

Bienen- und Wespengiftallergie

Allergie aux venins de guêpes et d'abeilles

A. Reimers, U. Müller

Quintessenz

- Die IgE-vermittelte Insektengiftallergie ist häufig und kann zu bedrohlichen Reaktionen führen. Jedes Jahr führt sie auch in der Schweiz zu Todesfällen.
- Im Falle einer schweren allergischen Allgemeinreaktion ist Adrenalin das Medikament der ersten Wahl. Die Verabreichung erfolgt intramuskulär in einer Dosierung von 0,3 bis 0,5 mg (Kinder 0,1 mg/10 kg Körpergewicht).
- Nach einer auf einen Insektenstich erfolgten allergischen Allgemeinreaktion muss der verantwortliche Arzt dem Patienten Notfallmedikamente abgeben. Diese bestehend aus den Notfalltabletten (2 Tabletten eines rasch wirksameren Antihistaminikums und 2 Tabletten Prednisolon 50 mg) und dem sofort wirkenden Adrenalin Autoinjektor Epipen®.
- Die spezifische Immuntherapie mit Insektengift führt mit Bienengift in ca. 80%, mit Wespengift in über 95% der Patienten zu einem vollständigen Impfschutz.
- Die spezifische Immuntherapie mit Insekten-, insbesondere Bienengift, führt jedoch relativ häufig zu allergischen Nebenwirkungen, weshalb die Sicherheitsmassnahmen strikte eingehalten werden müssen.
- Patienten mit einer erhöhten basalen Serumtryptase haben ein hohes Risiko für schwere allergische Allgemeinreaktionen.
- Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum während der Einleitungsphase der Immuntherapie reduziert deren Nebenwirkungsrate und kann ihre Wirksamkeit verbessern.
- Rekombinante Insektengift-Allergene können in Zukunft sowohl in der Diagnostik als auch in der Immuntherapie der Insektengift-Allergie weitere Fortschritte bringen.

Quintessence

- *L'allergie à IgE aux venins d'insectes est fréquente et peut déclencher des réactions dangereuses. Elle est chaque année la cause de décès en Suisse aussi.*
- *En cas de réaction allergique généralisée grave, l'adrénaline est le médicament de première intention. Elle s'administre en injection intramusculaire à une dose de 0,3 à 0,5 mg (enfants 0,1 mg/10 kg de poids corporel).*
- *Après une réaction allergique généralisée à une piqûre d'insecte, le médecin doit donner au patient les médicaments d'urgence. Il s'agit de 2 comprimés d'un antihistaminique à effet rapide et de 2 comprimés à 50 mg de prednisolone, et de l'auto-injecteur d'adrénaline à effet immédiat Epipen®.*
- *L'immunothérapie spécifique par venin d'insectes confère une protection vaccinale totale chez 80% des patients pour le venin d'abeilles, et chez plus de 95% pour le venin de guêpes.*
- *L'immunothérapie spécifique par venin d'insectes, abeilles surtout, provoque cependant relativement souvent des effets indésirables allergiques, raison pour laquelle les mesures de sécurité doivent être strictement respectées.*
- *Les patients ayant une tryptase sérique basale augmentée ont un risque accru de graves réactions allergiques généralisées.*
- *Une prémédication par un antihistaminique pendant la phase initiale de l'immunothérapie diminue l'incidence de ses effets indésirables et peut en améliorer l'efficacité.*
- *Les allergènes recombinants de venins d'insectes pourraient à l'avenir apporter des progrès aussi bien dans le diagnostic que dans l'immunothérapie de l'allergie aux venins d'insectes.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 671 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 673 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

In der Schweiz leiden 3,5% der Bevölkerung an einer Insektengift-Allergie [1]. Insektengifte gehören zusammen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten zu den drei häufigsten Auslösern einer Anaphylaxie. Die Symptome einer allergischen Allgemeinreaktion vom Soforttyp reichen von der Urtikaria zu Angioödem, Asthma bronchiale und anaphylaktischem Schock [2]. Diese Reaktionen sind oft bedrohlich und können tödlich verlaufen: Jeden Sommer kommt es in der Schweiz zu Todesfällen nach Insektenstichen. In einer retrospektiven Erhebung musste die Behandlung durch den Notfallarzt in einem Drittel dieser Todesfälle als ungenügend angesehen werden [3]. Von der allergischen Allgemeinreaktion muss die häufig auftretende, von der Stichstelle ausgehende, schwere Lokalreaktion unterschieden werden.

