

Stichprovokation

Indikation und Durchführung

Insektengifte von Stechimmen (Teilordnung der Hymenopteren) sind im deutschsprachigen Raum der häufigste Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei Erwachsenen und stehen dafür bei Kindern an zweiter Stelle [26]. Die Hymenopterengift-spezifische Immuntherapie (HG-SIT) ist hochwirksam und schützt durchschnittlich über 90% der Behandelten vor neuerlichen Stichreaktionen [3].

Zwar ändern sich Parameter der Insektengiftsensibilisierung im Laufe der HG-SIT, aber keiner dieser Parameter kann zuverlässig Eintreten oder Ausbleiben eines klinischen Schutzes anzeigen [18]. Um die klinische Reaktionslage zu überprüfen, ist daher eine Stichexposition erforderlich, die vorzugsweise als kontrollierte Stichprovokation unter ärztlicher Aufsicht zu geschehen hat. Da eine Schutzwirkung der Therapie durch Erhöhung der Erhaltungsdosis hergestellt werden kann, ist die Identifikation von Therapieversagen wichtig, um gefährdete Patienten einer wirksamen Therapie zuzuführen. Kann dagegen der Nachweis eines klinischen Schutzes durch eine vertragene Stichprovokation geführt werden, so wird dies die Lebensqualität des Patienten verbessern und ggf. eine Lockerung einer zuvor strikten Expositionskaenz erlauben.

Reexposition: Feldstich oder Stichprovokation?

Um beim individuellen Patienten die klinische Reaktionslage zu überprüfen, ist ein neuerlicher Stich durch das krankheitsursächliche Insekt angezeigt. Ein solcher Stich kann zufällig als sog. Feldstich

erfolgen oder als Provokationstest unter ärztlicher Überwachung.

Die Stichprovokation unterscheidet sich von anderen Provokationstests insofern, als ein schrittweises Vorgehen, bei dem das Allergen in ansteigender Dosis verabreicht wird, nicht möglich ist. Eine Stichprovokation wird nur an einigen Kliniken im deutschsprachigen Raum angeboten. Hintergrund der Zurückhaltung dürfte sein, dass die Stichprovokation als sehr gefährlich erachtet wird. Nach eigenen Erfahrungen ist dies bei Beachtung von Kontraindikationen der Stichprovokation und prospektiver Beachtung von Risikofaktoren für Therapieversagen nicht der Fall. Erfahrungsgemäß lassen sich allergische Allgemeinreaktionen bei unverzüglicher Notfallversorgung initialer Symptome gut beherrschen und verlaufen dann nicht bedrohlich. Allerdings können trotz aller Vorsichtsmaßnahmen schwere anaphylaktische Reaktionen auftreten. Letztlich spricht dies auch eher für die Stichprovokation, denn solche schweren Reaktionen können unter ärztlicher Überwachung besser versorgt werden, als wenn der Patient auf sich selbst gestellt ist.

» Die Stichprovokation ist einem Feldstich vorzuziehen

Weiter ist die Stichprovokation einem Feldstich vorzuziehen, weil eine exakte entomologische Bestimmung des Insekts möglich ist. Wenn eine systemische allergische Reaktion auf einen Feldstich aufgetreten ist, belegt dies entweder eine nicht ausreichende Wirksamkeit, und es soll unter den gegebenen Modalitäten der Therapie nicht noch eine Stichprovokation erfolgen, oder es muss an eine All-

ergie gegen das Gift anderer Insekten gedacht und eine geeignete Diagnostik veranlasst werden. Da ein vertragener Feldstich in Hinblick auf ein Anhalten des Therapieeffekts nach Ende der HG-SIT weniger aussagekräftig ist als eine vertragene Stichprovokation [13], ist bei Unsicherheit in Bezug auf das stechende Insekt oder falls der Patient vorsorglich das Notfallset angewandt hat, eine zusätzliche Stichprovokation zu erwägen.

Zuverlässigkeit der Stichprovokation

Die Rolle von Kofaktoren wie Acetylsalicylsäure, körperliche Anstrengung oder Alkohol bei Insektengiftallergie ist bislang wenig bekannt. Es ist denkbar, dass die Reaktionslage bei Insektengiftallergie durch solche Kofaktoren beeinflusst wird. Da solche Kofaktoren kaum berücksichtigt werden können, könnte dies zu einem „falsch negativen“ Ausgang der Stichprovokation führen.

