

**Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Vogt**

Effektivität und Verträglichkeit von Hyposensibilisierungstherapien bei Patienten mit Insektengiftallergie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

vorgelegt von: Julia Anna Hende

geb. am: 07.09.1982, in Iserlohn

Für Georg, Judit und Peter

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Abstract.....	2
2	Ziel der Arbeit	4
3	Einleitung	5
3.1	Geschichte der Insektengiftallergie	5
3.2	Epidemiologie	6
3.3	Insekten.....	6
3.3.1	Spezies	6
3.3.2	Zusammensetzung der Insektengifte	7
3.4	Allergie.....	8
3.4.1	Definition.....	8
3.4.2	Klassifizierung.....	8
3.4.3	Kreuzallergien	10
3.5	Reaktion, Pathomechanismus und Klinik der Hymenopterengiftallergie.....	10
3.5.1	Reaktion.....	10
3.5.2	Pathomechanismus der IgE-vermittelten Insektengiftallergie	11
3.5.3	Klinik.....	13
3.6	Mastozytose und Mastzellen	13
3.6.1	Definition und Klassifikation	13
3.6.2	Mastzellen.....	14
3.6.3	Tryptase	15
3.6.4	Mastozytose und Insektengiftallergie	15
3.7	Diagnostik.....	16
3.7.1	Anamnese	16
3.7.2	<i>In-vitro</i> -Tests und Zusatzverfahren	16
3.7.3	Hauttestungen	17
3.8	Therapie.....	18
3.8.1	Indikationsstellung SIT.....	20
3.8.2	Risikofaktoren	21
3.8.3	Kontraindikationen SIT	22
4	Fragestellung	23
5	Material und Methoden	24
5.1	Datenerfassung.....	24
5.2	Einschlusskriterien/Patienten	24

5.3	Parameter	24
5.3.1	Anaphylaxiegrad und Nebenwirkungen	24
5.3.2	Auslösendes Insekt und Präparat	25
5.3.3	Serumwerte und Hauttestung.....	25
5.3.4	Durchführung der SIT	27
5.3.5	Erfolgskontrolle	28
5.4	Statistische Methoden.....	28
6	Ergebnisse	29
6.1	Konstante Variablen.....	29
6.1.1	Patientenkollektiv	29
6.1.2	Insekt und Präparat	30
6.1.3	Anaphylaxiegrad.....	31
6.1.4	Nebenwirkungen.....	32
6.2	Variablen vor Beginn der SIT	35
6.2.1	Intracutantestung	35
6.2.2	Intracutantestergebnisse vor SIT	36
6.2.3	Gesamt-IgE.....	37
6.2.4	Spezifische IgE-Antikörper vor SIT	40
6.2.5	Spezifische IgE-Antikörper und Anaphylaxiegrade	42
6.2.6	Spezifische IgE-Antikörper gegenüber Meerrettichperoxidase.....	44
6.2.7	Mastzelltryptase.....	45
6.3	Testergebnisse nach Abschluss der SIT	48
6.3.1	Intracutantestung	48
6.3.2	Veränderung der Intracutantestung zwischen beiden Testzeitpunkten.....	49
6.3.3	<i>In-vitro</i> -Diagnostik	52
6.4	Feldstich	56
7	Diskussion	57
8	Literaturverzeichnis.....	75
9	Anhang	83
9.1	Graphiken.....	83
9.2	Tabellen.....	85
9.3	Abbildungen	86
9.4	Abkürzungen.....	87
10	Danksagung.....	88
11	Lebenslauf.....	89

1 Zusammenfassung

Stiche ausgelöst durch Hymenopteren, zu denen Bienen und Wespen zählen, können lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen auslösen. Die spezifische Immuntherapie (SIT) kann das Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen, ausgelöst durch Hymenopterenstiche, nachweislich senken. Trotz der erwiesenen Effektivität sind jedoch verlässliche und prädiktive Erfolgsparameter einer SIT noch nicht gänzlich etabliert. Ziel dieser Arbeit war es einen weiteren Beitrag zur erwiesenen Effektivität und Aussagen über die Verträglichkeit anhand von verschiedenen Parametern aus Hauttestungen und Laboruntersuchungen zu leisten. Retrospektiv wurden dafür insgesamt 86 Patientenakten ausgewertet, die in der Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes vorlagen. Die Akten stammen von Patienten, die nachweislich allergisch auf Insektengift reagierten und sich in der Zeit von 1999 bis 2008 im Klinikum einer SIT mit Bienen- oder Wespengift unterzogen hatten. Um Aussagen über die Effektivität und Verträglichkeit der SIT zu treffen wurden verschiedene Parameter vor und nach der SIT miteinander verglichen und ausgewertet. Die Effektivität der SIT können wir mit dieser Arbeit bestätigen. Alle Patienten, die einen Feldstich erlitten hatten vertrugen diesen sehr gut. Untersuchte Parameter waren u.a. neben dem Anaphylaxiegrad auf den Stich und Nebenwirkungen auf die SIT, Hauttestergebnisse und *in-vitro*-Parameter. Das wichtigste Ergebnis unserer Studie ist, dass keiner der untersuchten Parameter, für sich allein gestellt, sichere und verlässliche Aussagen über das Risiko einer erneuten systemischen Stichreaktion machen kann. Die Intracutantestung z.B. war vor Beginn der Therapie in den meisten Fällen positiv und verbesserte sich in der Mehrzahl der Fälle am Ende der Therapie. Jedoch gab es auch Ausnahmen mit negativen Hauttestergebnissen zu Beginn der Therapie. Gründe hierfür könnten spezielle Sensibilisierungsprofile sein, bei denen die Patienten nur gegen Minorallergene des Insektes allergisch sind und die in ausreichender Menge weder in den Testextrakten noch in den Therapieextrakten vorhanden sind. Auch die *in-vitro*-Testergebnisse zeigten nicht zwangsläufig die erwarteten Ergebnisse vor bzw. nach Therapie an. Somit können wir zeigen, dass die untersuchten Parameter, welche üblicherweise zur Diagnostik und auch zur Erfolgskontrolle verwendet werden, nicht sicher verlässliche Parameter darstellen. Daher sollte die Entscheidung, ob eine Therapie begonnen wird kontextsensitiv getroffen werden und nicht allein auf Anaphylaxiegrad, Intracutantestergebnis oder *in-vitro*-Testergebnissen basieren. Ergänzend gibt es heute zudem die Möglichkeit,

Zusammenfassung

kommerziell für die Diagnostik verfügbare, speziesspezifische Allergene aus Bienen- und Wespengift zu verwenden. So kann es hilfreich sein, diese rekombinant hergestellten, nicht glykosylierten Allergene zur Unterscheidung von echten Doppelsensibilisierungen oder Kreuzreaktionen zu verwenden. Bislang sind jedoch nicht alle identifizierten Bienen- und Wespengiftallergene kommerziell verfügbar und die therapeutische Anwendung von rekombinant hergestellten Allergenen nicht etabliert. Was die Effektivität der Therapie angeht, so ist trotz höchst zufriedenstellender Ergebnisse, insbesondere bei der Behandlung der Bienengiftallergie noch ein Optimum vorstellbar. Hierfür spielt ebenso die Identifikation der speziesspezifischen Allergene eine besondere Rolle, da zukünftig abgestimmte Therapiextrakte einen weiteren Garanten für den Erfolg der Therapie stellen könnten.

1.1 Abstract

Stings by Hymenoptera species, which include bees and wasps, can cause life-threatening anaphylactic reactions. Venom immunotherapy (VIT) has been shown to reduce the risk of severe anaphylaxis in response to Hymenoptera stings. Although the efficacy of VIT is well accepted, the key predictive parameters for successful treatment have not been fully established. The aim of the work in this thesis was to provide additional data on the effectivity and the tolerability of VIT based on various parameters from skin tests and laboratory investigations. For this, data from 86 patients who were treated in the Outpatient Clinic for Dermatology, Venereology and Allergology at the Universitätsklinikum des Saarlandes (Saarland University Medical School) were evaluated retrospectively. The cases studied were of patients with an established allergy to insect venom who underwent VIT with bee or wasp venom between 1999 and 2008. Various parameters were assessed before and after VIT to gain insight into the effectiveness and tolerability of the treatment. We were able to confirm the effectivity of the VIT. All patients who were subsequently stung tolerated the sting well. In addition to the strength of the anaphylactic reaction and the side-effects of the VIT, the parameters studied included the results of skin tests and *in vitro* parameters. The most important finding of the study is that none of the parameters on its own was able to predict accurately the risk of a systemic reaction to a sting. In most cases, for example, the skin test was positive before beginning therapy and improved towards the end of treatment. However, there were exceptions with negative skin test results at the beginning of therapy. Reasons for this could be special sensitizing profiles, in which the patient is only allergic to minor insect allergens that are neither present in the extracts used for testing, nor in the extracts used for VITs. Similarly, the results of the *in vitro* tests did not necessarily show the expected results

Zusammenfassung

before and after therapy. Thus, we could show that the parameters normally used for diagnosis and therapeutic monitoring are not consistently reliable. Hence, the decision whether to begin with treatment should be made in a context-sensitive manner, and not only based on the strength of the anaphylactic reaction, the result of intracutaneous tests, or *in vitro* parameters. In addition, there is now the possibility to use commercially-available diagnostic preparations of species-specific allergens from bee and wasp venom. Thus, these recombinantly-produced, non-glycosylated allergens can be used to differentiate real double sensitization or cross-reactions. To date, however, not all of the bee and wasp allergens that have been identified are commercially-available, and the therapeutic use of recombinantly-produced allergens is not established. Thus, even though the results with regard to the effectivity of the therapy are highly satisfactory, the treatment, in particular, of allergies to bee venom, could still be optimized. For this, the identification of the species-specific allergens will play an important role because, in future, the use of matched therapeutic extracts could be a further guarantor for successful therapy.

2 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, eine Aussage darüber treffen zu können, wie effektiv und verträglich eine Hyposensibilisierungstherapie bei Patienten mit Hymenoptereingiftallergie ist und welchen Einfluss verschiedene Parameter auf die Therapie, deren Erfolg und Verträglichkeit haben.

3 Einleitung

3.1 Geschichte der Insektengiftallergie

Konflikte zwischen Menschen und Hautflüglern reichen viele Tausend Jahre zurück [Müller, 2009]. Die erste bildliche Darstellung von einem Honigjäger auf der Flucht vor zahlreichen Bienen entstand etwa 8.000 Jahre vor Christi Geburt. (Abbildung 3-1) [Müller, 2009; Dams, 1978].



Abbildung 3-1: Honigjäger, der von Bienen bedrängt wird. Höhlenmalerei aus Spanien, ca. 8000 Jahre vor Christi Geburt. [Dams, 1978]

Erste Hinweise auf ein tödliches Stichereignis durch einen Hautflügler reichen ebenfalls einige tausend Jahre zurück. Auf dem Sarkophag des ägyptischen Pharaos Menes, dem ersten Herrscher über beide Reiche am Nil, sind Hinweise auf ein derartiges Ereignis zu finden. So soll der Pharaos um das Jahr 2800 v. Chr. bei einer Seereise im Atlantik von einem Hautflügler gestochen worden sein und kurz darauf an den Folgen der allergischen Allgemeinreaktion verstorben sein. [Müller, 2009; Müller 1988] Die ersten Dokumentationen von außergewöhnlichen Symptomen auf Bienenstiche in der medizinischen Literatur soll von dem Benediktinermönch Ulrich Staudigl (Ulradius Staudigelius) im Jahre 1699 stammen und etwas später im Jahre 1765 von dem Franzosen Dr. Desbrest, dem königlichen Berater und Arzt der Universität von Montpellier. Staudigl beschrieb in einem lateinischen Artikel „De curiosis post apum ictus symptomatibus“ schwere und lang andauernde Lokalreaktionen, die durch mehrere Bienenstiche hervorgerufen worden seien. Diese verschwanden zunächst durch das Auflegen von Erde, kehrten aber nach wenigen Tagen wieder. [Müller, 2009] Ähnliche Ausführungen folgten von Dr. Desbrest im Jahre 1765. Er schilderte das unmittelbare Versterben eines 30-jährigen Landwirts nach einem Bienenstich über dem Augenlid. Dieser war zuvor schon zweimal von einer Biene gestochen worden und dabei jedes Mal in

Einleitung

Ohnmacht gefallen. [Müller, 2009] Weitere Veröffentlichungen zu schwerwiegenden Insektenstichen folgten im 19. Jahrhundert. Anfang des 20. Jahrhunderts wurden aufgrund von Erkenntnissen über das Immunsystem diese Reaktionen erstmalig als Folge von abweichenden Immunreaktionen gedeutet. Paul Portier und Charles Richet prägten 1902 dafür den Begriff „Anaphylaxie“ [Portier und Richet, 1902; Müller, 2009]. Clemens von Pirquet benutzte den Begriff „Allergie“ im Jahre 1906 zum ersten Mal in der Münchner Medizinischen Wochenschrift. Ab diesem Zeitpunkt wurde „die Allergie“ zum Überbegriff von Überempfindlichkeitsreaktionen in der medizinischen Fachwelt [Pirquet, 1906; Huber, 2006]. Auch Waterhouse klassifizierte bereits 1914 schwere Allgemeinreaktionen auf Bienenstiche als anaphylaktische Reaktion [Waterhouse, 1914]. [Müller, 2009]

3.2 Epidemiologie

Der Stich von Bienen und Wespen kann für Menschen medizinische Konsequenzen haben. Zwar stechen Hymenopteren (Hautflügler, siehe 3.3.1 Spezies) ausschließlich zur Verteidigung, dennoch zeigen epidemiologische Studien, dass zwischen 56% und 94% der Bevölkerung weltweit schon einmal von Hymenopteren gestochen worden sind [Pesek und Lockey, 2013]. Die Prävalenz hängt u.a. von der Exposition ab. Bei etwa 25% der deutschen Gesamtbevölkerung kann eine Sensibilisierung gegenüber Hymenoptergift nachgewiesen werden, wobei 0,3-3,3% der Bevölkerung systemische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock zeigen. [Schäfer, 2009] In Deutschland leben somit rund 2,5 Millionen Menschen mit einer potentiell lebensbedrohlichen Hymenoptergiftallergie [Schäfer, 2009].

Dem statistischen Bundesamt zufolge sterben in Deutschland etwa 20 Patienten jährlich an den Folgen systemischer Reaktionen aufgrund von Insektenstichen [Statistisches Bundesamt, 1990-2006]. Die Dunkelziffer dürfte jedoch deutlich höher liegen. Die internationale Mortalitätsrate wird auf ca. 0,3-0,48/100 000/Jahr und Einwohner geschätzt [Schäfer, 2009].

3.3 Insekten

3.3.1 Spezies

Die beim Menschen in Folge von Insektenstichen auftretenden allergischen Reaktionen werden überwiegend durch Hautflügler, den sogenannten Hymenopteren, ausgelöst.

Einleitung

Die Hymenopteren umfassen die Familie der *Vespidae*, zu denen die verschiedenen Arten der Wespen und Hornissen zählen (siehe Abb. 2), der *Apidae*, zu denen die Bienen- und Hummelarten gehören (siehe Abb. 3), und der *Formicoidea*, wozu die Ameisenarten gehören [Mauss, 2003]. [Kapp und Wedi, 2002]

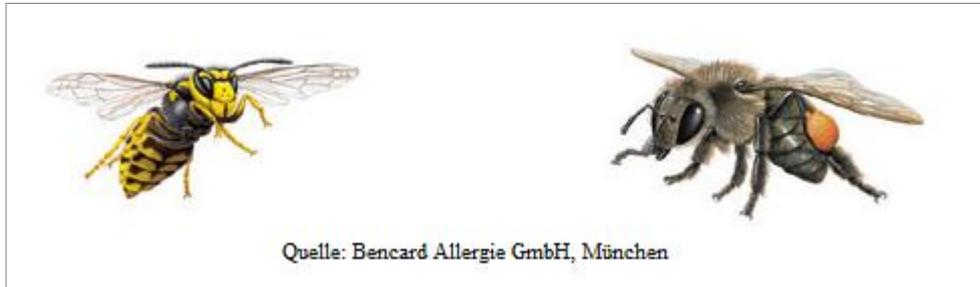


Abbildung 3-2: Gemeine Wespe (*Vespula vulgaris*) links, Honigbiene (*Apis mellifera*) rechts [Bencard Allergie GmbH, München]

Die Insektenarten, die in unseren Breitengraden am häufigsten allergische Allgemeinreaktionen auslösen, sind Honigbienen (*Apis mellifera*) und Wespen (*Vespula germanica* (Deutsche Wespe) und *Vespula vulgaris* (Gemeine Wespe)) [Kapp und Wedi, 2002; Mauss, 2003]. Allergische Reaktionen können auch durch andere Gattungen (Hummeln oder Hornissen) ausgelöst werden, diese spielen aber eine eher untergeordnete Rolle. [Ruëff *et al.*, 2009]

3.3.2 Zusammensetzung der Insektengifte

Die Giftmenge, die pro Stich einer Biene abgegeben wird, liegt bei 50 bis 150 μg und die einer Wespe bei etwa 2 bis 15 μg [Helbing und Müller, 2013; Trautmann, 2006]. Die Hymenopterengifte enthalten verschiedene Proteine, Peptide und niedermolekulare Substanzen. Die Gifte der verschiedenen Hymenopteren sind unterschiedlich zusammengesetzt. [Reimers und Müller, 2002] Nachfolgend ist die Zusammensetzung der Gifte für Bienen und Wespen tabellarisch dargestellt (siehe Tabelle 3-1). Die wichtigsten Allergene sind nachfolgend in der Tabelle markiert [Helbing und Müller, 2013].