Die in der Schweiz verantwortlichen Insekten sind die Honigbiene und die Wespe, selten auch Hornisse oder Hummel. Diese gehören zur Ordnung der Hymenopteren (Hautflügler), weshalb auch der Begriff der Hymenoptereingift-Allergie verwendet wird.

Klinik

Die schwere Lokalreaktion ist eine von der Stichstelle ausgehende Schwellung, die grösser als 10 cm im Durchmesser ist und länger als 24 Stunden andauert. Sie kann eine ganze Extremität betreffen, mit Zeichen einer Lymphangitis oder mit Fieber einhergehen. Schwere Lokalreaktionen können zu grotesken Schwellungen führen, mehrere Tage andauern und sehr schmerzhaft sein; die Patienten sind deshalb oft stark beunruhigt. Lebensbedrohlich kann die schwere Lokalreaktion nach einem enoralen Stich durch die Entwicklung eines Larynxödems werden.

Bei den *Allgemeinreaktionen* handelt es sich meist um allergische Reaktionen vom Sofort-Typ, wobei giftspezifische IgE-Antikörper eine wesentliche Rolle spielen. Die ersten Symptome treten meist wenige Minuten, selten später als 1 Stunde nach dem Stichereignis auf und reichen

von Hautsymptomen über Angioödem und gastrointestinalen Symptomen zu Asthma bronchiale und anaphylaktischem Schock. Ausnahmsweise entwickeln sich im Rahmen schwerer anaphylaktischer Reaktionen bleibende Schäden (z.B. zerebrale oder kardiale Infarkte). Wie die Todesfälle betreffen solche Reaktionen meist ältere Patienten mit vorbestehenden Herz-/Kreislauf- oder Lungenerkrankheiten [3].

Die Symptome werden nach H. L. Mueller in 4 Schweregrade eingeteilt, wie Tabelle 1 zeigt.

Diagnostik

Die Diagnose basiert zunächst auf der Anamnese. Zur Bestätigung der Diagnose und Identifikation des Insektes stehen uns die Hautteste und die Bestimmung der für das Insektengift spezifischen IgE im Serum zur Verfügung. Die Hautteste werden intrakutan mit einer Verdünnungsreihe von Bienen- und Wespengift (10^{-8} bis 10^{-3} g/l) durchgeführt: Eine Quaddelbildung mit Rötung bei einer Konzentration von 10^{-4} g/l (0,1 mg/ml) oder weniger gilt als positiv. Während die Spezifität von Hauttest und spezifischen IgE vergleichbar ist, ist der Hauttest bezüglich Sensitivität überlegen. Weiter steigen in der Regel im Anschluss an ein Stichereignis die für das Gift spezifischen IgG während einiger Monate stark an, so dass diese zur Identifikation des verantwortlichen Insektes zusätzlich helfen können. Zwischen dem Titer der spezifischen IgE und dem Schweregrad der allergischen Reaktion besteht keine Korrelation [4]. Die Testung sollte frühestens 4 Wochen, wenn möglich jedoch im 1. Jahr nach Stichereignis erfolgen.

Therapie

Therapie der schweren Lokalreaktion: Der Patient soll die betroffene Körperstelle hochlagern und kühlen. Bei ausgeprägten Schwellungen können ein Antihistaminikum und orale Kortikosteroide (z.B. Prednison 50 mg) verabreicht werden. Eine antibiotische Therapie ist nicht indiziert, da diese Reaktionen immunologisch-toxisch bedingt sind und das Gift selbst zudem eine bakteriostatische Wirkung hat.