Eine technische Schwäche der Stichprovokation ist, dass das beim Stich abgegebene Gift weder quantitativ noch qualitativ bestimmt werden kann. Es ist bekannt, dass sich zwischen einzelnen Insekten nicht nur die Menge, sondern auch die proportionale Zusammensetzung der einzelnen Giftbestandteile unterscheiden kann [5].

Diese methodischen Probleme führen notwendig zur Frage nach der Zuverlässigkeit der Stichprovokation. Bislang gibt es wenige Daten über wiederholte Stichprovokationen bei Patienten während fortgesetzter HG-SIT. Wiederholte Stichprovokationen wurden vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt und zeigten eine hundertprozentige Re-

Infobox 1 Vorbereitungen des Patienten zur Stichprovokation

- Chronische Erkrankungen wie Asthma (FEV₁-Wert <70%) oder arterielle Hypertonie müssen möglichst optimal eingestellt sein
- Keine bedeutsamen akuten Erkrankungen
- Absetzen von Arzneistoffen, die möglicherweise mit den Ergebnissen der Stichprovokation interferieren (z. B. Antihistaminika, Glukokortikosteroide, Anti-IgE-Antikörper), sofern es sich nicht um eine Dauermedikation handelt
- Vorliegen eines schriftlichen Behandlungsprotokolls der HG-SIT, aus dem hervorgeht, dass der Patient die vorgesehene Erhaltungsdosis (mindestens 100 µg) in den zulässigen Injektionsintervallen erhalten und reaktionslos vertragen hat
- Keine objektivierbare Stichreaktion auf krankheitsursächliches Insekt während HG-SIT (vor Dosissteigerung)
- Wiederholte systemische anaphylaktische Reaktionen während der Erhaltungstherapie der HG-SIT kurz vor geplanter Stichprovokation
- Keine Schwangerschaft
- Nüchtern (bis 6 h zuvor keine feste Mahlzeit; erlaubt sind bis zu 2 h zuvor klare Säfte und Kaffee oder Tee ohne Milch)
- Die Basismedikation sollte nicht mit einer eventuell nötigen Beatmung interferieren
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Liegender intravenöser Zugang mit ausreichend großem Durchmesser

Der Patient sollte in den Monaten vor Stichprovokation die Erhaltungsdosis von $\geq 100 \mu\text{g}$ des krankheitsursächlichen Gifts alle 4 bis 6 Wochen (bei Verwendung eines Depotpräparates bis maximal alle 8 Wochen) ohne Prämedikation vertragen haben. Falls dies nicht der Fall ist, sollte die Erhaltungsdosis ggf. erhöht werden. Grundsätzlich ist angetan, ACE-Hemmer während der HG-SIT abzusetzen. Wird der ACE-Hemmer während der HG-SIT belassen, so sollte er auch nicht nur für die Stichprovokation abgesetzt werden, da dies möglicherweise einen „falsch negativen“ Testausgang zur Folge hat; d. h., dass der Patient die Stichprovokation problemlos verträgt, später aber bei einem Feldstich, wenn er wieder einen ACE-Hemmer anwendet, doch erneut allergisch reagiert.

produzierbarkeit vertragener Stichprovokationen [4, 10, 12, 24]. In einer eigenen Untersuchung an erwachsenen Patienten nach vertragener Stichprovokation wurde der Ausgang von Feldstichen wäh-

rend weiter fortgesetzter HG-SIT untersucht. Hierbei zeigte sich, dass etwa 3% der vorher Geschützten eine – zumindest anamnestisch berichtete – objektivierbare Reaktion auf einen Feldstich entwickelten [25]. Es handelte sich dabei ausschließlich um gegen Wespengift allergische multimorbide Patienten mit multiplen Begleitmedikamenten. Inwieweit die Beobachtungen des auf sich selbst gestellten Patienten zuverlässig sind, ist allerdings fraglich. Vertragene Stichprovokationen sind sehr, aber nicht vollständig zuverlässig im Hinblick auf spätere Stichreaktionen.