Tabelle 3-1: Zusammensetzung Insektengift, adaptiert an Reimers und Müller, 2002

Niedermolekulare Substanzen	Anteil	Biene	Wespe
Biogene Amine, Histamin, Katecholamin	20-25 %	+	+
Acetylcholin, Serotonin		-	+
Aminosäuren, Oligopeptide		++	++
Karbohydrate, Phospholipide		+	+
Peptide	50-60 %	Mellitin (Api m4), Apamin, MCD-Peptide, Tertiapin, Secapin	Kinine, Mastoparan, Hämolysin
Proteine	15-30 %	Phospholipase A2 (Api m1), Hyaluronidase (Api m 2), saure Phosphatase (Api m3), Allergen C	Phospholipase A1 (Ves v1), Hyaluronidase (Ves v2), Antigen5 (Ves v3), Phosphatase, Protease

3.4 Allergie

3.4.1 Definition

Der griechische Ausdruck „Allergie“ bedeutet so viel wie „Fremdreaktion“ (griechisch: αλλεργία). Der Begriff setzt sich zusammen aus den zwei altgriechischen Wörtern allos - anders/fremd (altgriechisch αλλος) und ergon - Arbeit/Reaktion (altgriechisch εργον). [Kluge, 2002]

Wie die Etymologie des Wortes treffend beschreibt, handelt es sich bei Allergien um starke Abwehrreaktionen des Organismus auf meist fremde, aber für den Körper eigentlich harmlose Stoffe (Antigene). Die Stoffe, auf die der Körper durch Aktivierung des Immunsystems mit einer überschießenden, fehlgerichteten Abwehrreaktion und pathologischen Symptomen antwortet, werden Allergene genannt. Die Zusammensetzung von Allergenen ist unterschiedlich, sehr häufig gehören diese zu den Proteinen oder Enzymen.

3.4.2 Klassifizierung

Allergien werden nach der Art ihres Reaktionsverlaufs charakterisiert. Coombs und Gell unterteilten 1963 die Allergiereaktionen in vier unterschiedliche Typen (siehe Tabelle 3-2) [Coombs und Gell, 1963]. Bis auf die Spättyp-Reaktion, welche T-Zell-vermittelt ist, werden allergische Reaktionen (Typ I-III) Antikörper-vermittelt ausgelöst. Obwohl sich die Einteilung nach Coombs und Gell an den pathophysiologischen Mechanismen ausrichtet, sind

Einleitung

die zellulären und molekularen Folgen der vier Reaktionstypen oft ähnlich und lassen deshalb keine strenge Abgrenzung der einzelnen Kategorien zu.

Tabelle 3-2: Einteilung der Immunreaktionen nach Coombs und Gell, 1963

Allergotyp	Reaktion
Typ I	Soforttypreaktion, IgE-vermittelt
Typ II	Zytotoxische Reaktion
Typ III	Immunkomplexreaktion
Typ IV	Spättyp Reaktion, T-Zell-vermittelt

Soforttyp-Reaktion (Typ I)

Bei der Typ-I-Reaktion setzen IgE-sensibilisierte Mastzellen und basophile Granulozyten nach Exposition gegenüber Antigenen Mediatoren, v.a. Histamin frei, die zu einer lokalen Entzündung führen. Eosinophile Granulozyten setzen zusätzlich verschiedene Zytokine frei, die zu einer Verstärkung der Immunpathologie führen.

Zytotoxische Reaktion (Typ II)

Auslöser für die Typ-II-Reaktion sind IgG-Antikörper, die gegen zellständige Antigene gerichtet sind. Durch die Bindung der Antikörper kann die Komplementkaskade aktiviert werden. Über Fc-Rezeptoren kommt es zur Interaktion mit Makrophagen und Granulozyten. Dadurch können zwei bedeutende zytotoxische Effektormechanismen aktiviert werden, die für eine Beeinträchtigung der Funktionen der Zielzellen sorgen.

Immunkomplexreaktion (Typ III)

Die Typ-III-Reaktion kennzeichnet sich durch die Ausbildung größerer Immunkomplexe. Diese Immunkomplexe bestehen aus IgG- und IgM-Antikörpern und löslichen Antigenen, die sich an Gefäßwänden niederschlagen und durch Ausbildung einer Entzündung zum Gewebeschaden führen. Bei dieser Reaktion kann sich die Spezifität der beteiligten Antikörper entweder gegen fremde Antigene, aber auch gegen Auto-Antigene richten.

Spättypreaktion (Typ IV)

Diese verzögert auftretende Reaktion wird durch T-Lymphozyten vermittelt. Der gesetzte Gewebeschaden erfolgt sowohl durch zytotoxische Zytokine als auch durch zytolytische Reaktionen der infiltrierenden T-Zellen. [Holländer, 2006]

3.4.3 Kreuzallergien

Als Kreuzallergie bezeichnet man eine immunologische Reaktion, bei der spezifische Antikörper mit unterschiedlichen Substanzen reagieren, die ähnliche oder identische antigene Determinanten aufweisen [Steiß und Lindemann, 2006]. Antikörper können so spezifisch mit Strukturen reagieren, die nicht mit dem die Sensibilisierung auslösenden Allergen identisch sind [Saloga *et al.*, 2006].

Da die Gifte von Hautflüglern mehrere Proteine als Wirkbestandteile enthalten (siehe 3.3.2. Zusammensetzung Insektengift), können unterschiedliche Giftbestandteile allergieauslösend sein. Von Bedeutung sind vor allem Kreuzreaktionen, die auftreten können wenn die Proteine verschiedener Hymenopteregifte sehr ähnlich oder gleich sind. Kreuzreaktionen zwischen dem Gift verschiedener Wespen- und Hornissenarten oder Hummel- und Honigbienengiften sind möglich. [Bilo *et al.*, 2005] Häufig werden spezifische IgE-Antikörper gegenüber Bienen- und Wespengift gefunden, obwohl nur eines der beiden Gifte als Auslöser in Betracht kommt. In diesen Fällen lassen sich oft kreuzreagierende Antikörper nachweisen, die gegen sogenannte CCDs (cross-reactive carbohydrate determinants) gerichtet sind [Przybilla und Ruëff, 2010]. Deren Wertigkeit kann durch Inhibitionstests und Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegenüber rekombinanten Allergenen, die CCD-frei sind weiter abgeklärt werden [Przybilla und Ruëff, 2010].

3.5 Reaktion, Pathomechanismus und Klinik der Hymenoptereingiftallergie

3.5.1 Reaktion

Die Reaktion auf ein Stichereignis durch eine Biene oder Wespe wird unterteilt in die „örtlich begrenzte Stichreaktion“ und die „systemische Reaktion“. Nachfolgend sind die Definitionen der Reaktionen aufgeführt.

Örtliche Stichreaktion

a) Durch zyto- und neurotoxische Effekte des Giftes kommt es nach dem Stichereignis zu einer schmerzhaften, juckenden und rötlich-geschwollenen Einstichstelle. Diese Reaktion zeigt sich bei fast allen Menschen, hält meistens nicht länger als 24h an und hat einen Durchmesser von weniger als 10 cm. Sie ist nicht als pathologisch zu werten.

b) Die allergische Lokalreaktion, d.h. die gesteigerte örtliche Stichreaktion, besitzt einen Durchmesser von über 10 cm und persistiert länger als 24h.

Potentiell lebensbedrohlich ist ein enoraler Stich, da der Patient durch die Entwicklung eines Larynxödems ersticken kann. [Kapp und Wedi 2002; Reimers und Müller 2004; Przybilla *et al.*, 2004]

Systemische Reaktion

Die systemische, anaphylaktische Reaktion ist eine potentiell lebensbedrohliche Allgemeinreaktion auf Insektengifte, die am häufigsten durch eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion bedingt ist. Die Symptome können nach wenigen Minuten oder seltener auch nach mehreren Stunden verzögert nach dem Stichereignis auftreten und reichen über Angioödem, gastrointestinale Symptome, Dyspnoe bis hin zum u.U. tödlich verlaufenden, anaphylaktischen Schock. [Reimers und Müller, 2004] Die klinische Symptomatik und Klassifikation der systemischen, IgE-vermittelten Reaktion wird näher unter 3.5.2 Pathomechanismus und 3.5.3 Klinik erläutert.

Für systemische Reaktionen kommen noch andere Ursachen bzw. Pathomechanismen in Frage. Diese treten allerdings seltener auf als die klassische IgE-vermittelte Reaktion. Hierzu gehören z.B. die Immunkomplexanaphylaxie, die nach Coombs und Gell zu der Typ-III-Reaktion zählt oder die durch pseudoallergische Mechanismen hervorgerufenen, systemischen Reaktionen. Pseudoallergien sind nicht-immunologische Reaktionen mit Symptomen der Typ-I-Reaktion. Sie ähneln den immunologisch mediierten Erkrankungen, die wesentlichen Definitionskriterien der Allergie fehlen jedoch. Die pathogenetische Endstrecke ist identisch, die Ätiopathogenese unterscheidet sich allerdings. [Schölmerich, 2007] Von der IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktion muss ferner die vegetative Reaktion mit vasovagaler Ursache, die ausschließlich durch subjektive Symptome wie Kopfschmerzen, Angstzustände und/oder Schwindel charakterisiert ist, abgegrenzt werden. Durch multiple Stichereignisse kann es zu toxischen Reaktionen kommen, diese imponieren z.B. durch Hämolyse, Rhabdomyolyse, zentralnervöse Symptome, Niereninsuffizienz und Leberparenchymschäden. [Kapp und Wedi, 2002; Przybilla *et al.*, 2004]

3.5.2 Pathomechanismus der IgE-vermittelten Insektengiftallergie

Der IgE-vermittelten allergischen Reaktion nach Kontakt mit einer harmlosen Fremdschubstanz, z.B. einem Insektengiftallergen, geht eine Sensibilisierung vorweg. Dabei überwinden Allergenmoleküle die äußeren Barrieren wie Haut bzw. Schleimhäute und lösen dabei im Epithelverband erste Signale aus, die für die Entwicklung einer immunologischen Antwort relevant sind. Dendritische Zellen stellen dabei die äußeren Vorposten des Immunsystems

Einleitung

und nehmen Allergenmoleküle auf, transportieren diese in die lokalen, drainierenden Lymphknoten und präsentieren sie naiven T-Zellen. Dadurch kommt es zur Aktivierung allergenspezifischer T-Zellen, welche sich zu besonderen TH₂-Zellen differenzieren und im Blutkreislauf verteilen. Ihre Aufgabe ist es, die B-Zellen bei der IgE-Produktion zu unterstützen. Die B-Lymphozyten erkennen mit Hilfe von Makrophagen und T-Helferlymphozyten das Allergen und ermöglichen somit in Folge die Differenzierung zu Plasmazellen, die dann die allergenspezifischen IgE-Antikörper produzieren können. Dieser Antikörper-Isotyp kann über hochaffine Fc-Rezeptoren (FcεRI) an Gewebemastzellen und basophile Granulozyten binden. Durch erneuten Allergenkontakt mit membranständigen IgE kommt es auf der Zelloberfläche zur Kreuzvernetzung (sogenanntes „Bridging“) der assoziierten Fc-Rezeptoren. Die Folge ist eine Aktivierung von Mastzellen und Basophilen, die zu einer sofortigen Degranulation und Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Prostaglandin, Leukotrienen sowie chemotaktischen Faktoren führt. Die freigesetzten pharmakologischen Mediatoren wirken in unterschiedlicher Weise und sind für die klinischen Symptome der Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp verantwortlich. [Saloga, 2006; Holländer, 2006; Müller, 1988] Kommt es innerhalb eines kurzen Zeitraumes, z.B. innerhalb eines Sommers zu wiederholten Stichereignissen durch das gleiche Insekt, so ist die Sensibilisierungsgefahr besonders hoch.

Die Mediatorwirkung bedingt eine akute Vasodilatation, eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur und die Ausbildung lokaler Entzündungsreaktionen. Einige weitere Mediatoren, wie z.B. Zytokine, werden erst zu einem späteren Zeitpunkt bereitgestellt. Die Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp besitzt daher neben der frühen auch eine Spätphase. In dieser späteren, zweiten Phase werden eosinophile und neutrophile Granulozyten herangezogen und aktiviert sowie weitere B-Lymphozyten zur IgE-Produktion stimuliert. Außerdem wird TNFα freigesetzt, eine Substanz, die eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des anaphylaktischen Schocks besitzt. Unter dem Einfluss der von Mastzellen und basophilen Granulozyten bereitgestellten Zytokine beginnen die eosinophilen Granulozyten lokal zu proliferieren. Anschließend sind diese auch über die Freisetzung von Proteasen an den Vorgängen der Entzündung direkt beteiligt. Vor Ort akkumulieren letztlich ebenfalls TH₂-Zellen, welche über die Sekretion ihrer Zytokine zusätzlich zur Pathologie der Spätphase beitragen. Die durch die Mediatoren hervorgerufenen Symptome der Soforttypreaktion können binnen weniger Minuten offensichtlich werden und bis zu zwei Tage andauern. [Holländer, 2006]

3.5.3 Klinik

Die Schweregrade der allergischen Soforttypallergie werden anhand der Klassifikation von Ring und Messmer oder von Müller und Mosbech eingeteilt (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) [Ring und Messmer, 1977; Müller und Mosbech, 1993]. Beide Einteilungen umfassen die Intensität der Symptome unter Beteiligung der involvierten Organsysteme.

Die Symptomatik reicht von isolierten Hautveränderungen mit Juckreiz, Rötung, Quaddelbildung und Schwellung über Dyspnoe und Bronchospasmus, Kreislaufversagen und kardiovaskuläre Symptomatik bis hin zum anaphylaktischen Schock. [Kapp und Wedi, 2002]

Tabelle 3-3: Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer, [Ring und Messmer, 1977]

Schweregrad	Klinik
0	Lokalreaktion
1	Leichte Allgemeinreaktion: Flush, Pruritus, Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe, Unruhe, Kopfschmerzen
2	Ausgeprägte Allgemeinreaktion: Dyspnoe, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, Larynxödem, Tachykardie, Arrhythmie, Stuhldrang, Übelkeit
3	Bedrohliche Allgemeinreaktion: Bronchospasmus mit schwerer Dyspnoe, Schock, Bewusstseinsminderung, Erbrechen, Stuhl- und Urinabgang
4	Vitales Organversagen: Atem-/Kreislauf-Stillstand

Tabelle 3-4: Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen nach Müller und Mosbech, [Müller und Mosbech, 1993]

Schweregrad	Klinik
1	Hautsymptome (Pruritus, Urtikaria)
2	Angioödem, gastrointestinale Manifestation
3	Respiratorische Symptomatik
4	Kardiovaskuläre Symptomatik

3.6 Mastozytose und Mastzellen

3.6.1 Definition und Klassifikation

Die Mastozytose oder Mastzellerkrankung ist charakterisiert durch die Ansammlung von Mastzellen in einem oder mehreren Organsystemen. Die Symptome dieser Krankheit resultieren aus der erhöhten Freisetzung von Mastzellmediatoren (siehe 3.6.2 Mastzellen).

Einleitung

Man unterscheidet kutane von systemischen Mastozytosen. Bei der kutanen Mastozytose liegt eine Mastzellvermehrung in der Haut vor. Bei der systemischen Mastozytose besteht eine Vermehrung der Mastzellen in mindestens einem extrakutanen Organ. Neben dem Knochenmark, welches meistens betroffen ist, können die lymphatischen Organe, der Intestinaltrakt, die Leber und die Lunge betroffen sein. [Hartmann *et al.*, 2008; Golkar und Bernhard, 1997] Nachfolgend ist die Klassifikation der Mastozytose tabellarisch aufgeführt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: WHO-Klassifikation der Mastozytose [Valent et al., 2001]

Kutane Mastozytose (CM)	- Makulopapulöse kutane Mastozytose (syn. Urtikaria pigmentosa) - Diffuse kutane Mastozytose - Mastozytome der Haut
Indolente systemische Mastozytose (ISM)	- Smoldering Mastocytosis (SSM) - Isolierter Befall des Knochenmarks (BMM)
Systemische Mastozytose assoziiert mit einer klonalen, nicht von Mastzellen abstammenden hämatologischen Erkrankungen (engl. Abk.: SM-AHNMD)	
Mastzelleukämie (MCL)	-aleukämische MCL
Mastzellsarkom (MCS)	
Extrakutanes Mastozytom	

3.6.2 Mastzellen

Mastzellen sind hochspezialisierte, immunkompetente Zellen und vor allem in Schleimhaut- und Epithelgewebe in der Nähe von kleinen Blutgefäßen und postkapillären Venolen lokalisiert. Sie kommen auch in subendotheliales Gewebe vor. In das Gewebe begeben sie sich als agranuläre Zellen, wo schließlich ihre Differenzierung unter Bildung von Granula stattfindet. [Janeway *et al.*, 2002] Die gespeicherten Granula enthalten Entzündungsmediatoren wie Histamin, Heparin, Tryptase, Leukotriene, Prostaglandine, Zytokine und Interleukine.

Mastzellen haben eine wesentliche Funktion als Effektorzellen bei allergischen Erkrankungen. Darüber hinaus nehmen sie eine wichtige Rolle bei der Erregerabwehr ein und wirken immunregulatorisch bei Wundheilungsprozessen, Tumorkontrolle und Transplantattoleranz. [Horny *et al.*, 2008; Galli und Tsai, 2008]

3.6.3 Tryptase

Die Tryptase ist eine Serinendoprotease, die weitestgehend mastzellspezifisch ist. Die Tryptase liegt in verschiedenen Isoformen, der α - und β -Form vor. Die α -Tryptase wird kontinuierlich sezerniert und reflektiert die Gesamtzahl der Mastzellen im Körper (sogenannter basaler Serumspiegel). [Ludolph-Hauser *et al.*, 1999]

Durch Mastzellaktivierung kommt es zur Freisetzung von β -Tryptasen, z.B. bei anaphylaktischen Reaktionen. Zur Messung der α - und β -Tryptase steht ein kommerziell erhältlicher Fluoroenzymimmunoassay (z.B. UniCAP® Tryptase Fluoroenzymimmunoassay, Phadia GmbH, Freiburg) zur Verfügung. [Hartmann *et al.*, 2008; Ludolph-Hauser *et al.*, 2001] Vom Hersteller wird 11,4 $\mu\text{g/l}$ (früher 13,5 $\mu\text{g/l}$) als 95. Perzentile der Serumtryptase-Konzentration angegeben. Werte, die oberhalb von 11,4 $\mu\text{g/l}$ liegen, können als erhöht interpretiert werden. Dauerhaft erhöhte Serumtryptase-Spiegel werden vor allem bei Patienten mit Mastozytose beobachtet. [Schwartz *et al.*, 1995] Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen zeigen im Unterschied dazu erhöhte Serumtryptase-Spiegel nur für maximal 24 h. Weder Mastozytose-Patienten noch Patienten mit Anaphylaxien müssen jedoch obligat erhöhte Serumtryptasewerte aufweisen. [Przybilla *et al.*, 2007]

3.6.4 Mastozytose und Insektengiftallergie

Eine Erhöhung der basalen Serumtryptase-Konzentration bei erwachsenen Patienten ist häufig mit besonders schwer verlaufenden anaphylaktischen Reaktionen auf Insektenstiche vergesellschaftet [Biedermann *et al.*, 2003; Ludolph-Hauser *et al.*, 2001; Przybilla *et al.*, 2007, Hartmann *et al.*, 2008]. Eine Erhöhung der basalen Serumtryptase-Konzentration und/oder eine Mastozytose bei Patienten mit Insektengiftallergie werden als Risikofaktoren für lebensbedrohliche Stichreaktionen angesehen [Ruëff *et al.*, 2009; Przybilla *et al.*, 2007].