Notfalltherapie [5]: Die Symptome einer schweren, IgE-vermittelten allergischen Allgemeinreaktion können innerhalb Minuten auftreten und lebensbedrohlich sein. Wegen des raschen Wirkungseintrittes, der einfachen Verabreichungsmöglichkeit (intramuskulär) und der ausgezeichneten Wirkung auf die wesentlichen pathogenetischen Mechanismen der Anaphylaxie (Vasodilatation, Gefässpermeabilitätssteigerung, Bronchokonstriktion) ist deshalb Adrenalin das Medikament erster Wahl. Die intra-

Tabelle 1. Einteilung der allergischen Allgemeinreaktionen auf Hymenopterenstiche nach H. L. Mueller (leicht modifiziert [2]).

Grad I	generalisierte Urtikaria, Pruritus, Malaise, starkes Angstgefühl
Grad II	beliebige der oben erwähnten und zwei oder mehrere der folgenden: Angioödem (auch Grad II wenn allein), thorakales Engegefühl, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe
Grad III	beliebige der oben erwähnten und zwei oder mehrere der folgenden: Dyspnoe (auch Grad III wenn allein), Stridor, Dysphagie, Dysarthrie, Heiserkeit, Schwächegefühl, Benommenheit, Todesangst
Grad IV	beliebige der oben erwähnten und zwei oder mehrere der folgenden: Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Inkontinenz, Zyanose

muskuläre Gabe ist indiziert, da sie weniger kardiotoxisch als die intravenöse und wesentlich rascher wirkt als die subkutane. Als zusätzliche Therapie werden Volumen (NaCl 0,9%, Kolloide), Antihistaminika (z.B. Clemastin 2 mg langsam i.v.) und Kortikosteroide (z.B. Methylprednisolon 125 mg i.v.) verabreicht. Da bei Kortikosteroiden frühestens nach einer bis mehreren Stunden ein Effekt erwartet werden kann, ist die alleinige Gabe von Kortikosteroiden ein Kunstfehler. Bei leichteren, vorwiegend kutanen Reaktionen genügt oft die Therapie mit einem Antihistaminikum allein.

Alle Patienten mit einer schweren allergischen Allgemeinreaktion müssen hospitalisiert und während 24 Stunden überwacht werden. Die therapeutischen Massnahmen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Notfallmedikamente für Insektengift-Allergiker: Alle Patienten mit einer allergischen Allgemeinreaktion auf einen Insektenstich müssen mit Notfallmedikamenten ausgerüstet werden (Tab. 3). Das wichtigste Notfallmedikament ist

Tabelle 2. Notfalltherapie bei schweren allergischen Allgemeinreaktionen.

Adrenalin 0,3–0,5 mg i.m. (s.c.), bei Kindern 0,1 mg/10 kg KG bei protrahierten Symptomen alle 10–20 Min. wiederholen
i.v.-Zugang, Volumensubstitution (NaCl 0,9%, Kolloide)
Antihistaminikum i.v. (z.B. Clemastin 2 mg i.v.)
Kortikosteroide i.v. (z.B. Methylprednisolon 125 mg i.v.)
andere Massnahmen: Schocklagerung, O ₂ , bei Bedarf: Beatmung, Herzmassage
Hospitalisation, Überwachung während 24 Stunden
Bei leichteren allergischen Allgemeinreaktionen (Grad I und II) wird als erstes Medikament Clemastin i.v. appliziert und bei günstigem Verlauf auf die Gabe von Adrenalin verzichtet.

Tabelle 3. Das Notfallset für Insektengiftallergiker.