Indikation zur Überprüfung der klinischen Reaktionslage

Stichprovokationen wurden zur Klärung verschiedener Fragestellungen eingesetzt, vor allem zur Klärung der Behandlungsbedürftigkeit bei Patienten mit Anamnese einer früheren allergischen Stichreaktion und zur Überprüfung der Reaktionslage während und nach Beendigung der HG-SIT.

Stichprovokationen bei Patienten ohne bzw. nach HG-SIT sollen wegen ihres besonderen Risikos nicht zu Routinezwecken durchgeführt werden.

Stichprovokationen können einen Booster-Effekt haben und ein Wiederaufleben bzw. eine Schweregradsteigerung der allergischen Reaktionslage gegen Insektengift bewirken. Ein Fünftel der Patienten mit Anamnese einer anaphylaktischen Stichreaktion ohne HG-SIT entwickelte erst bei der zweiten Stichprovokation anaphylaktische Symptome, und dabei handelte es sich teilweise um schwere, Adrenalin-pflichtige Reaktionen [7].

Eine Stichprovokation ist vor allem für durch Therapieversagen gefährdete Patienten während fortgesetzter HG-SIT wichtig, um bei nicht ausreichender Schutzwirkung die Therapie anzupassen. Eine vertragene Stichprovokation ist dagegen eine wichtige Grundlage bei der Entscheidung, ob der Patient in die gefährdende Tätigkeit zurückkehren kann. Wenn Patienten (z. B. Imker) rasch in eine gefährdende Exposition zurück wollen,

sollte die Stichprovokation durchgeführt werden, bevor der Patient diese Tätigkeit wieder aufnimmt. Liegt das individuelle Risiko für Therapieversagen bei nahezu null und ist die Lebensqualität des Patienten durch die nicht geklärte Reaktionslage auf Stiche nicht eingeschränkt, so ist eine Stichprovokation dagegen verzichtbar.

Kontraindikationen

Die wichtigsten Kontraindikationen, aus denen sich letztlich auch die Punkte ergeben, die bei der Vorbereitung des Patienten für die Stichprovokation abzuklären sind, sind in **Infobox 1** aufgeführt.

Insekten zur Stichprovokation

Patienten mit einer ursprünglichen Stichreaktion auf Hummel werden ersatzweise mit Bienengift behandelt, entsprechend bei Hornissengiftallergie mit Vespa-Gift. Besteht eine erhöhte Gefahr, dass der Patient künftig von Hummeln oder Hornissen gestochen wird – wie beispielsweise bei Gärtnern, die Hummeln in Gewächshäusern zur Bestäubung nutzen –, dann sollte die Stichprovokation auch mit dem gefährdenden Insekt vorgenommen werden. Ansonsten erfolgt die Stichprovokation mit dem Insekt, dessen Gift zur Behandlung verwendet wird.

Eine vorherige entomologische Identifizierung der Insekten ist wichtig. Es sollen nur Insekten für die Stichprovokation verwendet werden, die bereits den Stock bzw. das Nest verlassen haben. Bei Honigbienen ist dies meistens einfach, da sie vom Stock (vorzugsweise Wächterbienen vom Eingang) genommen werden können. Wespen (*Vespa sp.*) werden entweder an ihren Futterplätzen gesammelt, oder die Insekten können in der Nähe des Nesteingangs gefangen werden.

Irritationen des Insekts können zu einem Giftverlust führen. Lange Gefangenschaft oder Transport sind zu vermeiden. Transport und Aufbewahrung können in einem sauberen Deckelglas erfolgen, in dessen Deckel Luftlöcher eingeschnitten sind. Wenn die Insekten doch aufbewahrt werden müssen, so soll dies bei Dunkelheit und einer Temperatur von 4–10 C erfolgen. Allerdings müssen die Insekten dann mehrere Stunden vor

der Stichprovokation wieder ins Warme geholt werden, da sie sonst nicht stichbereit sind. Fütterung ist möglich mit Zuckerwasser.

