegangen ist. Zum Notfallmanagement gehört auch die Schulung von Patient beziehungsweise Eltern in der korrekten Handhabung und Applikation der Medikamente, insbesondere des Adrenalins, von denen derzeit zwei Präparate zur intramuskulären Applikation mit 0,15 (ab 15 kg) und 0,3 mg (ab 30 kg) zur Verfügung stehen. Zum Notfallset gehört ergänzend ein Anaphylaxieausweis mit Hinweisen auf die auslösenden Allergene und die empfohlenen medikamentösen Sofortmaßnahmen.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. habil. Michael Meurer  
Direktor Universitäts AllergieCentrum (UAC)  
am Universitätsklinikum Dresden  
Fetscherstraße 74, Haus 11 EG, 01307 Dresden