2 Tbl. Zyrtec® oder Xyzal® 2 Tbl. Prednisolon 50 mg	Bei Stich alle 4 Tabletten sofort einnehmen
Adrenalin zur Injektion: Epipen®, bei Kindern <30 kg Epipen® junior	Bei Stich bereitstellen, bei Allgemeinreaktion: sofort applizieren

wiederum das Adrenalin, da die Tabletten erst verzögert eine Wirkung zeigen. Die Tabletten sollen deshalb unmittelbar nach dem Stichereignis – ohne eine mögliche allergische Allgemeinreaktion abzuwarten – eingenommen werden, das Adrenalin ist erst bei Auftreten allergischer Allgemeinsymptome zu applizieren. In jedem Fall soll der nächste Arzt respektive die nächste Notfallstation raschmöglichst aufgesucht werden.

Immuntherapie: Die Wirksamkeit der Immuntherapie (Hyposensibilisierungstherapie) mit Insektengiften wurde in kontrollierten Studien belegt [6, 7]. Während die Immuntherapie mit Wespengift bei über 95% der Patienten zu einem vollständigen Schutz führt, wird dieser bei Bienengiftallergikern nur in ca. 80% erreicht.

Die übrigen Patienten reagieren auf einen erneuten Insektenstich meist mit einer abgeschwächten Reaktion. Die Erhaltungsdosis beträgt 100 µg Insektengift, entsprechend 1 bis 2 Bienenstichen sowie wahrscheinlich mehreren Wespenstichen. Eine höhere Erhaltungsdosis von 200 µg wird bei Imkern und bei ungenügendem Impfschutz empfohlen.

Indikation: eine Immuntherapie ist gemäss Empfehlungen der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie bei schweren allergischen Allgemeinreaktionen mit respiratorischen und/oder kardiovaskulären Symptomen (Grad III und IV nach H. L. Mueller) und gleichzeitigem Nachweis einer IgE-vermittelten Reaktion (positive Hautteste und/oder spezifische IgE) indiziert [6]. Bei Reaktionen Grad I und II wird eine Immuntherapie nur bei stark exponierten Patienten oder wiederholten Allgemeinreaktionen empfohlen. Prospektive Untersuchungen haben gezeigt, dass das Risiko einer erneuten allergischen Reaktion auf einen Stich mit dem Schweregrad der durchgemachten Reaktion zunimmt: Bei schweren Lokalreaktionen 5%, bei leichten Allgemeinreaktionen ca. 20%, bei schweren Allgemeinreaktionen 50% oder mehr! Bei älteren Patienten mit insgesamt erhöhter Morbidität und Mortalität im Rahmen anaphylaktischer Reaktionen wird die Immuntherapie ebenfalls durchgeführt, bei Kindern in Abhängigkeit von der Situation und dem Schweregrad etwa ab 5 Jahren.

Kontraindikationen für die Immuntherapie sind: Neoplasien, Autoimmunerkrankungen, HIV-Infekt, Therapie mit Betablockern (Ausnahme: kardiologische Indikation wie koronare Herzkrankheit und bestimmte Arrhythmien). Eine Schwangerschaft stellt für die Einleitung der Immuntherapie auch eine Kontraindikation dar. Eine gut tolerierte Erhaltungstherapie kann dagegen im Einverständnis mit der Patientin auch während der Gravidität fortgesetzt werden.

Gemäss den Richtlinien der schweizerischen Gesellschaft für Allergologie hat die Indikationsstellung und die Einleitung der Immuntherapie durch einen Facharzt in Allergologie und klinischer Immunologie zu erfolgen, die anschließende Erhaltungstherapie kann in der hausärztlichen Praxis erfolgen.

Einleitungsphase: Folgende Möglichkeiten bestehen:

- ambulant: wöchentliche Injektionen mit langsamer Steigerung der Dosis auf die Erhaltungsdosis von 100 µg über 3 bis 4 Monate.
- Ultra-Rush: Steigerung der Dosis innerhalb 3,5 Stunden in 6 Injektionen auf die kumulative Dosis von 111 µg Bienen- oder Wespengift auf der Intensivstation. Vorteile: rasches Erreichen des Impfschutzes, Zeitersparnis. Nachteil: Risiko allergischer Nebenwirkungen leicht erhöht.