Ablauf

Die Stichprovokation sollte 6 bis 18 Monaten nach Erreichen der Erhaltungsdosis durchgeführt werden. Die Stichprovokation wird in Notfallbereitschaft durchgeführt und erfordert die dafür notwendige apparative und medikamentöse Ausstattung und dafür ausgebildetes Personal. Ein entsprechend Alter und Körpergewicht ausreichend großlumiger peripherer Venenverweilkatheter wird vor der Stichprovokation gelegt und darf erst am Ende der Nachbeobachtungszeit entfernt werden. Die Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Sauerstoffsättigung) sollen kontinuierlich gemessen werden; ein Patientenmonitor ist dafür hilfreich. Es muss sichergestellt sein, dass möglicherweise auftretende anaphylaktische Reaktionen unverzüglich adäquat behandelt werden. Die Behandlung der Anaphylaxie erfolgt dem Schweregrad angepasst [17].

» Die Stichprovokation wird in Notfallbereitschaft durchgeführt

Für das Aufsetzen des Insekts auf die Haut gibt es verschiedene Methoden. Bei uns hat es sich bewährt, das Insekt mit einem kleinen Schmetterlingsnetz (Kesch) auf die Haut zu setzen (Abb. 1). Durch Spannen des Netzes wird das Insekt dort festgedrückt und zum Stich stimuliert. Auch mittels Spritzen, in deren Zylinder Luftaustrittspforten geschnitten sind, kann das Insekt auf die Haut gedrückt werden.

Der Patient wird aufgefordert, Schmerzen durch den Stich zu berichten. Der Bienenstachel bleibt meist stecken, der Wespenstachel nicht selten auch. Das Gift ist erst innerhalb von 1 min komplett injiziert [23], weswegen der Giftsack oder das Insekt so lange belassen werden sollen. Kommt es zu einer systemischen Reaktion, wird der Stachel sofort entfernt. Nach 5, 15 und 60 min wird die Stichstelle untersucht und der Befund dokumentiert. Wenn weder eine Quaddel als Stich-

Hautarzt 2014 · 65:796–801 DOI 10.1007/s00105-014-2779-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

F. Ruëff · B. Przybilla

Stichprovokation. Indikation und Durchführung

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Hymenopteren-gift-spezifische Immuntherapie (HG-SIT) ist sehr wirksam. Allerdings können trotz HG-SIT Patienten noch systemische Stichreaktionen entwickeln. Viele In-vitro-Parameter wie auch die Hauttestreaktivität ändern sich im Lauf der HG-SIT. Es gibt allerdings weder vor noch während der HG-SIT einen Parameter, der verlässlich die klinische Reaktionslage anzeigt. Eine Stichprovokation mit dem krankheitsursächlichen Insekt ist die einzige Methode, mit der sich die Wirksamkeit der HG-SIT überprüfen lässt.

Fragstellung. Dargestellt werden Indikationen, Kontraindikationen und Durchführung der Stichprovokation.

Material und Methoden. Es erfolgte eine Auswertung der Literatur.

Ergebnisse. Stichprovokationen werden weder zur Überprüfung der Indikation vor HG-SIT bei nicht therapierten Patienten mit Insektengiftallergie noch nach Beendigung einer HG-SIT empfohlen. Wesentliche Indikationen sind die Identifizierung von nicht durch die HG-SIT geschützten Patienten bzw. die Verbesserung der Lebensqualität durch einen vertragenen Stich. Wichtigste Kontra-

indikationen sind wiederholte Nebenwirkungen der HG-SIT oder eine Reaktion auf einen Feldstich während Erhaltungstherapie oder nicht adäquat eingestellte internistische Erkrankungen. Risikofaktoren für Therapieversagen sind Mastozytose, Bienengiftallergie, wiederholte Nebenwirkungen der HG-SIT und ACE-Hemmer. Bei erhöhter Erhaltungsdosis, Doppel-HG-SIT oder längerer Behandlungsdauer ist demgegenüber die Schutzrate erhöht.

Diskussion. Patienten, die die Stichprovokation vertragen, profitieren durch eine Verbesserung der Lebensqualität. Eine Stichprovokation ist vor allem für Patienten angeraten, die ein erhöhtes Risiko für Therapieversagen haben. Besteht dagegen kein erhöhtes Risiko für Therapieversagen, ist eine Stichprovokation nicht dringlich angezeigt. Eine Erhöhung der Erhaltungsdosis ist sowohl in der Prävention wie auch Therapie des Therapieversagens der HG-SIT wirksam.