Da die Mastzellerkrankung nicht obligat mit erhöhten Serumtryptasewerten einhergeht, ist bei Patienten ohne Erhöhung der Serumtryptasen, die gründliche körperliche Inspektion von besonderer Bedeutung, da hierbei gegebenenfalls Hinweise auf eine kutane Mastozytose gefunden werden können.

Die Bestimmung der Serumtryptase ist dennoch hilfreich, da es Patienten mit Insektengiftallergie gibt, die einen Anstieg der Serumtryptase aufweisen und zu schweren anaphylaktischen Reaktionen neigen, aber die charakteristischen Merkmale der kutanen Mastzellerkrankung, wie z.B. der Urticaria pigmentosa, Teleangiectasia macularis perstans oder diffuse Infiltrationen der Haut durch Mastzellen oder Mastozytombildung nicht aufweisen. Für diese Form der Mastzellerkrankung schlugen Ludolph-Hauser *et al.* (2001)

den Begriff „Okkulte kutane Mastozytose“ vor. Insbesondere für diese Form der Mastozytose stellt die Bestimmung des Serumtryptasewertes eine wichtige Maßnahme der Insektengiftallergie-Diagnostik dar. [Przybilla *et al.*, 2007]

3.7 Diagnostik

Das Ziel der Diagnostik ist es die Symptome, ausgelöst durch einen Insektenstich, zu klassifizieren, den zugrunde liegenden Pathomechanismus aufzuklären, das auslösende Insekt zu identifizieren und die Indikationsstellung für eine spezifische Immuntherapie zu prüfen [Ruëff *et al.*, 2000]. Die Basis hierfür bildet die ausführliche Anamnese, gestützt von Haut- und *in-vitro* Tests. [Helbling und Müller, 2013; Przybilla *et al.*, 2011]

3.7.1 Anamnese

Im Rahmen der gründlichen Anamnese müssen gemäß der aktuell gültigen Leitlinie [Przybilla *et al.*, 2011] Fragen gestellt werden, die eine Klassifikation der klinischen Reaktion gewährleisten. Fragen nach dem Intervall zwischen Stich und Reaktion, den genauen Symptomen und der Organbeteiligung ermöglichen die Schweregradeinteilung (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4). Zusätzlich interessiert das auslösende Insekt, auch wenn die Information darüber, welches Insekt explizit das Stichereignis ausgelöst hat, meistens unzuverlässig ist. Gewisse Hinweise ergeben sich aus dem Steckenbleiben eines Stachels. In der Regel können die Patienten zumindest angeben, dass die Reaktion durch ein Insekt ausgelöst worden ist. Von großem Interesse sind zusätzliche Informationen über Risikofaktoren (siehe Tabelle 3-8), wie frühere Stichereignisse, der Beruf des Patienten sowie Vorerkrankungen und Medikamentenanamnese.

3.7.2 *In-vitro*-Tests und Zusatzverfahren

Grundsätzlich lässt sich die *in-vitro*-Allergiediagnostik in serologische Tests (Routinediagnostik) und in zelluläre Nachweismethoden unterteilen. Die serologischen Tests ermöglichen die Bestimmung von Gesamt-IgE und spezifischen Antikörpern gegenüber den Insektengiften. Neue Tests erlauben auch die Bestimmung spezifischer IgEs, die teilweise gegen rekombinante Allergene aus Insektengift gerichtet sind [Neis *et al.*, 2011]. [Ott *et al.*, 2006] Zu den zellulären Nachweismethoden zählen der Histamin-/Leukotrienfreisetzungstest, der Basophilenaktivierungstest und CAST- (Cellular Antigen Stimulation Test) Elisa (Enzym-linked Immunosorbent Assay). [Ott *et al.*, 2006] Außerdem ist die zusätzliche Bestimmung von Mediatoren wie z.B. der Tryptase sinnvoll und im Rahmen der Labordiagnostik von

Einleitung

Insektengiftallergien von besonders hohem Stellenwert [Przybilla *et al.*, 2011]. Im Serum können freie IgE-Antikörper gemessen werden. Die Messung des Gesamt-IgE umfasst alle freien IgE-Antikörper. Atopiker weisen in der Regel erhöhte Gesamt-IgE-Werte auf. Gesamt-IgE-Werte können jedoch auch bei nicht allergischen Erkrankungen, wie z.B. parasitären, hämatologischen, malignen oder Hauterkrankungen, erhöht sein. [Renz *et al.*, 2007; Saloga *et al.*, 2006; Sturm *et al.*, 2007] Daher ist die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper von besonderem Interesse. Hierbei können IgE-Spiegel ermittelt werden, die sich gegen ein bestimmtes Allergen richten. Heute werden üblicherweise enzymmarkierte Reagenzien eingesetzt wie FEIA - (Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay) und EIA - (Enzym-Immunoassay)-Bestimmungen, anstatt der früher gebräuchlichen radioaktiv markierten Reagenzien. Beim gesunden, nicht atopischen Menschen ist der Wert des Gesamt-IgE in der Regel kleiner als 100 kU/l. [Renz *et al.*, 2007; Sturm *et al.*, 2007]

Die Höhe der spezifischen IgE-Werte wird in CAP-Klassen gemessen und gilt als negativ für Werte < 0,35 kU/L. Klasse 1 (0,35-0,70 kU/L) gilt als grenzwertig positiv. Positiv gelten Werte > 0,70 kU/L (Klasse 2-6; siehe Tabelle 5-1). Messmethoden wie RIST (Radio-Immuno-Sorbens-Test) für das Gesamt-IgE und RAST (Radio-Allergo-Sorbens-Test) für das spezifische IgE sind veraltet. [Saloga *et al.*, 2006]

Die Höhe der IgE-Antikörper im Blut korreliert nicht zwingend mit dem klinischen Bild. Das bedeutet, dass die Menge der IgE-Antikörper im Blut Aussagen über die Sensibilisierung eines Allergikers erlauben, allerdings nur bedingt die Schwere der Symptomatik daraus abgeleitet und gar keine Aussage über die Art der Symptome getroffen werden kann. Möglich ist auch, dass trotz Sensibilisierung keine erhöhten spezifischen IgE-Antikörper nachweisbar sind. Die Bestimmung der spezifischen IgE stellt somit einen Parameter in der allergologischen Stufendiagnostik dar, dessen klinische Relevanz mit der Anamnese überprüft und bewertet werden muss. Die Bestimmung der spezifischen Antikörper sollte idealerweise frühestens ab der vierten Woche und innerhalb des ersten Jahres nach dem Stichereignis erfolgen, weil in diesem Zeitraum die Antikörpertiter am höchsten sind. [Reimers und Müller, 2002; Renz *et al.*, 2001]

3.7.3 Hauttestungen

Der Hauttest ist unter allen Methoden die sicherste zur Diagnosestellung der Hymenoptereingiftallergie, da dieser Test eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität aufweist [Przybilla *et al.*, 2004]. Zur Verfügung stehen der Prick- und Intracutantest, die bei Patienten

Einleitung

mit bekannter anaphylaktischer Reaktion auf einen Stich in der Vorgeschichte in Notfallbereitschaft durchgeführt werden müssen. Die Konzentrationsstufen der jeweiligen Gifte für den Pricktest sollten 1-100µg/ml und für den Intracutantest 0,001-1µg/ml betragen. Um die Reaktionsschwelle des Patienten zu bestimmen, sollte die Dosis in Zehnerpotenzen gesteigert werden. [Trautmann, 2006] Die Beurteilung des Testes erfolgt anhand der Ausmessung der Quaddel- und Erythembildung am Unterarm, die zur Histaminkontrolle in Beziehung gesetzt werden (siehe Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7).

Tabelle 3-6: Quaddel- und Erythem-Sofortablesung quantitativ adaptiert an Trautmann, 2006

	Quaddel [mm Ø]	Erythem [mm Ø]
negativ	-	< 3
+	2-3	3-5
++	3-4	6-10
+++	4-6	11-20
++++	>6	>20

Tabelle 3-7: Sofortablesung qualitativ adaptiert an Trautmann, 2006

negativ	Keine Quaddel
+	Quaddel<Histaminkontrolle
++	Quaddel=Histaminkontrolle
+++	Quaddel>Histaminkontrolle

3.8 Therapie

Die erforderlichen therapeutischen Schritte bei einer allergischen Reaktionslage sind die Allergenkarenz, die pharmakologische Therapie und die Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie; SIT) [Przybilla *et al.*, 2004].

Die Allergenkarenz kann unterstützt werden durch Aufklärung des Patienten über mögliche Risikofaktoren (siehe 3.8.2 Risikofaktoren), um weitere Stichereignisse weitestgehend zu vermeiden. Da es grundsätzlich zu weiteren Stichereignissen kommen kann, ist die Pharmakotherapie, z.B. mittels eines Notfallsets, die sich aus der Gabe von Antihistaminika, systemischen Glukokortikoiden und gegebenenfalls Adrenalin zusammensetzt, unerlässlich.

Die SIT gilt neben der Allergenkarenz als einzige kausale und präventive Behandlungsform IgE-vermittelter Allergien. Die SIT wirkt modulierend auf eine Vielzahl von humoralen und

Einleitung

zellulären Faktoren des menschlichen Organismus` ein. Sie bewirkt Veränderungen auf Ebene der Antigenpräsentation, Antikörper- und T-Zellantwort. [Kleine-Tebbe *et al.*, 2009].

Die SIT erfolgt bei sensibilisierten Patienten durch regelmäßige subkutane Applikation der allergenhaltigen Lösung mit dem Ziel den Grad der Allergie abzuschwächen [Bousquet *et al.*, 1998; Müller, 1990].

Für die Therapie stehen standardisierte native Extrakte, Aluminiumhydroxid- oder Tyrosin-adsorbierte Extrakte, Formaldehyd- oder Glutaraldehyd-modifizierte Allergene und Depotpräparate zur Verfügung. Bei gegebener Indikation wird dem Patienten subkutan, in steigenden Dosen, ein entsprechendes Präparat mit dem verursachenden Allergen verabreicht. Wässrige Extrakte werden vor allem für die Einleitungsphase verwendet. Depotpräparate und Allergoide sind vornehmlich entwickelt worden um die Therapie effektiver zu gestalten und Nebenwirkungen zu minimieren. Die Modifikation der Präparate erfolgt entweder physikalisch (Adsorbate) und/oder chemisch (Allergoide). (Semi-)Depotpräparate werden physikalisch modifiziert, indem sie adsorbiert oder eingeschlossen werden. Beispiele für Trägersubstanzen sind Aluminiumhydroxid, Kalziumphosphat, natürliche Aminosäuren, L-Tyrosin und Liposomen. Die Emulgation mit z.B. Aluminiumhydroxid führt zu einer verzögerten Freisetzung des Allergens. Allergoide zeichnen sich durch eine minimale IgE-Bindungsaktivität und damit einer geringeren Aktivierung von Effektorzellen bei bleibender Immunität aus. Der Vorteil von Allergoiden gegenüber nativen Allergenen ist, dass höhere Dosen appliziert werden können und somit die Höchstdosis schneller erreicht wird. [Kapp und Wedi, 2002; Klimek, 2000; Kleine-Tebbe *et al.*, 2001] Es gibt verschiedene Schemata, um die Erhaltungsdosis zu erreichen. Die gebräuchlichste Methode stellt die stationär durchgeführte „Schnellhyposensibilisierung“ dar, bei der die Patienten mehrmals pro Tag ansteigende Konzentrationen des Hymenoptereingiftes verabreicht bekommen. Ziel ist es, nach etwa fünf Tagen, bei einer Erhaltungsdosis von 100 µg/ml Gift anzugelangen. Übliche Erhaltungsdosen bei der Wespengiftallergie sind 100 µg/ml alle vier Wochen, während bei der Bienengiftallergie, bei besonderen Expositionen und gesteigertem Risiko für anaphylaktische Ereignisse, von Anfang an 200 µg/ml Erhaltungsdosis angestrebt werden. [Müller und Mosbech, 1993]

Aufgrund der schnellen Steigerung des Allergengehaltes und dem damit einhergehenden, relativ hohem Risiko eine anaphylaktische Reaktion zu entwickeln, sollte die Einleitung der spezifischen Immuntherapie stationär erfolgen. Nur selten werden

Einleitung

Insektengifthyposensibilisierungen ausschließlich ambulant durchgeführt. Aufgrund der weitgehend identischen Zusammensetzung von Wespen- und Hornissengift sowie von Bienen- und Hummelgift kann jeweils für die Hyposensibilisierung mit Hornissen- bzw. Hummelgift, das Gift von Wespe bzw. Biene verwendet werden. Reagiert ein Patient auf beide Insektengifte allergisch, muss in diesem Fall mit beiden Giften behandelt werden. [Przybilla *et al.*, 2004]

Die Dauer der SIT, die für eine Verbesserung der klinischen Symptomatik notwendig ist, ist nicht abschließend geklärt. Die aktuell gültigen Leitlinien [Przybilla *et al.*, 2011] empfehlen für Patienten bei denen die Therapie anspricht, eine Dauer von 3-5 Jahren. Längere, bzw. lebenslange Behandlung ist indiziert bei besonderen Insektenexpositionen (z.B. Imker), HerzKreislaufstillstand durch Insektengiftanaphylaxie in der Vorgeschichte und ggf. bei auffällig erniedrigten Hauttestungsschwellen. [Kapp und Wedi, 2002] Bei Patienten mit okkulten oder manifester Mastozytose sollte die Therapie ebenfalls lebenslang durchgeführt werden, wobei hier die Intervalle zwischen den einzelnen Applikationen in der Erhaltungstherapie deutlich gestreckt werden können [Przybilla *et al.*, 2011].

3.8.1 Indikationsstellung SIT

Die Hyposensibilisierung von Insektengiftallergien ist eine höchst effektive Behandlungsform mit einer Erfolgsrate von 80-100% nach Beendigung der Therapie [Ruëff und Przybilla, 2008]. Besonders bei Kindern konnte ein lang andauernder Schutz nachgewiesen werden [Kleine-Tebbe *et al.*, 2006]. Die SIT mit Insektengift ist daher bei Patienten mit systemischen, IgE-vermittelten Soforttypreaktionen auf einen Bienen- und/oder Wespenstich grundsätzlich indiziert.

Es gibt jedoch auch Patienten, die ausgeprägte klinische Symptome in der Anamnese aufweisen, die nicht mit den spezifischen IgE-Werten und/oder mit dem Hauttest korrelieren. Für derartige Fälle muss der behandelnde Arzt die Indikationsstellung individuell auf den Patienten abstimmen. Liegen zusätzlich noch Risikofaktoren vor (siehe Tabelle 3-8), so sollte die Indikationsstellung für eine Hyposensibilisierung großzügig gestellt werden, da es bei einem Teil der Patienten bei weiteren Stichen zu einer Verschlechterung des Schweregrades der anaphylaktischen Reaktion kommen kann.

Gemäß der „Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)“ ist die SIT bei Patienten mit systemischen, anaphylaktischen Stichreaktionen und bei Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung durch Hauttests und/oder *in-vitro*-Tests

Einleitung

indiziert. Unabdingbar ist die Therapie bei schweren Reaktionen, bei besonderer Exposition und/oder einem erhöhtem Risiko schwerer Anaphylaxien. Bei Kindern, die ausschließlich auf die Haut beschränkte, systemische Reaktionen erleiden, wird die SIT nur in Ausnahmefällen empfohlen, da schwere Symptome durch ein neuerliches Stichereignis unwahrscheinlich sind. [Wassenberg *et al.*, 2006; Przybilla *et al.*, 2011] Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte der Beginn der Hyposensibilisierung vor Eintritt der Schwangerschaft erfolgen, da eine Gefährdung des Ungeborenen im Falle einer Anaphylaxie der Mutter besteht. Wenn die Therapie gut vertragen wird, so ist der Fortführung der Erhaltungstherapie während der Schwangerschaft aber nichts entgegen zu setzen. [Kleine-Tebbe *et al.*, 2000]

3.8.2 Risikofaktoren

Bisher konnte man noch keine Erklärung dafür finden, wieso manche Menschen allergische Allgemeinreaktionen auf ein Stichereignis entwickeln und mit Symptomen bis hin zum Vollbild eines anaphylaktischen Schocks reagieren, andere nur mit örtlich begrenzten Hautreaktionen und wieder andere ganz milde oder sogar überhaupt nicht auf das Stichereignis reagieren. Allerdings konnte man in verschiedenen Untersuchungen mit unterschiedlichen Patientenkollektiven einige wegweisende Risikofaktoren herausarbeiten. Man unterscheidet hierbei ein erhöhtes Stichrisiko vom Risiko besonders schwerer Reaktionen (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Risikofaktoren bei Insektengiftallergie [Przybilla, 1999]

Erhöhtes Stichrisiko	Imkerei, Imker in der Nachbarschaft Berufe wie Obst- oder Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Feuerwehrmann, Landwirt usw. Freizeitaktivitäten wie Gärtnerei, Schwimmen, Golf, Radfahren Motorradfahren
Risiko besonders schwerer Reaktionen	Schwere systemische Stichreaktion in der Anamnese (>Schweregrad III) Höheres Patientenalter (> 40 Jahre) Kardiovaskuläre Erkrankungen Asthma Mastozytose (Hauterscheinungen, Bestimmung der Mastzelltryptase im Serum) Behandlung mit Beta-Blockern oder ACE-Hemmern Starke körperliche Belastungen, Allgemeinerkrankungen, psychische Stresssituationen, erheblicher Alkoholkonsum

3.8.3 Kontraindikationen SIT

Die Kontraindikationen für die SIT umfassen verschiedene Erkrankungen und/oder die Einnahme verschiedener Medikamente (siehe Tabelle 3-9). Jedoch muss stets eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, da unter Umständen das Risiko, an der allergischen Erkrankung z.B. zu versterben, höher sein könnte, als die Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen der Therapie. [Przybilla *et al.*, 2011]

Tabelle 3-9: Kontraindikation für SIT adaptiert an Przybilla *et al.*, 2011

Mögliche Kontraindikation für eine spezifische Immuntherapie	
<i>temporär</i>	<i>dauerhaft</i>
Grippaler Infekt	Schwere Kardiovaskuläre Erkrankung (Ausnahme stellt die Hymenopteren-SIT dar)
Schlecht eingestelltes Asthma bronchiale, Atemwegsobstruktion	Immunologische Erkrankungen, Immundefizienz, aktuelle medikamentöse Therapie mit Immunsuppressiva
Impfungen	Aktuelle medikamentöse Therapie mit ACE- Hemmern
Schlechte Compliance	Maligne Neoplasien
Schwangerschaft	

4 Fragestellung

Im Zentrum der Arbeit stehen die Fragen nach der Effektivität und Verträglichkeit einer Hyposensibilisierungstherapie mit Bienen- oder Wespengift und ob sich anhand von Laborparametern und Testergebnissen eine solche Wirksamkeit und Verträglichkeit nachweisen lässt.