Erhaltungstherapie: Im 1. Jahr wird die Erhaltungsdosis von 100 µg im Abstand von 4 Wochen injiziert, ab dem 2. Jahr kann bei guter Verträglichkeit das Injektionsintervall auf 6 Wochen ausgedehnt werden.

Vorsichtsmassnahmen: Allergische Allgemeinreaktionen sind bei der Immuntherapie mit Insektengift relativ häufig; mit Bienengift werden sie in 20 bis 40%, mit Wespengift in 5 bis 15% der Patienten beobachtet. Um allergische Nebenwirkungen der Immuntherapie zu vermeiden, sind die bei Immuntherapien üblichen Vorsichtsmassnahmen unbedingt zu befolgen [6]. Vor jeder Injektion ist eine sorgfältige Zwischenanamnese zu erheben, die Injektion ist durch den Arzt vorzunehmen und anschliessend muss der Patient während mindestens 30 Minuten überwacht werden (Tab. 4 ↻). Personal und

Tabelle 4. Vorsichtsmassnahmen bei der spezifischen Immuntherapie mit Insektengift.

Verträglichkeit der letzten Injektion?

Bei allergischen Nebenwirkungen Kontaktaufnahme mit dem Allergologen (Prämedikation, Anpassen der Dosis, Präparatwechsel).

Interkurrente Erkrankungen?

Infekt: 1 Woche mit der Injektion zuwarten

Impfung?

Abstand zwischen Aktivimpfung und Immuntherapie-Injektion: mindestens je 1 Woche.

Neue Medikamente?

«Grippemittel» als Hinweis für einen Infekt. Betablocker und ACE-Hemmer beeinflussen allergische Reaktionen ungünstig; mit Ausnahme einer dringenden kardiologischen Indikation, insbesondere bei koronarer Herzkrankheit und ventrikulären Rhythmusstörungen, sollte auch während der Erhaltungstherapie auf diese beiden Medikamentengruppen verzichtet werden.

Asthmatiker:

Vor jeder Injektion Peak-Flow messen: bei Werten <70% des Normalwertes des Patienten: auf die Injektion verzichten.

Ausserordentliche Stresssituationen des Patienten (z.B. Todesfall in der Familie, Prüfungen etc.): auf die Injektion verzichten.

Überwachung:

Nach der Injektion während mind. 30 Minuten in der Praxis.

Körperliche Anstrengungen:

Am Injektionstag auf körperliche Anstrengungen verzichten (z.B. Sport, Sauna).

Infrastruktur für die Behandlung eines anaphylaktischen Schocks müssen unmittelbar verfügbar sein.

Dauer der Immuntherapie, Reexposition: Die Immuntherapie wird über 5 Jahre durchgeführt. Gründe für eine weitere Fortsetzung der Immuntherapie sind andauernd erhöhte Exposition und ungenügender Impfschutz (allergische Reaktionen auf Feldstiche unter Immuntherapie, schlecht vertragene Injektionen). Zur Überprüfung des Impfschutzes bieten wir vor Therapieabbruch bei fehlenden Feldstichen eine Reexposition mit einer lebenden Biene resp. Wespe auf unserer Intensivstation an. Diagnostische Tests bei Therapieabbruch haben keinen prädiktiven Wert.