Schlüsselwörter

Insektengiftallergie · Spezifische Immuntherapie · Wirksamkeit · Risikofaktoren · Therapieversagen

Sting challenge. Indications and execution

Abstract

Background. Venom immunotherapy (VIT) is a highly effective treatment for Hymenoptera venom allergy. However, VIT treatment may fail to protect against systemic reactions. Many in vitro parameters as well as skin test reactivity change during the course of VIT; however, similar to the pre-treatment situation, there is no in vitro parameter, which reliably indicates the clinical reactivity of a sensitized patient. Sting challenge with the culprit insect is the only tool which reveals clinical reactivity.

Objectives. To define the indications, contraindications and performance of sting challenge tests.

Material and methods. Review of the literature.

Results. Sting challenge tests are not recommended for individuals who are not being treated with VIT, and are also not recommended as a routine diagnostic method for patients who have stopped VIT. Indications of sting challenge are identification of patients who are not protected, and quality of life issues. Major contraindications of sting chal-

lenge are repeated side effects or a field sting reaction during maintenance VIT, and unstable medical disease. Risk factors for treatment failure are mastocytosis, bee venom allergy, repeated side effects of VIT, and ACE-inhibitors. Protection rate is significantly better in patients who are treated with elevated venom dose, with double VIT, and longer treatment duration.

Conclusions. For the majority of patients quality of life will significantly improve after tolerated sting challenge. A sting challenge test is particularly important in those patients who are at increased risk due their increased risk of treatment failure. If in patients with risk factors for treatment failure, VIT is done with elevated dose or if no risk factors are present, a sting challenge may not be needed. VIT with an elevated dose may prevent or correct treatment failure.

Keywords

Insect venom allergy · Venom immunotherapy · Efficacy · Risk factors · Treatment failure



Abb. 1 ▲ Das Insekt wird mithilfe eines Netzes auf den Oberarm gesetzt. Durch Rollen und Zusammenziehen des Netzes kann man das Insekt in die gewünschte Position bringen und zum Stich motivieren



Abb. 2 ▲ Quaddel und Erythem nach Stich

reaktion sichtbar ist (■ **Abb. 2**) noch der Patient subjektive Symptome verspürt hat, so ist fraglich, ob überhaupt ein Stich stattgefunden hat. Die Stichprovokation wird dann ggf. wiederholt.

Schwere Reaktionen treten meist innerhalb von Minuten auf, leichte Reaktionen, die aber auch progredient verlaufen können, entwickeln sich manchmal erst innerhalb von Stunden. Die Patienten werden mindestens 1 h in Notfallbereitschaft überwacht. Eine daran anschließende mehrstündige Nachbeobachtung unter ärztlicher Überwachung bis zum Folgetag ist angezeigt.

Risikofaktoren für Therapieversagen

Die Wirksamkeit der HG-SIT hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Diese Faktoren sollen bei der Durchführung, bei Auswahl der Begleitmedikation und auch bei der Wahl des Zeitpunktes der Stichprovokation berücksichtigt werden.

- Die HG-SIT mit Bienengift ist unter sonst gleichen Behandlungsmodalitäten (Dosis, Injektionsintervall) deutlich schlechter wirksam als mit Wespengift [11, 14, 20, 21]. Unter HG-SIT mit 100–200 µg Gift sind im Durchschnitt 18% der gegen Bienengift und 4,3% der gegen Wespengift allergischen Patienten nicht geschützt [19].
- ACE („Angiotensin converting enzyme“-) Hemmer während der HG-SIT erwiesen sich als starker Prädiktor für Therapieversagen [20, 21]. ACE ist

eine Kininase; wird ACE gehemmt, werden die bei Anaphylaxie freigesetzten Kinine nicht abgebaut. Dies kann schwerere wie auch in einem höheren Prozentsatz auftretende anaphylaktische Reaktionen erklären.