Als Parameter für die Erfolgskontrolle hat der Feldstich einen besonders hohen Stellenwert. Daher wird die durch den Feldstich hervorgerufene Reaktion mit dem Anaphylaxiegrad zu Beginn der Therapie verglichen und mögliche Änderungen der spezifischen IgE- Werte sowie die Reaktionsschwelle in der Intracutan (i.c.)-Testung analysiert. Interessant ist dabei auch die Frage, ob initial besonders hohe oder niedrige Schwellenwerte in der i.c.-Testung Aussagen über die Verträglichkeit oder Wirksamkeit der Hyposensibilisierung erlauben. Das Gleiche gilt für die spezifischen IgE-Messungen. In Bezug auf die Verträglichkeit stehen Parameter wie der Anaphylaxiegrad auf das Stichereignis und die Nebenwirkungen während der Therapie im Fokus. Alle weiteren Testergebnisse und Parameter werden bezüglich ihrer Korrelation mit den verschiedenen Parametern untersucht. Ferner ist von Interesse, ob sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit Ergebnissen anderer Arbeiten oder Studien decken und somit einen weiteren Nachweis für die Effektivität und Verträglichkeit der Hyposensibilisierungstherapie liefern.

5 Material und Methoden

5.1 Datenerfassung

Die in den Akten enthaltenen Daten wurden zur statistischen Auswertung in Excel-Tabellen erfasst und mit SPSS, einer Statistik- und Analyse-Software, ausgewertet. Von Interesse waren die Angaben zur Person, die Anamnese und die Ergebnisse der durchgeführten Tests.

Parameter wie das Alter bei Erstdiagnose, Anaphylaxiegrad, Geschlecht, das auslösende Insekt und das eingesetzte Therapie-Präparat wurden eingetragen. Darüber hinaus wurde die Höhe der spezifischen IgE-Antikörper gegenüber Bienengift, Wespengift und Meerrettichperoxidase, die vor und nach der Therapie ermittelt worden sind, erfasst. Weitere diagnostische Parameter wie das Gesamt-IgE vor und nach Durchführung der SIT und die Serumtryptase wurden ebenfalls eingetragen. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der intracutanen Hauttestung vor und nach der Therapie, die Nebenwirkungen unter der Therapie und Informationen zur Medikamenteneinnahme bzw. ein eventueller Therapieabbruch erfasst.

5.2 Einschlusskriterien/Patienten

Retrospektiv wurden insgesamt 86 Patientenakten ausgewertet, die in der Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes vorlagen. Die Akten stammen von Patienten, die nachweislich allergisch auf Insektengift reagiert hatten und sich in der Zeit von 1999 bis 2008 im Klinikum einer SIT mit Bienen- oder Wespengift unterzogen hatten. Die Indikationsstellung zur SIT wurde leitliniengetreu gestellt. Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 86 Patienten (m=38 (44,2%), w=48 (55,8%)) mit einem durchschnittlichen Alter von 45 Jahren (Range 6-77 Jahre).

5.3 Parameter

5.3.1 Anaphylaxiegrad und Nebenwirkungen

Die Einteilung der Anaphylaxiegrade wurde anhand der in den Krankenakten angegebenen Symptome nach Ring und Messmer (siehe 3.4.3 Klinik, Tabelle 3-3) vorgenommen. Insgesamt lagen für 83 Patienten Daten vor. Ebenso wurden die Symptome (Nebenwirkungen) unter der SIT analog zu den Anaphylaxiegraden nach Ring und Messmer eingeteilt.

5.3.2 Auslösendes Insekt und Präparat

Insekt

Auslöser für die allergischen Reaktionen waren Stiche durch Wespen, Bienen, Hummeln und Hornissen. Stiche durch Stehmücken, Ameisen oder Bremsen wurden ausgeschlossen.

Präparat

Patienten die auf Hornissengift bzw. Hummelgift reagierten, konnten mit verdünntem Wespen- bzw. Bienengift therapiert werden, da eine weitgehend identische Zusammensetzung von Wespen- und Hornissengift bzw. Bienen- zu Hummelgift besteht.

Die Patienten waren mit zwei verschiedenen Präparaten der Firmen Alk abélló (früher Alk Scherax, Wedel) bzw. Bencard Allergie GmbH, München behandelt worden. Die Präparate unterschieden sich wie folgt:

a) ALK-SQ:

→depot SQ mit Aluminiumhydroxid-adsorbierten Allergenen und den weiteren Bestandteilen Natriumchlorid, Phenol, Natriumhydrogencarbonat und Wasser (verwendet in der Erhaltungsphase).

→lyophilisiert SQ mit gefriergetrockneten Allergenen zur Auflösung mit ALK-diluent und den weiteren Bestandteilen Mannitol, Natriumchlorid, Phenol, Natriumhydrogencarbonat, Albuminlösung (human) und Wasser (verwendet in der Aufdosierungsphase).

b) Venomil Biene und Wespe:

→Venomil Wespe mit reinem standardisierten Wespengift (*Vespula* spp.) mit den Hilfsstoffen Mannitol und den Lösungsmitteln Humanserumalbumin, Natriumchlorid, Phenol und Wasser

→Venomil Biene mit reinem standardisierten Bienengift (*Apis mellifera*) und den weiteren Bestandteilen Mannitol, Humanserumalbumin, Natriumchlorid, Phenol und Wasser

5.3.3 Serumwerte und Hauttestung

Serumwerte

Die Bestimmung der spezifischen IgE-Werte gegenüber Bienen- und Wespengift und Merettichperoxidase und die Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgte mittels Enzym-Immuno-

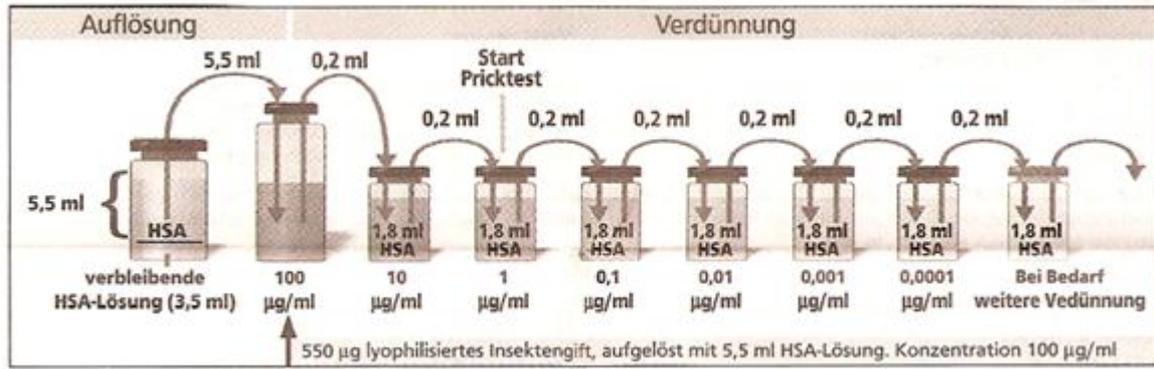
Assay (EIA) im Labor der Klinik für Dermatologie. Die Messergebnisse wurden in CAP-Klassen angegeben (siehe Tabelle 5-1).

Tabelle 5-1: CAP-Klassen für spezifische IgE-Antikörper

CAP-Klasse	spez.IgE (kU/l)	INTERPRETATION
0	< 0,34	Nicht messbar, negativ
1	0,35 – 0,69	Graubereich, Relevanz fraglich
2	0,7 – 3,49	Gering erhöht, Relevanz möglich
3	3,5 – 17,49	Mäßig erhöht, Relevanz wahrscheinlich
4	17,50 – 52,49	Stark erhöht, relevant
5	52,50 – 99,99	Sehr stark erhöht, relevant
6	>100	Sehr stark erhöht, relevant

Hauttest

Die Hauttestung vor und nach Abschluss der Therapie erfolgte mittels Intracutantest mit verdünntem Bienen- und Wespengift (Venomil Wespe/Biene). Zur Hauttestung musste eine Verdünnungsreihe (siehe Abbildung 5-1) angelegt werden.



Mit freundlicher Genehmigung der Firma Bencard Allergie GmbH, München

Abbildung 5-1: Schema für Auflösung und benötigte Verdünnungsreihe [Bencard Allergie GmbH, München]

Die Intracutantestung wurde i.d.R mit der Konzentration von 10^{-6} µg Wespen- oder Bienengift/ml begonnen und bei negativem Ergebnis, mit aufsteigenden Konzentrationen (Zehnerpotenzen) weitergetestet bis zu der Konzentration, bei der eine deutliche Quaddel mit Erythembildung auftrat. Höhere Konzentrationen als 10^{-1} µg/ml wurden zur Vermeidung unspezifischer Hautreaktionen nicht getestet.

Die Analyse der Intracutantest-Ergebnisse erfolgte getrennt für Wespen- und Bienengiftallergiker.

5.3.4 Durchführung der SIT

Die SIT erfolgte mit Präparaten mit Allergenen in natürlicher Form (ALK SQ-Präparate von ALK Abéllo (früher ALK Scherax) und Venomil Biene und Wespe (Bencard Allergie GmbH, München). Der Allergengehalt der Präparate ist immunchemisch und -biologisch standardisiert und bei den ALK Präparaten in SQ-Einheiten angegeben, welche mit dem Majorallergengehalt und der Gesamtallergenaktivität korrelieren.

Es gibt verschiedene Schemata, um die Erhaltungsdosis zu erreichen. Die gebräuchlichste Methode und die Methode, die *in domo* verwendet wurde, stellt die stationär durchgeführte „Schnellhyposensibilisierung“ dar. Bei diesem Schema bekommen die Patienten mehrmals pro Tag ansteigende Konzentrationen und Mengen des Hymenoptergiftes verabreicht. Ziel ist es, nach etwa fünf Tagen, eine Erhaltungsdosis von 100 µg/ml Gift zu erreichen. Übliche Erhaltungsdosen bei Wespengiftallergie sind 100 µg/ml alle vier Wochen im ersten Jahr, während bei der Bienengiftallergie, bei besonderen Expositionen und gesteigertem Risiko für anaphylaktische Ereignisse, von Anfang an 200 µg/ml Erhaltungsdosis angestrebt werden. [MÜLLER,MOSBECH, 1993]

5.3.5 Erfolgskontrolle

Für die Erfolgskontrolle der SIT wurden verschiedene Parameter herangezogen. Zum einen die Höhe der spezifischen IgE-Antikörper gegenüber Bienen- und Wespengift. Bei diesen Werten war von Interesse, ob nach der Therapie die Höhe der spezifischen IgE-Antikörper, gleich geblieben oder sogar angestiegen ist. Des Weiteren wurde untersucht, ob es zu einem Anstieg der i.c.-Testschwelle als Hinweis für eine erfolgreiche SIT gekommen ist. Zum anderen wurden die Feldstiche, die während der Therapie protokolliert wurden und die daraufhin aufgetretenen lokalen bzw. systemischen Reaktionen dokumentiert.

5.4 Statistische Methoden

Alle Tests wurden auf einem 5%-Signifikanzniveau durchgeführt. Im Falle von fehlenden Daten (Missings) beziehen sich die Prozent-Angaben auf die Stichprobe verbliebener Patienten. Der Großteil aller quantitativen Variablen war nicht normal verteilt mit Ausnahme von Alter bei Erstdiagnose, sowie den Gesamt-IgE-Werten (vor, nach und Differenz). Normalverteilung konnte bei den entsprechenden Variablen auch nicht durch Transformationen (Logarithmierung oder Quadratwurzelziehung) hergestellt werden, so dass nicht-parametrische Verfahren (Kendall's τ und Spearman's ρ zur Messung der Beziehung zwischen zwei Variablen, Mann-Whitney-U-Test für den Mittelwertsvergleich zwischen zwei unabhängigen Stichproben und Kruksal-Wallis-Test für den Mittelwertsvergleich mit mehr als zwei unabhängigen Stichproben) angewandt wurden. Für normalverteilte Variablen wurden t-Tests und F-Tests (Mittelwertsvergleich zweier unabhängiger Stichproben) und Varianzanalysen (Mittelwertsvergleich von $m > 2$ unabhängigen Stichproben) gerechnet. Darüber hinaus wurden χ^2 -Tests zur Prüfung von Abhängigkeitshypothesen gerechnet.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße, teilweise bedingt durch viele Missings ist die Power einiger Analysen relativ gering, sodass nicht-signifikante Ergebnisse nicht zwingend die Abwesenheit eines Effekts bedeuten.

6 Ergebnisse

6.1 Konstante Variablen

6.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 86 Patienten, davon waren 38 Patienten (44,2%) männlich und 48 (55,8%) weiblich. Der Median für das Gesamtkollektiv betrug 48,5. Bei einem Durchschnittsalter der Männer von 41,39 Jahren mit einer Standardabweichung von 16,92, betrug der Median bei den Männern 48. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnose 6 Jahre alt und der älteste Patient 63 Jahre alt gewesen. Der Median der Frauen betrug 50, bei einem Durchschnittsalter der Frauen von 47,90 Jahren mit einer Standardabweichung von 15,04. Das Alter der jüngsten Patientin betrug 12 Jahre und das der ältesten 77 Jahre.

Die Verteilung der Geschlechter unterschied sich nicht signifikant zwischen den Bienen- und Wespengiftallergikern ($p=0,095$). (siehe Tabelle 6-1).

Tabelle 6-1: Anzahl männlicher und weiblicher Patienten nach Geschlecht (n)

Geschlecht		Männlich	Weiblich	Total
Insekt	Wespenart	29	38	67
	Bienenart	4	9	13
	Wespen- und Bienenart	5	1	6
	Total	38	48	86

Ebenso gab es keinen statistisch signifikanten Altersunterschied zwischen den Patienten in Abhängigkeit vom auslösenden Insekt ($p=0,063$), (siehe Tabelle 6-2).

Tabelle 6-2: Alter nach auslösendem Insekt (Jahre)

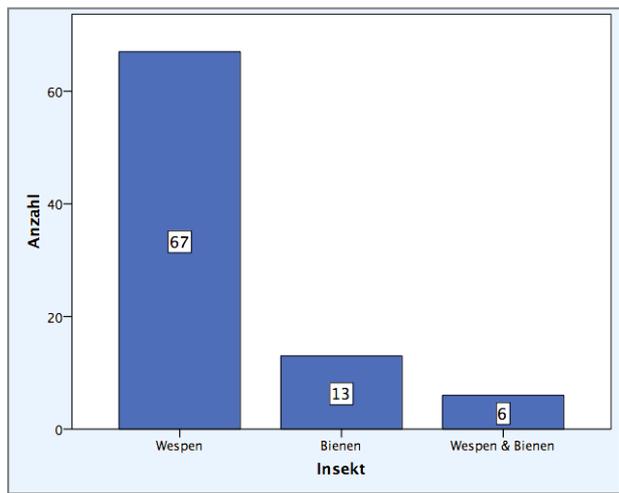
Insekt	N	Mean	SD	Min	Max	Range
Wespenart	67	46,21	15,14	10	77	67
Bienenart	13	44,46	18,37	6	59	53
Wespe und Biene	6	33,00	19,88	9	56	47

6.1.2 Insekt und Präparat

Insekt

Alle Patienten konnten das auslösende Insekt für die allergische Reaktion angeben. Die Mehrzahl der Patienten, insgesamt 85% (n=73) wurden von Wespen/Hornissen (im Folgenden als Wespenart zusammen gefasst) gestochen und 22,1% (n=19) von Bienen (im Folgenden als Bienenart zusammen gefasst). Dabei gaben 60 Patienten als auslösendes Insekt Wespen, 7 Patienten Hornissen und 13 Patienten Bienen an. 6 Patienten gaben an von beiden Insektenarten gestochen worden zu sein. Niemand wurde von einer Hummel gestochen. Für die weitere Auswertung wurden Hornissen und Wespen in einer Gruppe zusammengefasst (siehe Graphik 6-1).

Für die deskriptive Statistik wurde das Patientenkollektiv von 86 Patienten gewählt (siehe Graphik 6-1). Es wurde zwischen Wespengift-, Bienengift- und Bienen- und Wespengiftallergikern unterschieden. Für die analytischen Berechnungen wurde auf diese Unterteilung verzichtet und nur nach Bienen- und Wespengiftallergikern unterschieden, auch wegen der kleinen Stichprobe von 6 Patienten mit Doppelsensibilisierung. Dieses Patientenkollektiv beträgt 92; 73 Wespengiftallergiker und 19 Bienengiftallergiker.