Antihypertensiva und Insektengiftallergie

Wegen der Blockierung von endogenem und exogen zugeführtem Adrenalin ist beim Insektengift-Allergiker aus der Sicht des Allergologen die Gabe eines Betablockers kontraindiziert; eine allergische Reaktion kann unter Betablockertherapie schwerer verlaufen und länger andauern, zudem ist sie durch das verminderte Ansprechen auf das Adrenalin schwieriger zu therapieren. Bei dringender kardiologischer Indikation wie bei koronarer Herzkrankheit und bei ventrikulären Arrhythmien ist der Betablocker jedoch unbedingt zu belassen, dies gilt auch für die Einleitungsphase der Immuntherapie. Hier ist das Risiko der Grunderkrankung grösser als das einer allergischen Reaktion. ACE-Hemmer sollten dem Allergiker wegen ihrem Einfluss auf das bei anaphylaktischen Reaktionen oft involvierte Bradykininsystem ebenfalls nicht gegeben werden.

Mastozytose und Insektengiftallergie

Nach neusten Untersuchungen weisen rund 20% der Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Insektenstiche erhöhte basale Serumtryptasespiegel auf, die auf das Vorliegen einer systemischen Mastozytose hinweisen. Es handelt sich hierbei um eine spezielle Risikogruppe, die wahrscheinlich einer lebenslangen Immuntherapie bedarf, da es nach Absetzen der Immuntherapie erneut zu schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Insektenstiche kommt [8].

Immuntherapie und Prämedikation mit Antihistaminika

Die Prämedikation mit einem Antihistaminikum während der Einleitungsphase führt zu deutlich schwächeren Lokalreaktionen am Injektionsarm und weniger allergischen Allgemeinreaktionen (Urtikaria, Angioödem) auf die Injektionen. Zudem deuten die Resultate auf eine erhöhte Wirksamkeit der Immuntherapie unter einer Prämedikation mit Antihistaminika hin, wobei eine Modulation der Histaminrezeptoren an den T-Zellen vermutet wird [9]. Da Antihistaminika zudem billig und sicher sind, ist die Durchführung einer Prämedikation mit einem Antihistaminikum während der Einleitungsphase sinnvoll. Eine kontrollierte Studie inkl. Untersuchung der Histaminrezeptoren an den T-Zellen folgt.

Ausschau und Zukunft

Durch die Herstellung rekombinanter Insekten-gift-Allergene wird einerseits eine Optimierung der Diagnostik, andererseits eine Reduktion der Nebenwirkungen in der Immuntherapie erhofft. Wir erwarten durch die Verwendung rekombinanter Allergene eine wesentliche Verbesserung der Spezifität der diagnostischen Tests.

Für die Immuntherapie interessant sind rekombinante Allergene oder deren Fragmente mit verminderter IgE-Bindung und damit reduzierter Nebenwirkungsrate, jedoch erhaltener Fähigkeit, eine protektive zelluläre Immunantwort hervorzurufen [9].

Wir danken Herrn Dr. med. T. Schweizer, FMH Allgemeine Medizin, Liebefeld BE, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- 1 Strupler W, Wüthrich B, Schindler CH. Prävalenz der Hymenopteren-gift-Allergien in der Schweiz: eine epidemiologische und serologische Studie der SAPALDIA-Stichprobe. *Allergo J* 1997;6:7–11.
- 2 Müller UR. Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart/New York: Gustav Fischer Verlag 1990.
- 3 Sasvary T, Müller U. Todesfälle in der Schweiz 1978 bis 1987. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1887–94.
- 4 Reimers A, Müller U. Labordiagnostik bei der Insektengift-Allergie. *J Lab Med* 2002;26:115–9.
- 5 Reimers A, Müller U. Die Behandlung des anaphylaktischen Schocks. *Ther Umsch* 2001;58:325–8.
- 6 Müller U, Mosbeck H. Position Paper – Immunotherapy with Hymenoptera venoms. EAACI Subcommittee on Insect Venom Allergy. *Allergy* 1993;48 [Suppl.14]:36–46.
- 7 Brown SG. Ant venom immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2003;361:1001–6.
- 8 Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216–20.
- 9 Müller U. Recent developments and future strategies for immunotherapy of insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:299–303.

Korrespondenz:

Dr. med. A. Reimers
Allergiestation Spital Bern-Ziegler
CH-3007 Bern
andrea.reimers@spitalbern.ch