- Die Wirksamkeit der HG-SIT ist dosisabhängig und ist bei höherer Dosis besser [9, 14, 21, 22].
- Bienen- und Wespengift weisen eine teilweise Sequenzhomologie einzelner Allergenbestandteile auf, was eine Allergenverwandtschaft bedingt. In einer retrospektiven Studie mit großer Fallzahl hatte die Doppeltherapie mit sowohl Bienen- wie auch Wespengift einen vergleichbaren Effekt wie eine erhöhte Dosis mit dem Gift des zur Stichprovokation verwendeten Insekts [21]. Somit erhöht eine Doppeltherapie auch die Wirksamkeit der HG-SIT mit dem jeweils anderen Gift.
- Je länger die HG-SIT durchgeführt wird, desto höher ist die Schutzrate [21]. Mit zunehmender Dauer nimmt der zusätzliche protektive Effekt aber ab.
- Patienten mit rezidivierenden anaphylaktischen Reaktionen während HG-SIT haben keine Toleranz gegenüber dem Therapieallergen aufgebaut und sind auch bei natürlicher Allergenexposition gefährdet. Dies konnte in Einzelfallberichten [2] und einer retrospektiven Studie gezeigt werden [21].

- Im Erwachsenenalter ist Mastozytose ein Risikofaktor für Therapieversagen und für besonders schwere Stichreaktionen [15, 21]. Dieses Risiko kann auch mit einer Messung der basalen Serumtryptase und einer Hautinspektion erfasst werden [21].

Konsequenzen aus dem Ausgang der Stichprovokation und weiteres Vorgehen

Von der überwiegenden Mehrheit der Patienten wird die Stichprovokation reaktionslos vertragen. Patienten, deren Lebensqualität durch die Insektengiftallergie stark eingeschränkt war, erlangen durch die vertragene Stichprovokation eine erhebliche subjektive Besserung [6]. Eine vertragene Stichprovokation kann zusammen mit anderen Befunden eine Entscheidungsgrundlage dafür sein, den Patienten in eine gefährdende Exposition zurückzulassen. Sie ist auch ein wichtiger Parameter bei der Entscheidung, ob und wann die HG-SIT beendet werden kann [1].

Da die bei einem Stich tatsächlich abgegebene Giftmenge unbekannt ist, ersetzt eine Stichprovokation nicht die therapeutische Giftinjektion. Die HG-SIT erfolgt daher mit den üblichen Abständen weiter. Auch wenn das geplante Behandlungsende bei Stichexposition schon erreicht wurde, sollte die HG-SIT noch mindestens für 6 Monate fortgesetzt werden, um das Risiko einer durch den Stich induzierten Boosterung zu reduzieren. Der nicht vertragene wie auch der vertrage-

ne Stich kann auch bei hyposensibilisierten Patienten die Reaktionslage so verändern, dass eine bislang problemlos vertragene HG-SIT plötzlich rezidivierend anaphylaktische Reaktionen auslöst. Dies ist bisher nur in einzelnen Fällen beschrieben worden [8]. Wir streben daher an, die HG-SIT möglichst bald nach der Stichprovokation weiter fortzuführen.

» Eine Stichprovokation ersetzt nicht die therapeutische Giftnjektion

Nach vertragener Stichprovokation soll zwar auch weiter ein medikamentöses Notfallset mitgeführt werden, die präventive Einnahme von Antihistaminikum und Kortikosteroid unmittelbar nach einem Feldstich darf aber entfallen, und die Notfallmedikation muss nur noch im Fall wider Erwarten auftretender systemischer Reaktionen angewendet werden [16]. Aktuell werden die Empfehlungen zur Selbstmedikation von Insektengift-allergischen Patienten durch eine Task Force der EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) überarbeitet. Bislang ist die Leitlinie noch nicht publiziert. Diskutiert wurde, dass, wenn das individuelle Risiko eines Patienten, bei einem Stich wieder eine Anaphylaxie zu erleiden, dem der Normalbevölkerung entspricht, das ständige Mitführen einer Notfallmedikation eventuell entbehrlich ist. Da jedoch keine ausreichenden Daten verfügbar sind, mit dem bei einem individuellen Patienten eine nicht mehr vorhandene Gefährdung treffgenau prognostiziert werden kann, ist aufgrund des derzeitigen Kenntnisstandes auch nach vertragener Stichprovokation noch das Mitführen eines Notfallsets während der Insektenflugzeit angeraten.

Ist es bei Stichprovokation zu einer systemischen anaphylaktischen Reaktion gekommen, so soll die Erhaltungsdosis auf 200 µg Gift oder ggf. mehr erhöht werden [22]. Dies gilt auch, wenn bei einem Feldstich durch das nachgewiesenermaßen krankheitsursächliche Insekt objektifizierbare systemische Reaktionen auftreten. Die Stichprovokation soll unter der erhöhten Erhaltungsdosis nochmals wiederholt werden.