Graphik 6-1: Verteilung der Patienten nach Allergieauslösendem Insekt

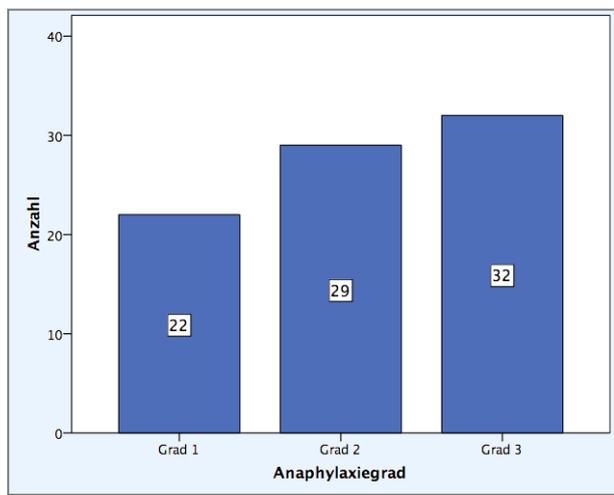
Präparat

Insgesamt wurde die SIT bei 70 Patienten mit dem Präparat von der Firma Bencard und bei 16 Patienten mit Präparaten von Alk abello durchgeführt. 55 Patienten, die allergisch auf das Gift von Wespen/Hornissen reagierten und neun Patienten, die allergisch auf das Gift von Bienen waren wurden mit einem Präparat der Firma Bencard therapiert. 12 Patienten, die auf

das Gift von Wespen/Hornissen und 4 Patienten, die auf das Gift von Bienen/Hummeln reagierten wurden mit Präparaten der Firma Alk Abello therapiert.

6.1.3 Anaphylaxiegrad

Der Schweregrad der Reaktion auf ein Stichereignis wurde anhand der Anaphylaxiegrade (AG) nach „Ring und Messmer“ (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) klassifiziert. Keiner der Patienten hatte mit Schweregrad 4 reagiert. Zwischen den anderen Schweregraden zeigte sich folgende Verteilung: 22 Patienten (26,5%) hatten mit Grad I, 29 (34,9%) mit Grad II und 32 (38,6%) mit Grad III reagiert. Für insgesamt drei Patienten lagen keine Angaben vor (siehe Graphik 6-2).



Graphik 6-2: Reaktionen der Patienten auf die Insektenstiche (Prozent)

Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem auslösenden Insekt und der Schwere der Reaktion gefunden ($p= 0,385$). Bei Bienengiftallergikern gab es allerdings einen Trend zu schwereren Reaktionen (Tabelle 6-3).

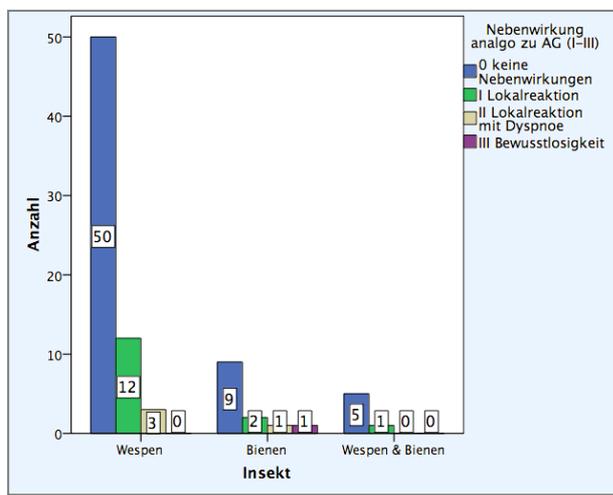
Tabelle 6-3: Grad der Reaktion in Abhängigkeit des auslösenden Insekts (n)

Anaphylaxiegrad nach Müller		Grad I	Grad II	Grad III	Total
Insekt	Wespenart	19	21	24	64
	Bienenart	1	5	7	13
	Wespe und Biene	2	3	1	6
	Total	22	29	32	83

6.1.4 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der SIT wurden analog zu den Anaphylaxiegraden nach Ring und Messmer in drei Stufen eingeteilt. Zusätzlich gab es die Kategorie „keine Nebenwirkungen“. Für 84 der 86 (97,7%) Patienten lagen Informationen zu Nebenwirkungen vor. Die übrigen zwei Patienten wurden bei den weiteren Analysen des Unterabschnitts nicht berücksichtigt.

Nur ein Patient (1,2%) zeigte starke Nebenwirkungen während der Hyposensibilisierung mit systemischer Reaktion (Graphik 6-3). 15 Patienten (17,9%) zeigten lokale Nebenwirkungen von Grad I und 4 Patienten (4,8%) lokale Reaktionen sowie Dyspnoe entsprechend Grad II. Die überwiegende Mehrheit aller Patienten (76,2%) zeigte im Verlauf der Therapie keinerlei Nebenwirkungen (siehe Graphik 6-3).



Graphik 6-3: Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen gemäß der Anaphylaxiegrade nach „Müller und Mosbech“ und „Ring und Messmer“ (n)

Alter und Geschlecht

Die Nebenwirkungen waren sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht der Patienten statistisch unabhängig ($p=0,369$ resp. $p=0,909$).

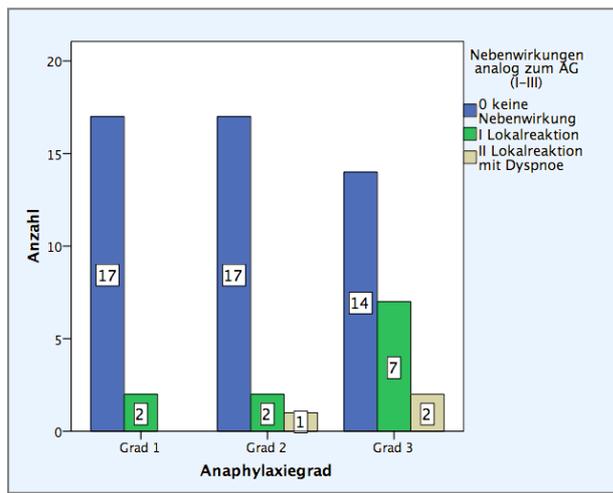
Auslösendes Insekt

Zwischen dem allergieauslösenden Insekt und den auftretenden Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden ($p=0,477$). Auch waren keine Trends in den Daten erkennbar.

Anaphylaxiegrade im Rahmen der Stichereignisse

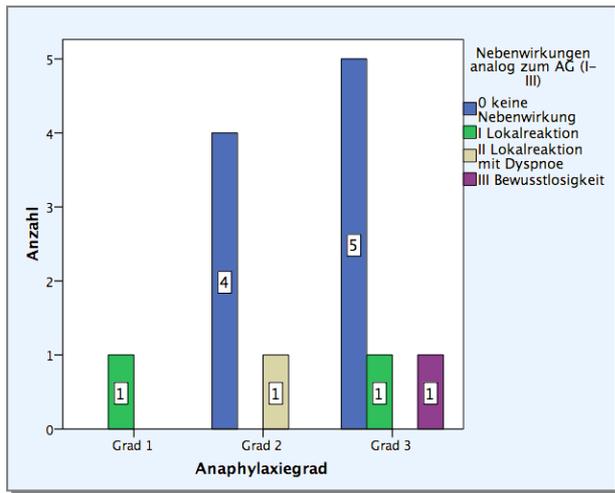
Für 5 Patienten fehlten Informationen zu Nebenwirkungen und/oder Anaphylaxiegraden, so dass nur 81 der 86 Patienten (94,2%) berücksichtigt wurden.

Bei einem Patienten wurde sowohl Grad 3 bei den Nebenwirkungen gemessen, als auch bei dem Anaphylaxiewert im Rahmen des Stichereignisses (siehe Graphik 6-5). Eine signifikante Aussage über die Korrelation, zwischen den vor Beginn der Therapie ermittelten Anaphylaxiegraden und den während der Therapie auftretende Nebenwirkungen zu machen, ist aufgrund der kleinen Stichprobe hier nicht möglich. Ein Trend zu höheren Anaphylaxiegraden bei höheren Nebenwirkungen ist zu beobachten (siehe Graphik 6-4, Graphik 6-5 und Graphik 6-6), allerdings konnte kein signifikant statistischer Zusammenhang zwischen den zu Beginn der Therapie ermittelten Anaphylaxiegraden und dem Auftreten von Nebenwirkungen gefunden werden ($p=0,394$).

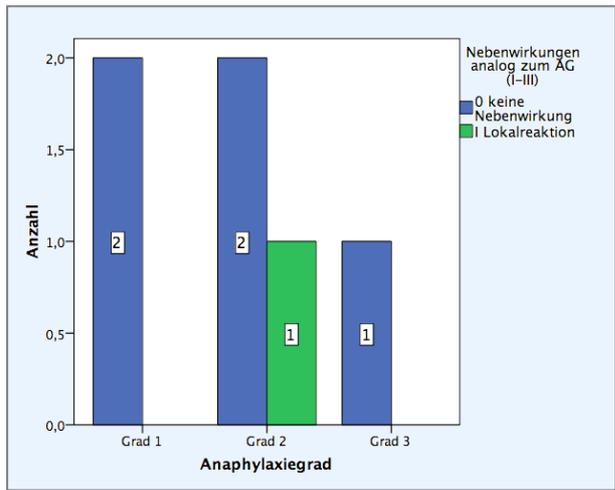


Graphik 6-4: Anteil der Nebenwirkungsausprägungen nach Anaphylaxiegrad Wespengiftallergiker

Ergebnisse



Graphik 6-5: Anteil der Nebenwirkungsausprägungen nach Anaphylaxiegrad Bienengiftallergiker



Graphik 6-6: Anteil der Nebenwirkungsausprägungen nach Anaphylaxiegrad Bienen- und Wespengiftallergiker

6.2 Variablen vor Beginn der SIT

6.2.1 Intracutantestung

Die Analyse der Ergebnisse der Intracutantestung erfolgte getrennt nach Bienen- und Wespengiftallergikern.

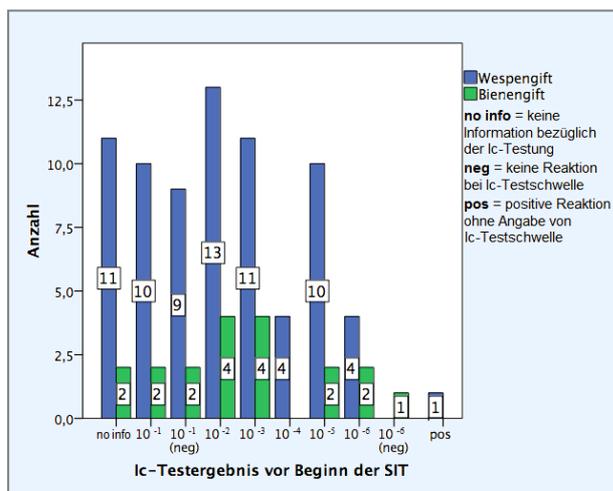
Wespengiftallergiker

Für 11 der 73 (15,06 %) gegen Wespengift allergischen Patienten lagen in den Akten keine Informationen bezüglich der Intracutantestung vor der SIT vor. Bei den verbliebenen 62 der gegen Wespengift allergischen Patienten fiel bei 53 Patienten (72,6 %) der Hauttest positiv aus. Die restlichen 9 Patienten (12,32 %) zeigten keine Reaktionen in der Intracutantestung vor Beginn der Therapie.

Für einen der Patienten, der positiv reagierte, lag keine genaue Angabe zum Schwellenwert vor. Die Schwellenwerte verteilten sich, wie in Graphik 6-7 dargestellt, über die Werte $10^6 \mu\text{g/l}$ bis $10^{-1} \mu\text{g/l}$. Der Modus liegt bei $10^{-2} \mu\text{g/l}$.

Bienengiftallergiker

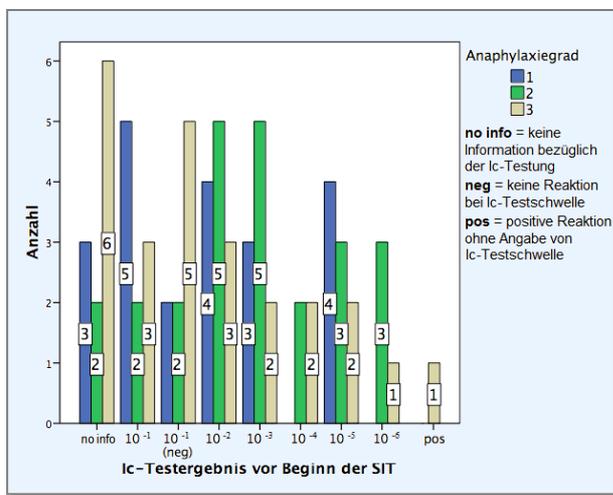
Bei drei der 19 (15,8 %) gegen Bienengift allergischen Patienten fiel der zu Beginn durchgeführte Intracutantest negativ aus, bei 14 Patienten (73,7 %) positiv und für zwei Patienten (10,5 %) lagen keine Informationen bezüglich der Hauttestung vor. Wie bei den Wespengiftallergikern fiel der Modus der Schwellenwerte im Wert $10^{-2} \mu\text{g/l}$ zusammen. Die Verteilung der Patienten über die Stufen kann Graphik 6-7 entnommen werden.



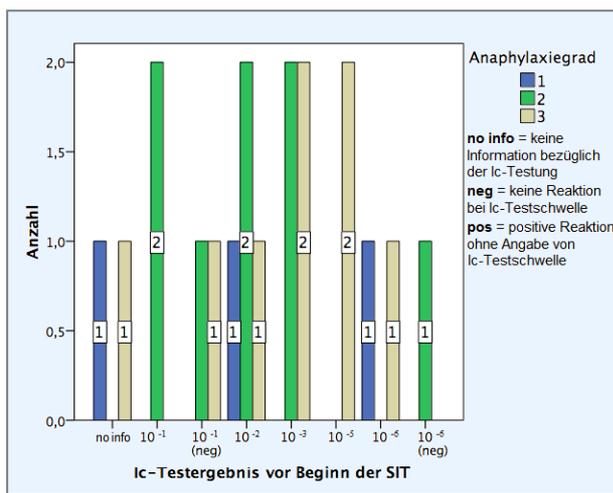
Graphik 6-7: Verteilung der Intracutantestung vor Therapiebeginn aufgeteilt nach auslösendem Insekt

6.2.2 Intracutantestergebnisse vor SIT

In Graphik 6-8 und Graphik 6-9 ist die Verteilung der positiven Hauttestschwellen der Patienten in Abhängigkeit vom anamnestisch zugrundeliegenden Anaphylaxiegrad (AG) getrennt nach stechendem Insekt dargestellt. Eine Signifikanzanalyse ergibt, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den zu Beginn ermittelten Intracutantest-Werten und AG gibt (s.u.). Für die Wespengiftallergiker zeigen sich zwar negative Korrelationen, das bedeutet zum Beispiel, dass sich bei AG 3 eine positive Reaktion in der Hauttestung erst bei einer Potenz von $10^{-1} \mu\text{g/l}$ zeigte, jedoch handelt es sich hierbei auch um eine nicht signifikante negative Korrelation (Wespe $\tau = -0,03$, $p = 0,77$, Biene $\tau = 0,152$, $p = 0,468$).



Graphik 6-8: Ic-Testwerte verteilt auf Anaphylaxiegrade – Wespengiftallergiker



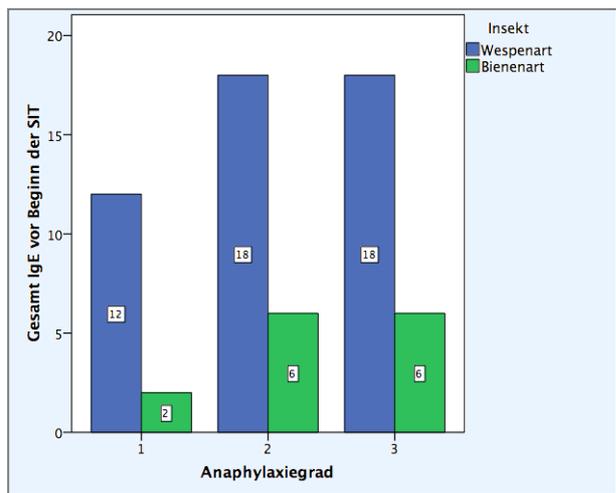
Graphik 6-9: Ic-Testwert verteilt auf Anaphylaxiegrade – Bienengiftallergiker

6.2.3 Gesamt-IgE

Zu Beginn der Therapie lagen nur für insgesamt 59 Patienten die Werte des Gesamt-IgE vor. Der durchschnittliche Wert des Gesamt-IgE betrug 180,42 kU/l (SD= 206,68). Insgesamt lag das Minimum bei 11,0 kU/l und das Maximum bei 1083 kU/l (Normwert bis 100 kU/l). Der Range für das gesamte Patientenkollektiv betrug 1072 kU/l. Der Median allgemein betrug 126 kU/l. Der Mittelwert bei den Wespengiftallergikern betrug 188,95 kU/l, der Median 128 kU/l. Der Range mit 1072 kU/l war deutlich höher als bei den Bienengiftallergikern mit 429 kU/l. Der Mittelwert bei den Bienengiftallergikern betrug 161,02 kU/l, der Median 145 kU/l.

Gesamt-IgE und Anaphylaxiegrad

Insgesamt lagen für 51 Wespengiftallergiker Daten sowohl für den Anaphylaxiegrad (AG) als auch für das Gesamt-IgE vor. Bei 14 Bienengiftallergikern lagen Werte sowohl für den AG und das Gesamt-IgE vor. Die Verteilung des Gesamt-IgE über die verschiedenen AG, die sich bei beiden Patientenkollektiven gleichmäßig verteilen, ist aus der Graphik 6-10 ersichtlich.



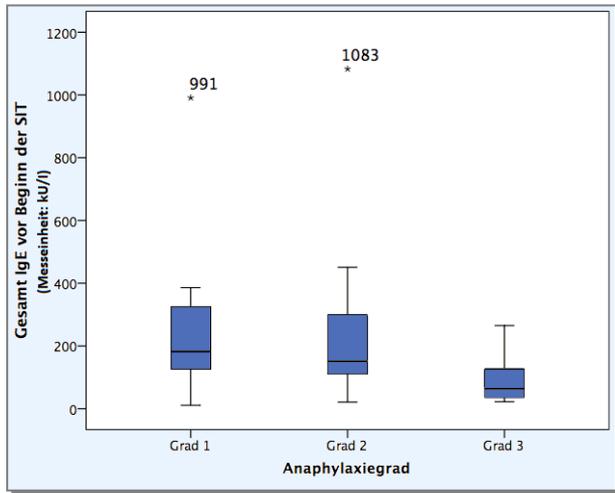
Graphik 6-10: Verteilung der Anaphylaxiegrade und Gesamt-IgE

Der Mittelwertsvergleich des Gesamt-IgE bei Bienen- und Wespengiftallergikern, verteilt auf die Anaphylaxiegrade, ist in Graphik 6-11 ersichtlich.