Möglicherweise bilden die Patienten, die mit der Standarddosis zunächst nicht ausreichend geschützt waren, ein Risikokollektiv für einen Verlust der Toleranz nach Therapieende, auch wenn es nach Dosiserhöhung gelungen ist, eine Verträglichkeit des Stiches herbeizuführen. Die Beendigung der HG-SIT soll auf individueller Basis erfolgen und neben dem Ausgang der Stichprovokation(en) die besonderen Lebensumstände und Risikofaktoren eines Patienten berücksichtigen.

Fazit für die Praxis

- **Außerhalb klinischer Studien sollen Stichprovokationen bei Patienten vor oder nach Beendigung der HG-SIT nicht erfolgen. Ziel der Stichprovokation ist die Überprüfung der Reaktionslage bei Patienten während HG-SIT.**
- **Trotz optimalen Managements kann eine Anaphylaxie schwer, unter Umständen sogar letal verlaufen. Durch optimale Vorbereitung der Patienten kann dieses Risiko minimiert werden. ACE-Hemmer sollen bei Patienten mit Insektengiftallergie grundsätzlich abgesetzt werden. Die HG-SIT soll möglichst ohne rezidivierende allergische Allgemeinreaktionen vertragen werden. Falls sich Risikofaktoren nicht abstellen lassen, kann bei besonders gefährdeten Patienten von vorneherein die Erhaltungsdosis auf 200 µg erhöht werden; dies ist besonders bei Bienengiftallergie angezeigt.**
- **Eine vertragene Stichprovokation kann eine Entscheidungsgrundlage dafür sein, den Patienten in eine gefährdende Exposition zurückzulassen. Sie ist auch ein wichtiger Parameter bei der Entscheidung, ob und wann die HG-SIT beendet werden kann. Bei nachgewiesenem Therapieversagen soll die Erhaltungsdosis erhöht und nochmals eine Stichprovokation zur Kontrolle erfolgen.**

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. F. Ruëff

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität Frauenlobstr. 9–11, 80337 München
Franziska.Rueff@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. B. Przybilla

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität Frauenlobstr. 9–11, 80337 München
Bernhard.Przybilla@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Ruëff hat in den letzten 3 Jahren folgende Aufgaben wahrgenommen, die bei einem Artikel zur Insektengiftallergie als Interessenkonflikt wahrgenommen werden könnten: Referentin für ALK Abelló Arzneimittel GmbH, Novartis Pharma GmbH und HAL, Beratertätigkeit für ALK Abelló Arzneimittel GmbH, Bencard und DST GmbH. B. Przybilla war als Referent und Berater für ALK Abelló Arzneimittel GmbH tätig.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM et al (2005) Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 60(12):1459–1470
2. Bousquet J, Ménard J-L, Velasquez G et al (1988) Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 61:63–68
3. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J et al (2012) Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD008838. doi:10.1002/14651858.CD008838.pub2
4. Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A et al (1980) Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 97:177–184
5. Ferreira Junior RS, Sciani JM, Marques-Porto R et al (2010) Africanized honey bee (*Apis mellifera*) venom profiling: seasonal variation of melittin and phospholipase A(2) levels. *Toxicon* 56:355–362
6. Fischer J, Teufel M, Feidt A et al (2013) Tolerated wasp sting challenge improves health-related quality of life in patients allergic to wasp venom. *J Allergy Clin Immunol* 132:489–490
7. Franken JH, Dubois AEJ, Minkema HJ 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* 93:431–436
8. Goldberg A, Confino-Cohen R (2010) Bee venom immunotherapy – how early is it effective? *Allergy* 65:391–395
9. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD et al (1981) Dose dependence of hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 67:370–374