In der Gruppe der Patienten mit Anaphylaxiegrad I waren die Gesamt-IgE-Werte am höchsten und nahmen mit zunehmender Schwere der Symptome ab. Ebenso nahm die Standardabweichung von Grad I-Patienten (SD= 254,4) bis hin zu Grad III-Patienten (SD= 72,8) deutlich ab.

Ergebnisse

Der nicht-parametrische Test nach Kruskal-Wallis bestätigte, dass es einen Unterschied zwischen der Verteilung der Gesamt-IgE und den Anaphylaxiegraden gibt d.h., dass die Höhe der Gesamt-IgE-Werte invers mit dem Anaphylaxiegrad assoziiert ist ($p=0,019$).

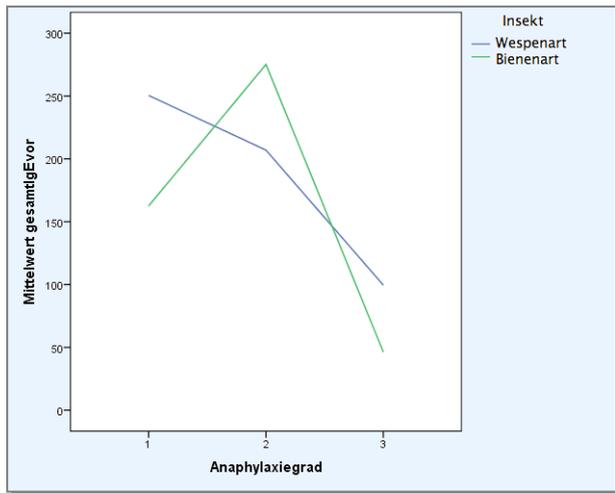


Graphik 6-11: Mittelwertsvergleich des Gesamt IgE für Bienen- und Wespengiftallergiker im Bezug auf Anaphylaxiegrade

Die nicht-parametrische Korrelationsanalyse nach Kendall-Tau ergab, dass es einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen Anaphylaxiegrad und den Gesamt-IgE-Werten vor Therapiebeginn gibt. Das heißt, dass bei steigendem Anaphylaxiegrad die Gesamt-IgE-Werte fallen. Wie in Graphik 6-11 dargestellt, wird ersichtlich, dass bei Anaphylaxiegrad I und II jeweils zwei stark ausreißende Werte vorkommen. Nach Ausschluss dieser beiden Werte, ergeben sich dennoch, nach wie vor, signifikant negative Zusammenhänge zwischen AG und Gesamt-IgE, ($\tau = -0,263$, $p=0,014$).

Getrennt für Bienen- und Wespengiftallergiker wird der negative Zusammenhang zwischen Anaphylaxiegrad und Gesamt-IgE in Graphik 6-12 dargestellt.

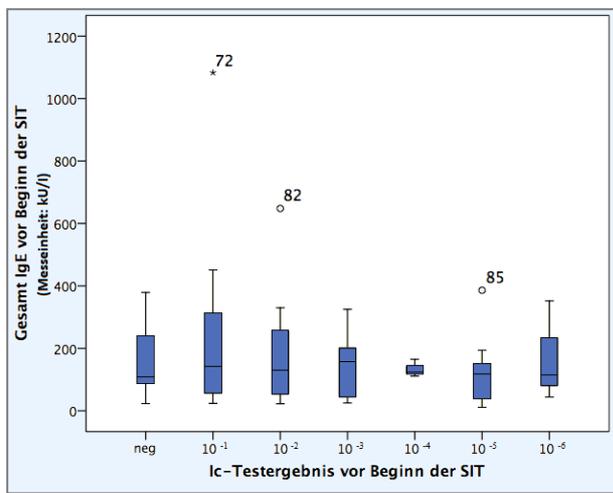
Ergebnisse



Graphik 6-12: Zusammenhang Anaphylaxiegrad und Mittelwerte Gesamt-IgE getrennt nach allergieauslösendem Insekt

Intracutanest vor SIT und Gesamt-IgE

Für 59 Patienten waren die Gesamt-IgE-Werte zusammen mit den Intracutan (Ic)-Testergebnissen vor Therapiebeginn bekannt. Dabei verteilten sich die Werte über die verschiedenen Ic-Testschwellen wie in Graphik 6-13 dargestellt.

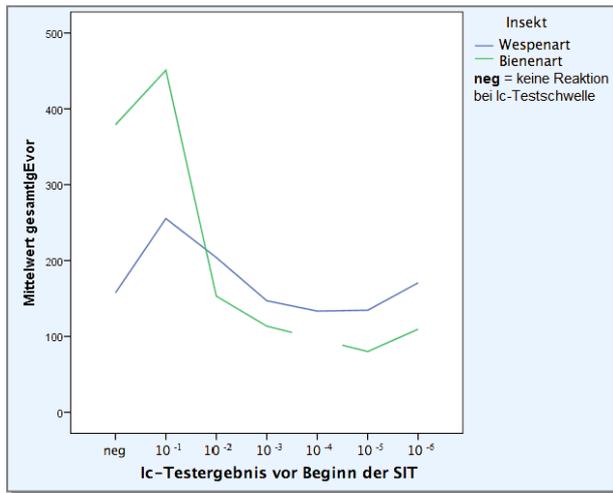


Graphik 6-13: Mittelwertsvergleich der Gesamt IgE für Bienen- und Wespengiftallergiker im Bezug auf Ic-Testergebnisse

Die Korrelationsanalyse mittels Kendall tau ergab, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den zu Beginn ermittelten Ic-Test-Werten und Gesamt-IgE vor der SIT gibt ($\tau = -0,103$, $p = 0,310$). Dies gilt auch wenn man die beiden Insektengruppen getrennt betrachtet: Wespe $\tau = -0,057$; $p = 0,605$; Biene $\tau = -0,39$; $p = 0,09$. Für die Gruppe der Bienengiftallergiker ist ein Trend in Richtung eines negativen Zusammenhangs zwischen Ic-

Ergebnisse

Testung und Gesamt-IgE zu erkennen (siehe Graphik 6-14). Die Unterbrechung der Geraden in Graphik 6-14 liegt an fehlenden Daten.



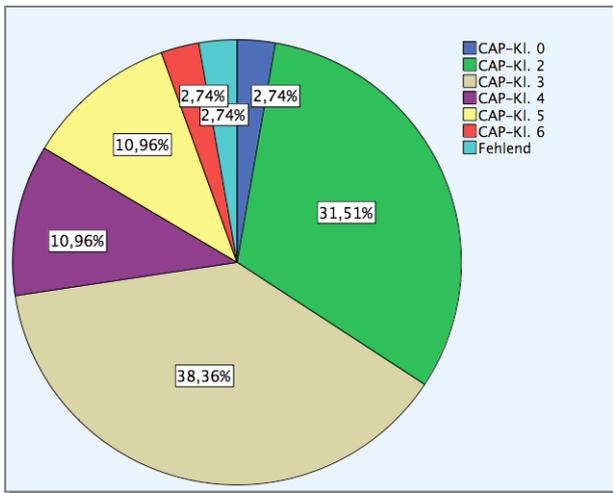
Graphik 6-14: Zusammenhang Ic-Testwerte und Mittelwerte Gesamt IgE getrennt nach allergieauslösendem Insekt

6.2.4 Spezifische IgE-Antikörper vor SIT

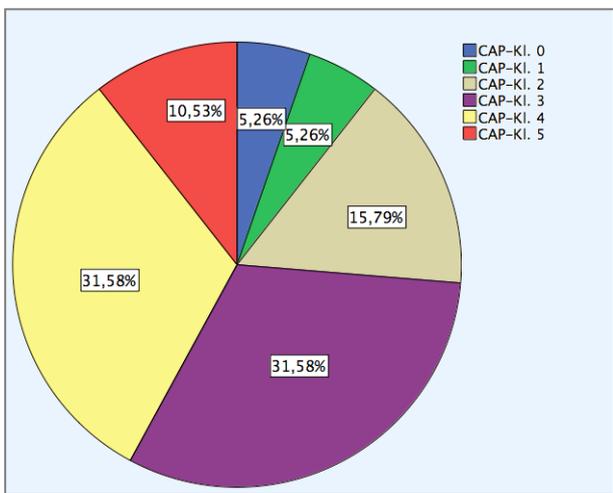
Von den insgesamt 86 therapierten Patienten lagen zu Beginn der Therapie für 66 Wespengiftallergiker die Werte der spezifischen IgE-Antikörper sowohl in CAP-Klassen als auch in kU/l vor. Bei zwei Patienten lagen lediglich die CAP-Klassen ohne Angabe der spez. IgE-Antikörper gemessen in kU/l vor. Die prozentuale Verteilung der CAP-Klassen für Wespengiftallergiker kann Graphik 6-15 entnommen werden. Die Graphik zeigt, dass vor allem CAP-Klasse 2 und 3 vor Beginn der SIT stark vertreten war. CAP-Klasse 1 fehlt zu Beginn der SIT der Wespengiftallergiker sogar ganz (siehe Graphik 6-15)

Analog dazu wurde die Verteilung der Bienenspezifischen Antikörper vorher, angegeben in CAP-Klassen, aufgeführt (siehe Graphik 6-16). Für alle 19 Patienten, die gegen das Gift von Bienen allergisch waren, waren Werte für den AG und spez. IgE bekannt. Die Graphik macht deutlich, dass die spez. IgE-Antikörper vor allem in CAP-Klasse 3 und 4 gemessen wurde (siehe Graphik 6-16).

Ergebnisse



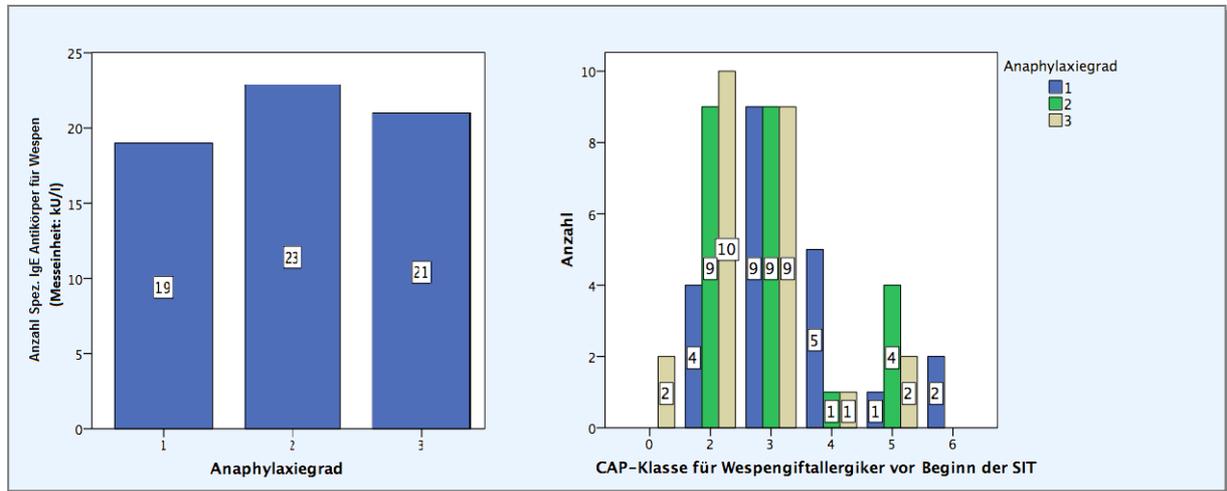
Graphik 6-15: Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper für Wespe in CAP-Klassen angegeben (Pr)



Graphik 6-16: Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper für Wespe in CAP-Klassen angegeben (Pr)

6.2.5 Spezifische IgE-Antikörper und Anaphylaxiegrade

Für 63 Wespengiftallergiker lagen Informationen bezüglich Anaphylaxiegrad und spezifische Antikörper angegeben in kU/l vor. Für 68 Wespengiftallergiker lagen Daten in CAP-Klassen angegeben vor. Diese verteilten sich wie folgt (siehe Graphik 6-17).



Graphik 6-17: Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper (kU/l) und CAP-Klassen für Wespe auf AG (n)

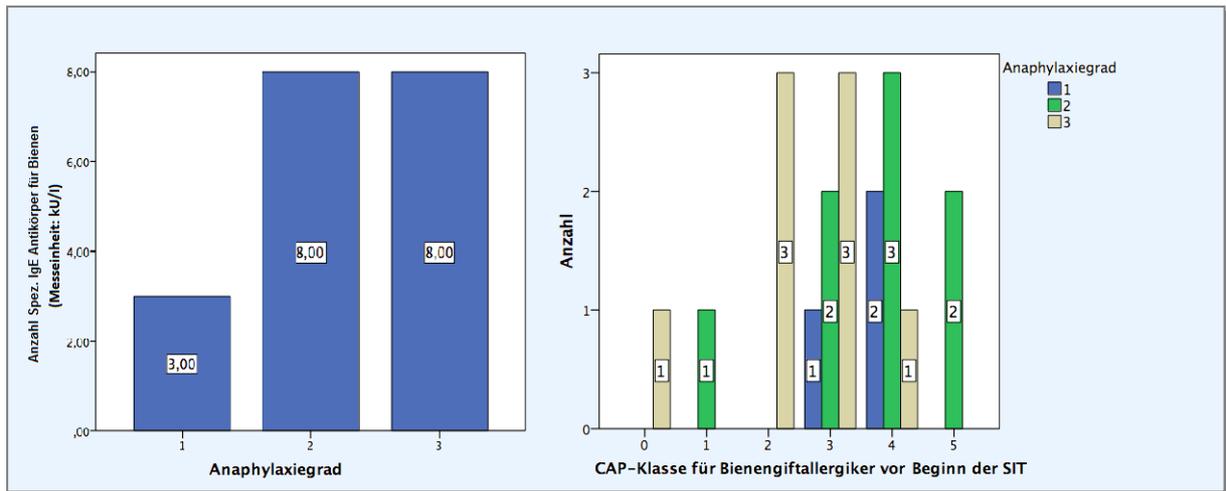
Wie bereits bei den Gesamt-IgE-Werten, zeigte sich bei den spezifischen IgE-Antikörpern gegenüber Wespen vor der SIT eine Abnahme der Mittelwerte mit Zunahme der Anaphylaxiegrade. Analog dazu nahm die Standardabweichung von Grad I-Patienten (SD= 28,4) bis hin zu Grad III-Patienten (SD= 18,8) ab.

Die nicht-parametrische Korrelationsanalyse nach Kendall's Tau, zeigte einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen kU/l Wespe und Anaphylaxiegrad ($\tau=-0,265$, $p= 0,007$). Das gleiche Ergebnis erbrachte die Korrelationsanalyse nach Pearson ($r= -0,311$) für die CAP-Klassen Wespe und Anaphylaxiegrad. Das bedeutet, je schwerer die Reaktion auf das Stichereignis gewesen war (hoher Anaphylaxiegrad), desto niedriger war die CAP-Klasse.

Spezifische IgE-Antikörper Biene vor SIT und Anaphylaxiegrad

Für 19 Bienengiftallergiker lagen Informationen bezüglich Anaphylaxiegrad (AG) und spezifische Antikörper angegeben in kU/l und CAP-Klassen vor. Diese verteilten sich wie folgt (siehe Graphik 6-18).

Ergebnisse



Graphik 6-18: Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper (kU/l) und CAP-Klassen für Biene auf AG (n)

Es zeigt sich in Graphik 6-18 (rechts) ein Anstieg der spezifischen IgE Antikörper für Bienen von AG I zu AG II, so dass hier zunächst eine positive Korrelation vorliegt. AG III zeigt dann allerdings wieder einen Abfall spezifischer IgE-Antikörper für Bienengiftallergiker. Analog dazu nahm auch die Standardabweichung von Grad I-Patienten (SD= 6,5) zu Grad II-Patienten (SD= 23,4) zu und von Grad III-Patienten dagegen ab (SD= 12,37).

Eine Korrelationsanalyse ergab, dass es sich hier ebenfalls wie bei Wespengiftallergikern um eine signifikant negative Beziehung zwischen AG und spez IgE-Werten handelt, auch wenn die Graphik zunächst etwas anderes vermuten lässt. ($\tau=-0,42$; $p= 0,001$)

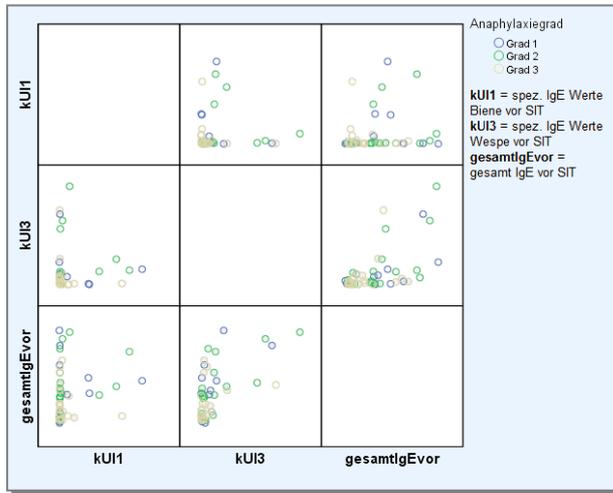
Zusammenhang Gesamt IgE vor der SIT, spez. IgE Biene/Wespe vor der SIT im Bezug auf AG

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab, dass eine positive Korrelation zwischen Gesamt-IgE vor der SIT und spez. IgE Wespe vor der SIT, gemessen in kU/l, besteht. Das bedeutet, wenn die Gesamt-IgE-Werte vor der SIT hoch sind, so sind die spez. IgE Wespe (kU/l) ebenfalls hoch. Dieses Ergebnis ist hoch signifikant ($p= 0,001$; $r= 0,656$). Die Gesamt-IgE-Werte vor der SIT korrelieren ebenfalls mit den spez. IgE Biene vor der SIT in positiver Weise, allerdings ist dieses Ergebnis nicht signifikant ($p= 0,54$; $r= 0,08$).

In Graphik 6-19 ist zudem noch die Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper und Gesamt-IgE vor der SIT in Bezug auf die Anaphylaxiegrade dargestellt. Auch in dieser Graphik wird die positive Korrelation von spezifischen IgE-Antikörpern und Gesamt-IgE bei Bienen- und Wespengiftallergikern deutlich. Außerdem fällt auf, dass sich bei hohen spez. IgE-Werten für Wespe vor der SIT (kU/l 3) und Gesamt-IgE vor der SIT besonders häufig AG 2 findet.

Ergebnisse

Umgekehrt zeigt sich, dass bei niedrigen spez IgE-Werten für Biene in kU/l 1 und Gesamt-IgE-Werten vor der SIT vor allem AG 3 findet. (siehe Graphik 6-19) Diese Beobachtung korreliert auch mit den vorangegangenen Korrelationsanalysen.

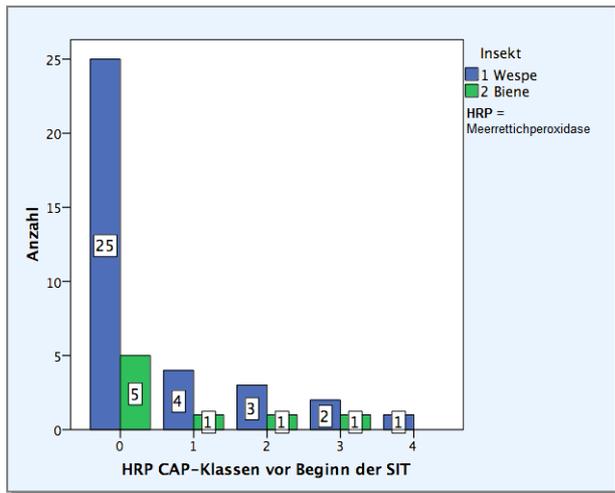


Graphik 6-19: Zusammenhang Gesamt- und spez IgE (kU/l) und AG

6.2.6 Spezifische IgE-Antikörper gegenüber Meerrettichperoxidase

Für den Großteil der Patienten konnte den Akten keine Information bezüglich der Werte für spez. IgE-Antikörper gegenüber Meerrettichperoxidase vor der SIT entnommen werden. Für die Patienten mit Wespengiftallergie lagen insgesamt 35 Werte vor, wobei CAP-Klasse 0 mit 25 und CAP-Klasse 1 mit vier Werten am häufigsten vertreten war. Bei den Bienengiftallergikern waren wenige Daten verfügbar, wobei die insgesamt acht Werte, ähnlich wie bei den Wespengiftallergikern, vor allem einer CAP-Klasse 0 entsprachen. Verhältnismäßig zeigte sich eine ähnliche Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper gegenüber Meerrettichperoxidase zwischen Bienen- und Wespengiftallergikern (siehe Graphik 6-20).

Ergebnisse



Graphik 6-20: Spezifische IgE-Werte gegenüber Meerrettichperoxidase-CAP-Werte (n)

Beziehung zwischen spez. IgE gegenüber Meerrettichperoxidase und Anaphylaxiegraden (insgesamt, nicht aufgeschlüsselt nach Biene und Wespe)

Wie bei den Bienen-spezifischen IgE-Antikörpern, ergaben die Werte für die spezifischen IgE- Meerrettichperoxidase keine signifikante Korrelation zum Anaphylaxiegrad ($\tau=0,07$; $p=0,6$).

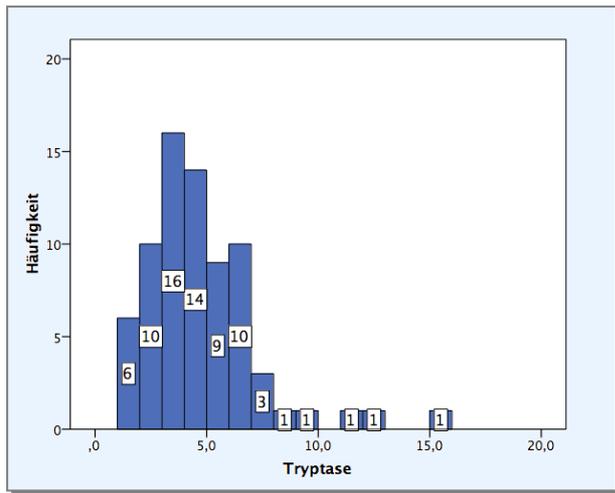
Beziehung zwischen Meerrettichperoxidase und Ic-Test vor der SIT

Es liegt kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ic-Test-Werten vor Beginn der Therapie und den Meerrettichperoxidase-Werten vor ($\tau=0,117$; $p=0,372$).

6.2.7 Mastzelltryptase

Für 73 Patienten waren Angaben zur Höhe der Konzentration der basalen Mastzelltryptase im Blut vorhanden. Der Durchschnittswert lag bei $4,6\mu\text{g/l}$ mit einem Median von $4,1\mu\text{g/l}$ und einer Range von $13,9$. Zwei Patienten (2,7%) überschritten die 95% Perzentile von $11,4\mu\text{g/l}$ ($12,5\mu\text{g/l}$ und $15,1\mu\text{g/l}$). Gesunde Menschen weisen in der Regel eine Basalkonzentration von weniger als $11,4\mu\text{g/l}$ auf. Wie der Graphik 6-21 entnommen werden kann, lagen die Werte überwiegend im niedrigeren Normalbereich.

Ergebnisse



Graphik 6-21: Verteilung der Mastzelltryptasewerte ($\mu\text{g/l}$)

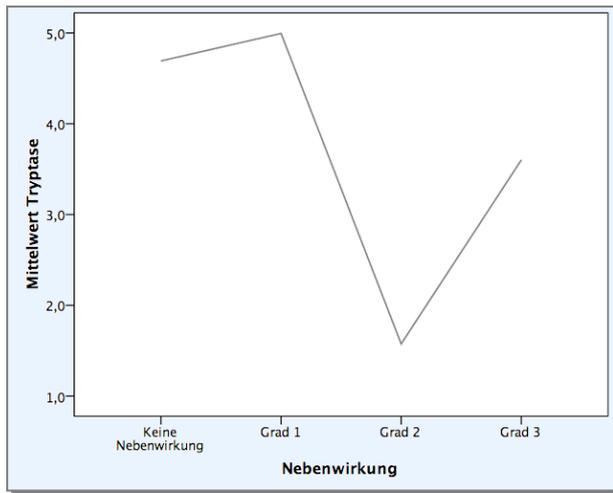
Die Verteilung der Mastzelltryptase-Werte unterschied sich geringfügig zwischen den Geschlechtern. Männer hatten im Durchschnitt eine Basalkonzentration von $4,98 \mu\text{g/l}$, Frauen von $4,43 \mu\text{g/l}$ im Blut. Aufgrund der starken Abweichung von der Normalverteilung konnte kein parametrischer Test durchgeführt werden. Der F-Test ergab, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen im Bezug auf die Tryptasewerte gab ($p=0,34$). Ferner zeigte weder die nicht-parametrische Korrelation zwischen Mastzelltryptase und Anaphylaxiegrad eine Signifikanz ($p=0,411$), noch die zwischen Tryptasewerten und Alter bei Erstdiagnose ($p=0,685$). Zusätzlich konnten im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede der Tryptase-Werte in Abhängigkeit vom allergieauslösenden Insekt gefunden werden ($p=0,958$).

Mastzelltryptase und NW unter der SIT

Für 71 Patienten lagen die Daten sowohl für die Mastzelltryptasekonzentration vor der SIT als auch die Nebenwirkungen unter der SIT vor. Die restlichen Patienten wurden nicht berücksichtigt.

Die nicht-parametrische Korrelation zwischen Nebenwirkungskategorie und der im Blut vorhandenen Basalkonzentration der Mastzelltryptase war nicht signifikant ($\tau = -0,182$; $p=0,062$). Betrachtet man die Graphik, sieht man, dass bei „keine NW“ und Grad I NW die MZT-Konzentration hoch sind. Allerdings sieht man auch, dass die MZT-Konzentration bei Grad III wieder ansteigt. Tendenziell kann man sagen, dass hier eine hohe MZT-Konzentration bei niedrigen oder fehlenden NW vorliegt, jedoch mit Grad III ein deutlicher Anstieg der MZT-Konzentration deutlich wird (Graphik 6-22).

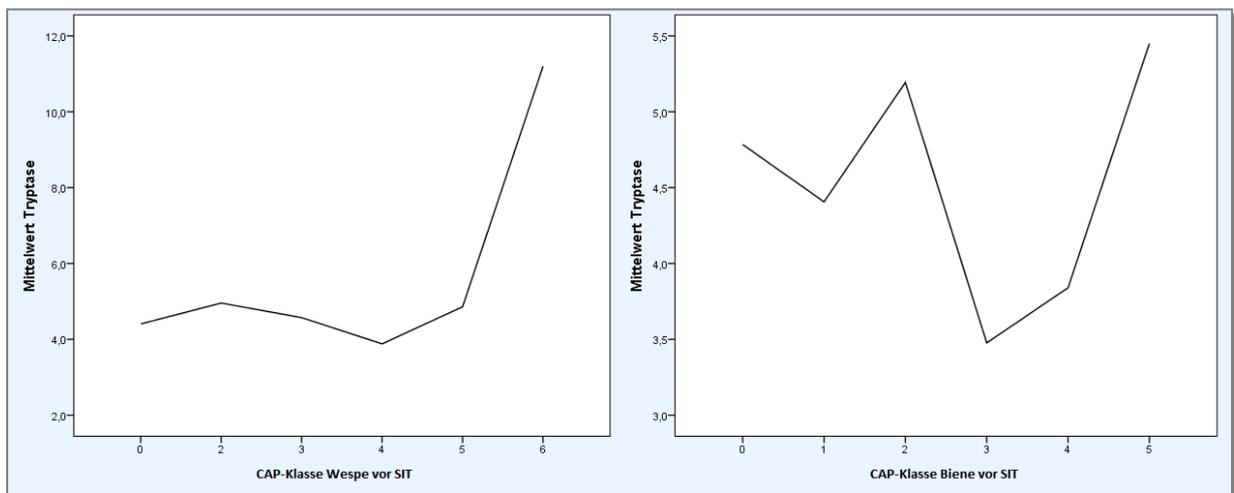
Ergebnisse



Graphik 6-22: Durchschnittliche Mastzelltryptasekonzentration nach Nebenwirkungskategorien (µg/l)

Mastzelltryptase und spez. IgE

In Graphik 6-23 wird deutlich, dass es einen Anstieg der Mastzelltryptase-Konzentration in Korrelation zu den CAP-Klassen gibt. Allerdings konnte hier keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Tryptase-Konzentration und spezifischen IgE-Werten (CAP-Werte) für Wespe ($p=0,169$) und Biene ($p=0,751$) errechnet werden.



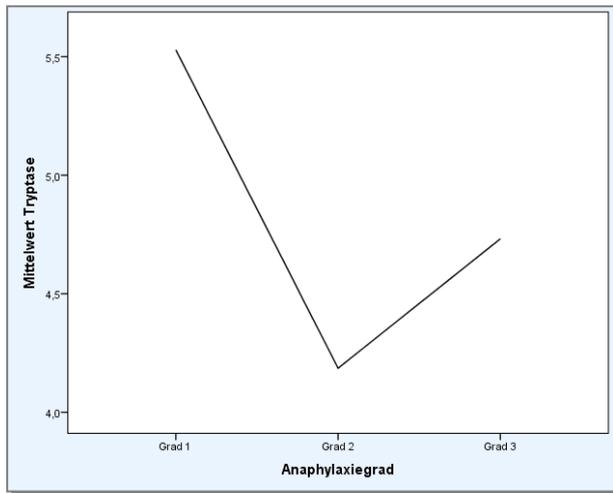
Graphik 6-23: Durchschnittliche Mastzelltryptase-Konzentration in Bezug auf die Höhe der spez. IgE-Antikörper (in CAP-Klassen)

Mastzelltryptase und Anaphylaxiegrad

Für die Korrelationsanalyse der Mastzelltryptase und Anaphylaxiegrade ergibt sich ein ähnliches Ergebnis wie für die Korrelationsanalyse der spezifischen IgE-Antikörper gegenüber Bienen- und Wespengift und Tryptase-Konzentration. Zwar ist das hier errechnete Ergebnis ebenfalls nicht signifikant, jedoch zeigt sich auch hier eine nicht signifikante

Ergebnisse

Gleichverteilung über die verschiedenen CAP-Klassen mit deutlichem, gemeinsamen Anstieg der MZT-Werte in CAP-Klasse 6 (siehe Graphik 6-24).



Graphik 6-24: Durchschnittliche MZT-Konzentration nach AG

6.3 Testergebnisse nach Abschluss der SIT

Aufgrund der relativ hohen Anzahl an Therapieabbrüchen oder Arztwechseln waren zu einigen Patienten keine vollständigen Daten verfügbar. Die Anzahl der fehlenden Daten ist nachfolgend jeweils vermerkt.

6.3.1 Intracutantestung

Die Analysen erfolgten analog zum vorangegangenen Abschnitt nach Wespen- und Bienengiftallergikern getrennt.

Wespengiftallergiker

Für 30 Patienten fehlten Angaben zur Intracutantestung nach Abschluss der Hyposensibilisierung. Von den verbliebenen 43 Wespengiftallergikern, ergab die Testung nach Abschluss der Therapie, eine positive Reaktion (1,4%), in der Hauttestung. Die restlichen 42 Patienten (57,5%) zeigten keine Reaktion bzw. ein negatives Testergebnis.

Bienengiftallergiker

Für vier der 19 gegen Bienengift allergischen Patienten konnte den Akten keine Information zur abschließenden Intracutantestung entnommen werden. Von den verbliebenen 15 Patienten zeigten zwei positive Reaktionen in der Abschlusstestung. Für die restlichen 13 Patienten fiel der Test negativ aus.

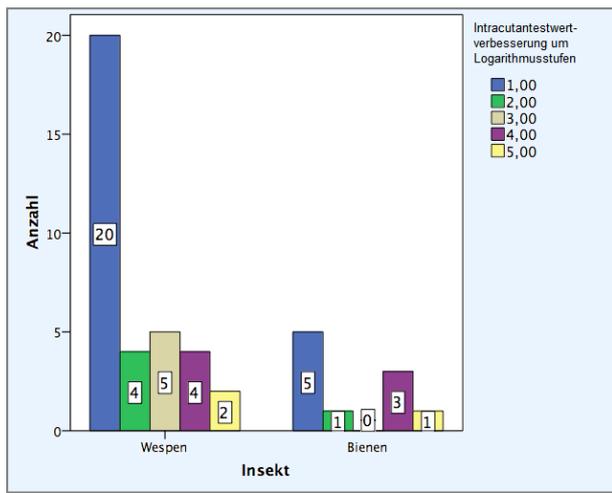
6.3.2 Veränderung der Intracutantestung zwischen beiden Testzeitpunkten

Wespe

Die Veränderung (Patienten reagieren nach Ende der Therapie erst bei höheren Giftkonzentrationen oder gar nicht) zwischen beiden Testzeitpunkten (Intracutantestung vorher/nachher) war für 35 der 42 Patienten mit negativem Testergebnis bekannt. Fünf Patienten reagierten in der Abschlusstestung nicht mehr. Bei einem Patienten wurde die Hyposensibilisierung trotz fehlender Erfassung (keine Hautreaktion) fortgesetzt. Die Mehrzahl der Patienten verbesserten ihre Testergebnisse um eine Logarithmusstufe (n=20; 44,4%), zwei Patienten sogar um 5 Stufen (4,4%) (siehe Graphik 6-25).

Biene

Daten für die Veränderungen der Testergebnisse (Intracutantestung vorher/nachher) lagen für 10 der 13 negativ getesteten Patienten vor (siehe Graphik 6-25). Wie bei den Wespengiftallergikern verbesserten sich die meisten um eine Logarithmusstufe.



Graphik 6-25: Ic-Testwertveränderung um Logarithmusstufen nach Abschluss der Therapie getrennt nach Bienen und Wespen

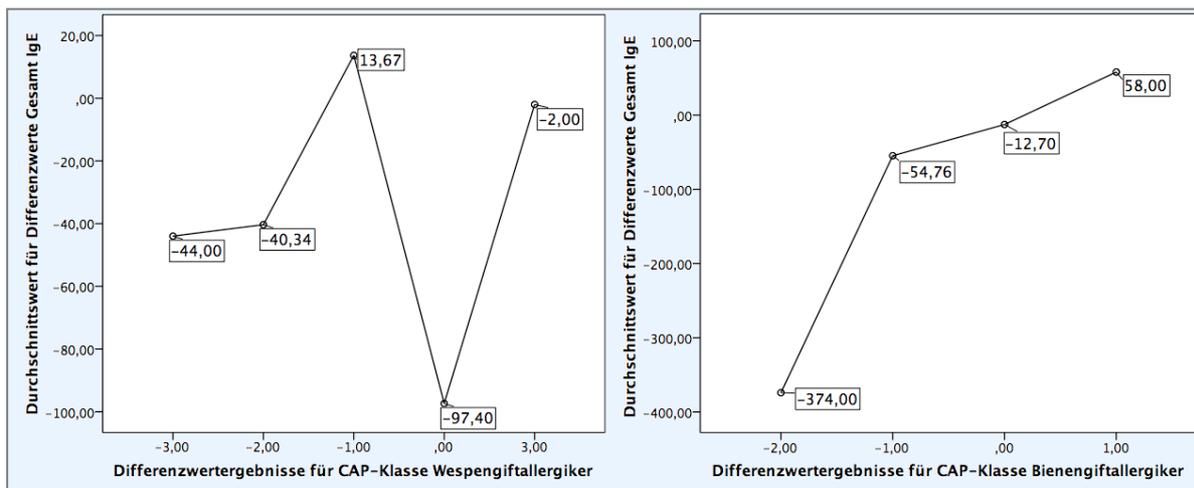
Präparat

Zur Untersuchung der Beziehung zwischen dem zur SIT benutzten Präparat und der Auswirkung der Therapie auf die Intracutantestung, wurde eine nicht-parametrische Korrelationsanalyse mit Kendall's τ gerechnet. Das Präparat hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ic-Testwtergebnisse (p= 0, 972).