10. Graft DF, Schubert KC, Kagey-Sobotka A et al (1987) Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol* 80:162–166
11. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T et al (2003) 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* 33:1216–1220
12. Mosbech H, Malling H-J, Biering I et al (1986) Immunotherapy with yellow jacket venom. *Allergy* 41:95–103
13. Müller 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* 87:702–709
14. Müller U, Helbling A, Berchtold E (1992) Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 89:529–535
15. Niedoszytko M, Monchy J de, Doormaal JJ van et al (2009) Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 64:1237–1245
16. Przybilla B, Ruëff F, Walker A et al (2011) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo J* 20:318–339
17. Ring J, Beyer K, Biedermann T et al (2014) Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo J Int* 23(3):96–112
18. Ruëff F (2010) Monitoring venom immunotherapy. In: Ollert M (Hrsg) *Hymenoptera venom allergy*. The European Academy Allergy Monographs, S 63–67
19. Ruëff F, Antolin-Amerigo D, Biló MB et al (o J) EAA-CI Position Paper: sting challenge tests in patients with Hymenoptera venom allergy (In Vorbereitung)
20. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB et al (2013) Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy. A prospective observational multicenter study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *PLoS One* 8(5):e63233. doi:10.1371/journal.pone.0063233
21. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J et al (2014) Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 44:736–746
22. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B (2001) Patients still reacting to a sting challenge while receiving hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 108:1027–1032
23. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB (1994) Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 93:831–835
24. Urbanek R, Forster J, Kuhn W et al (1985) Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr* 107:367–371
25. Walker A, Liptak J, Przybilla B et al (2010) Reliability of sting challenge tests in patients on hymenoptera venom immunotherapy. *Allergy* 65(Suppl 92):100
26. Worm M, Hompes S (2012) Das deutschsprachige Anaphylaxie-Register – Aktueller Stand und Perspektiven. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 55:380–384

Antibiotikateranz langsam wachsender Bakterien

Infektionsbiologen der Universität Basel konnten zeigen, dass Bakterien einer Art auch bei Ansiedlung im selben Gewebe eine stark unterschiedliche Antibiotikateranz aufweisen und vor allem langsam wachsende Keime den Erfolg von Antibiotikatherapien gefährden.

Bereits aus früheren Studien weiß man, dass im Laborversuch gleiche Bakterien trotz identischer Bedingungen sehr unterschiedlich schnell wachsen können. Unklar war bislang, ob sich Bakteriengesellschaften auch im infizierten Wirt so unterschiedlich verhalten. Den Wissenschaftlern des Biozentrums der Universität Basel gelang es nun, mithilfe fluoreszierender Proteine die Vermehrung einzelner Salmonellen in infizierten Geweben von Mäusen zu messen. Es zeigte sich, dass ein Teil der Salmonellen sehr schnell wuchs. Die meisten Bakterien jedoch gelangten in Geweberegionen mit wenigen Nährstoffen, in denen sie nur langsam wachsen konnten. Dieses unterschiedliche Wachstumsverhalten wirkte sich deutlich auf den Therapieerfolg mit Antibiotika aus. Eine Behandlung der infizierten Mäuse verbesserte sehr schnell die Krankheitssymptome, doch selbst nach fünf Tagen Therapie waren noch immer Erreger nachweisbar, die einen Rückfall verursachen könnten. Während die schnell wachsenden Bakterien zu etwa 90% schon mit der ersten Antibiotikadosis abgetötet wurden, überlebten die langsam wachsenden Erreger deutlich länger. Der Behandlungserfolg hing folglich entscheidend von der Vermehrungsrate der Bakterien ab.

Bisher vermuteten viele Forscher, dass neben resistenten Bakterien vor allem Keime, die sich in einer Art „Schlafzustand“ befinden und sich nicht teilen, Antibiotikabehandlungen auch über lange Zeiträume hinweg überleben können. Dagegen belegen die neuen Erkenntnisse, dass die langsam wachsenden Bakterien ein größeres Problem für die Therapie darstellen. Sie tolerieren Antibiotika zwar etwas schlechter als schlafende Keime, sind aber viel zahlreicher und können ihr Wachstum jederzeit wieder steigern. Ein besseres Verständnis dieser Bakterien könnte in Zukunft eine gezielte Antibiotikatherapie über kurze Behandlungszeiträume hinweg ermöglichen. Das ist vor allem bei Infektionen inter-

essant, bei denen Patienten ihre Medikamente über viele Tage und Wochen einnehmen müssen, um einen Rückfall zu verhindern.

Literatur:

Claudi B, Spröte P, Chirkova A et al (2014) Phenotypic Variation of Salmonella in Host Tissues Delays Eradication by Antimicrobial Chemotherapy. *Cell* 158:722–33

Quelle:
Universität Basel,
www.unibas.ch