Ergebnisse

Gesamt-IgE und spezifische Antikörper in Korrelation mit Ic-Testergebnissen

Weder für Wespen- noch für Bienengiftallergiker zeigten sich signifikante Beziehungen zwischen den Differenzwerten der Gesamt-IgE (Gesamt-IgE nach SIT – Gesamt-IgE vor SIT) und der Menge an spezifischen IgE-Antikörpern im Blut nach Ende der Therapie (Wespengiftallergiker: $p= 0,078$; Bienengiftallergiker: $p=0,634$). Graphik 6-26 (s.u.) zeigen die Verteilungen der Differenzmittelwerte der Gesamt-IgE (Mittelwert von Gesamt-IgE nach der SIT zu Gesamt-IgE vor der SIT) in Bezug auf die Differenzwerte der spezifischen IgE angegeben in CAP-Klassen nach Bienen und Wespengiftallergikern getrennt. Deutlich wird dabei, dass insgesamt eine Verbesserung der Differenzmittelwerte der Gesamt-IgE-Werte über die CAP-Klassenverbesserungen der spez. IgE für Wespengiftallergiker zu beobachten ist. Lediglich zeigt sich bei der CAP-Klassenverbesserung um 1 CAP-Klasse, bei den Wespengiftallergikern, ein leichter Anstieg der Gesamt-IgE Mittelwerte nach Abschluss der Therapie. Dies kann womöglich die Erklärung für das Ergebnis der Korrelationsanalyse (s.o.) sein. Dort zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen nach Therapieende von Gesamt-IgE und spez. IgE angegeben in CAP-Klassen für Wespengiftallergiker. Bei den Bienengiftallergikern zeigt sich in der Graphik, dass sich die Mittelwerte der Gesamt-IgE-Werte nach Ende der Therapie analog zu den Verbesserungen über die CAP-Klassen für die spez. IgE-Werte für Bienengiftallergiker verbessern. Die Korrelationsanalyse ergab hierfür keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (s.o.).

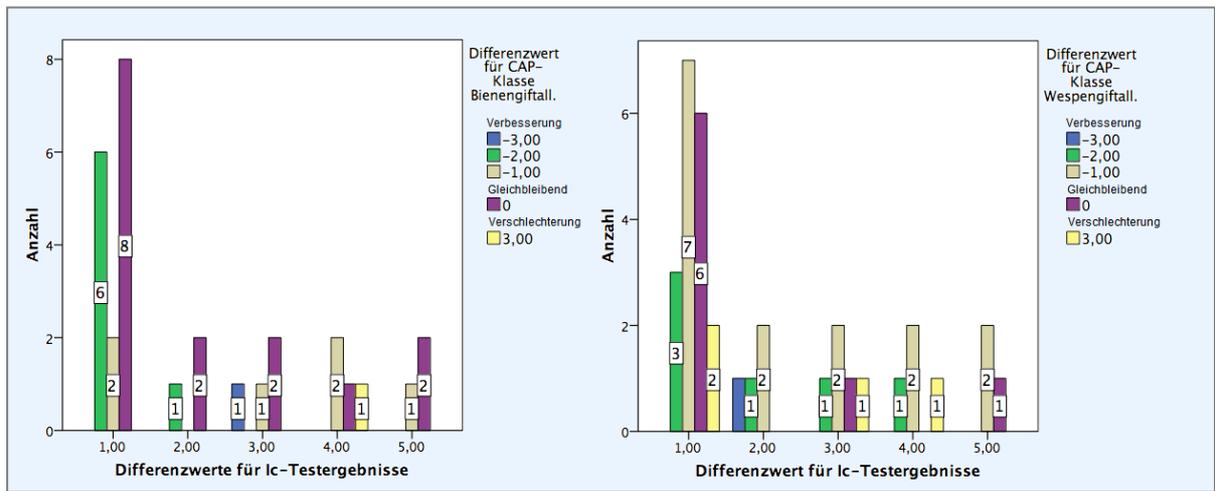


Graphik 6-26: Verteilung der Differenzmittelwerte der Gesamt-IgE in Bezug auf die Differenzwerte der spez. IgE angegeben in CAP-Klassen nach Abschluss der Therapie getrennt nach Bienen und Wespen

Ergebnisse

Auch die Korrelationsanalyse für die Verteilung der Testergebnisse von Intracutantestung und CAP-Klasse für Bienen- und Wespengiftallergiker ergibt keine signifikante Korrelation der Ergebnisse (Bienengiftallergiker: $p=0,58$ und Wespengiftallergiker $p=0,281$).

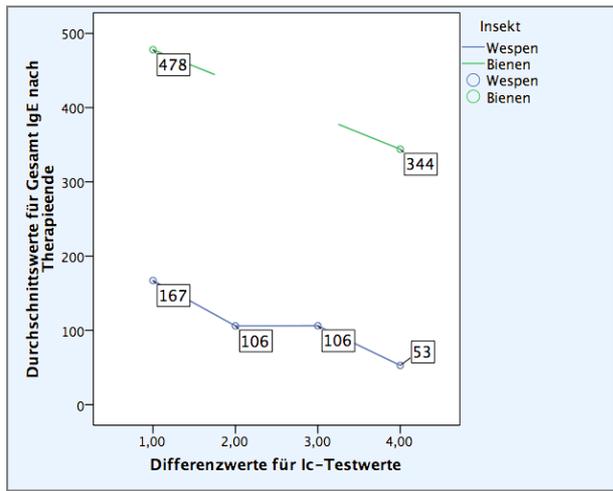
Die unten stehenden Graphiken (Graphik 6-27) zeigen die Ic-Testwertverbesserungen (angegeben in Logarithmusstufen 1-5) analog zu den Differenzwert-Ergebnissen der CAP-Klassen für spez. IgE nach Ende der Therapie. Beide Allergikergruppen verbessern sich vor allem um eine Logarithmusstufe in der Intracutantestung. Auch über die weiteren Logarithmusstufen zeigen sich Verbesserungen der CAP-Klassen-Differenzwerte Bienen- und Wespengiftallergiker. Die wenigen Verschlechterungen ($n=5$) der Differenzwerte für CAP-Klassen lassen keinen Raum für Trendaussagen.



Graphik 6-27: Verteilung der Differenzwerte der spez. IgE angegeben in CAP-Klassen auf Ic-Testwertverbesserungen (um Logarithmusstufen) nach Abschluss der Therapie getrennt nach Bienen- und Wespengiftallergikern

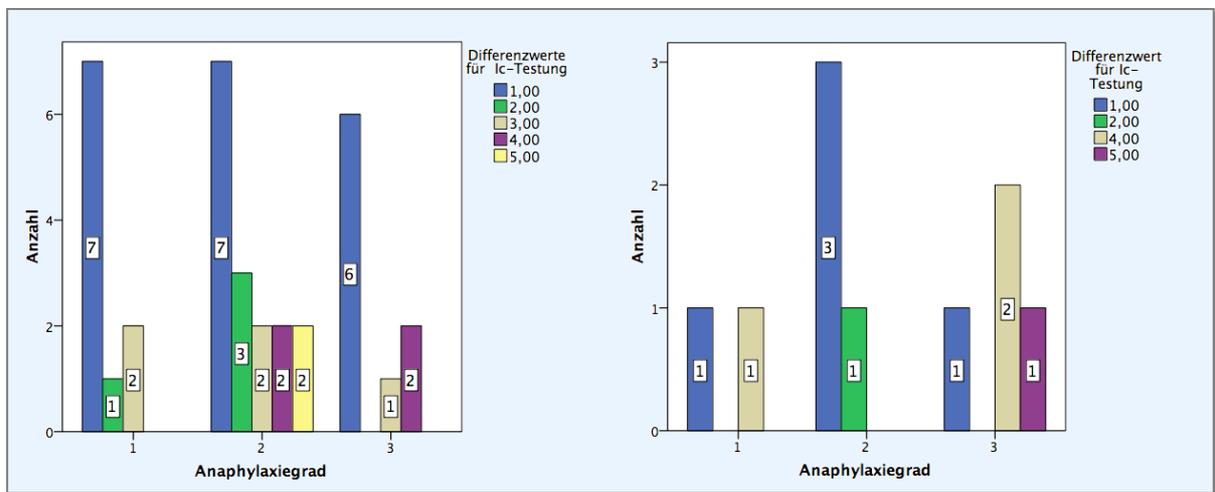
Des Weiteren wurden die Differenzwerte der Intracutantestung, erneut nur die Testwertverbesserungen über die verschiedenen Logarithmusstufen, mit den Gesamt-IgE Mittelwerten nach Ende der Therapie verglichen (siehe Graphik 6-28). Die Graphik zeigt, insbesondere für die Wespengiftallergiker eine Abnahme der Mittelwerte analog zu den Intracutantestwertverbesserungen über die Logarithmusstufen. Auch für die Bienengiftallergiker zeigt sich, wenn auch weniger deutlich, ein ähnliches Bild. Die Unterbrechung der Linie bei den Bienengiftallergikern resultiert aus fehlenden Werten. Eine Korrelationsanalyse ergab, trotz des deutlichen Ergebnisses in der Graphik, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Ic-Testwtergebnissen und Mittelwerten für die Gesamt-IgE gibt ($p=0,372$).

Ergebnisse



Graphik 6-28: Verteilung der Differenzwerte der Ic-Testwertverbesserungen (um Logarithmusstufen) auf Gesamt-IgE-Mittelwerte nach Abschluss der Therapie getrennt nach Bienen und Wespen

Die Beziehung zwischen dem vor der Therapie ermittelten Anaphylaxiegrad und der Verbesserung im Intracutantest bei Wespengiftallergikern war statistisch nicht signifikant ($p=0,56$). Der Effekt bei den Patienten, die auf das Gift von Bienen reagierten war auch nicht signifikant ($p=0,24$). Graphik 6-29 zeigt die Differenz der Ic-Testwertergebnisse verteilt auf die verschiedenen Anaphylaxiegrade.



Graphik 6-29: Ic-Testwertverbesserung um Logarithmusstufen nach Abschluss der Therapie in Bezug auf Anaphylaxiegrade

6.3.3 In-vitro-Diagnostik

Gesamt-IgE

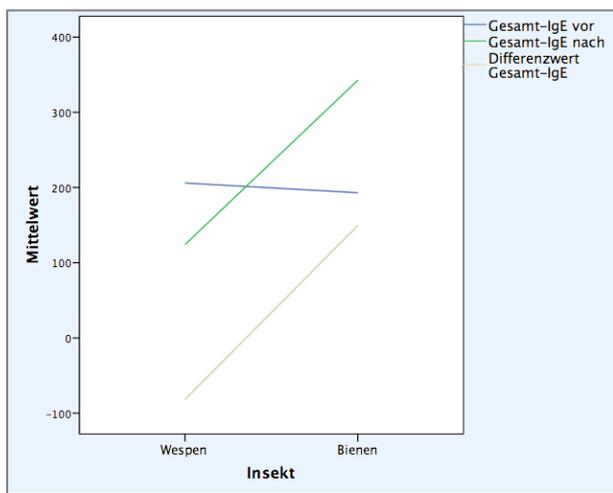
Für insgesamt 53 Patienten lagen Daten zu den Gesamt-IgE-Werten nach Ende der Therapie vor. Die durchschnittliche Gesamt-IgE-Konzentration für alle lag bei 152,07 kU/l (Median = 80). Die durchschnittliche Gesamt-IgE-Konzentration im Blut nach Ende der Therapie lag

Ergebnisse

für die Patienten, die gegen das Gift von Wespen allergisch waren bei 141,42 kU/l (Median = 80), dies zeigt eine Abnahme der durchschnittlichen Gesamt-IgE-Konzentration nach Ende der Therapie. Bei den Bienengiftallergikern war das Gegenteil der Fall. Hier lag der durchschnittliche Gesamt-IgE-Wert nach Abschluss der SIT deutlich höher als vor der SIT mit 216,33 kU/l (Median = 95,5). Für insgesamt 35 Patienten lagen Daten für die Differenzwertberechnung vor. Die durchschnittliche Gesamt IgE Konzentration für alle nach Ende der Therapie betrug -51,37 kU/l. (Median = -22). Getrennt nach Insekt, ergibt die Differenzwertberechnung einen Wert von -81,87 kU/l (Median = -25,5) für Wespengiftallergiker. Für die Bienengiftallergiker beträgt der Durchschnittsdifferenzwert 149,61 kU/l (Median = 80).

Zwei einfaktorielle Varianzanalysen ergaben, dass sich die Gesamt-IgE-Werte „vor und nach“ nicht signifikant zwischen Bienen- und Wespengift-Allergikern unterscheiden ($p= 0,471$), aber die Differenzwerte jeweils statistisch signifikant unterschiedlich sind ($p = 0,023$).

Das bedeutet, dass die Gesamt-IgE-Werte für Wespengiftallergiker nach der Therapie niedriger sind als vorher und bei den Bienengiftallergikern genau das Gegenteil der Fall ist (siehe Graphik 6-30).



Graphik 6-30: Vergleich Gesamt IgE vorher, nachher und Differenzwerte (Mittelwerte) zwischen den beiden Insektengiftallergiegruppen

Gesamt-IgE und NW:

Die in Klassen eingeteilten Nebenwirkungen waren unter der SIT statistisch unabhängig von allen Gesamt-IgE-Werten (siehe Tabelle 6-4) Die Daten ließen jedoch eine Tendenz zu stärkeren Nebenwirkungen bei niedrigeren IgE-Werten sowohl vor als auch nach der Therapie erkennen (siehe Tabelle 6-4).

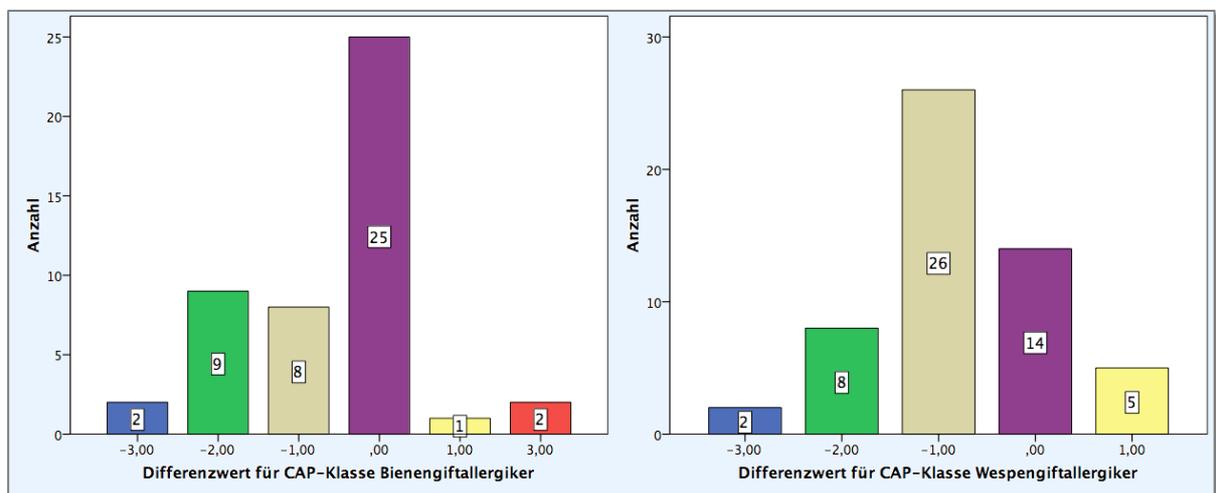
Ergebnisse

Tabelle 6-4: Zusammenhang zwischen IgE-Werten und Nebenwirkungen (kU/l, p-Wert)

	Keine NW	NW: I	NW: II	NW: III	p-Wert
IgE-Ak vor	189,51	180,00	120,65	39,00	0,860
IgE-Ak nach	166,04	107,22	80,0	-	0,672
Differenz	-47,33	-77,25	-44,0	-	0,963

Spezifische Antikörper

Verglichen wurden die spezifischen IgE-Antikörper gegenüber Biene/Wespe entsprechend ihrer CAP-Klassen vor Beginn der Therapie mit jeweils den CAP-Klassen nach Ende der Therapie. Um Differenzwerte zu erhalten, wurden die Werte von den spezifischen IgE-Antikörpern (CAP-Klassen) am Ende der Therapie von den spezifischen IgE-Antikörpern (CAP-Klassen) zu Beginn der selbigen abgezogen. Insgesamt gab es 55 Testergebnisse für die wespenspezifischen und 47 für die bienenspezifischen CAP-Werte am Ende der Therapie. Für insgesamt 44 Bienengiftallergiker kam es zu einer Verbesserung bzw. Gleichbleiben der CAP-Klasse. Ähnlich verhielt es sich mit den Wespengiftallergikern, dort zeigten insgesamt 50 Patienten eine Verbesserung bzw. Gleichbleiben der CAP-Klasse (siehe Graphik 6-31).



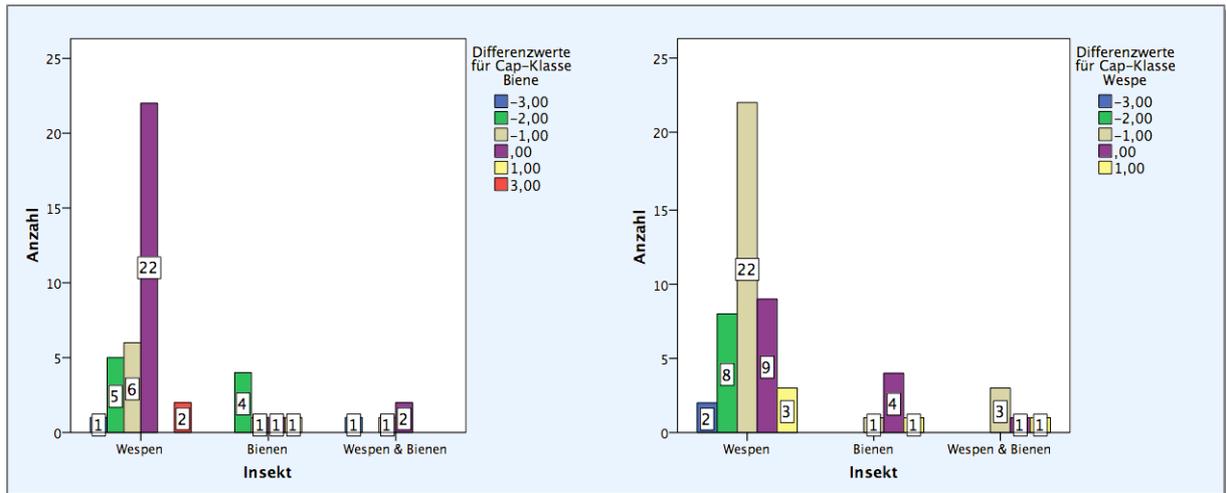
Graphik 6-31: Differenzwerte der spezifischen Antikörper angegeben in CAP-Klassen für Biene und Wespe

Ein t-Test für verbundene Stichproben zeigte für beide Stichproben am Ende der Therapie statistisch signifikante Verbesserungen der CAP-Klassen im Vergleich zum Therapiebeginn (Differenzwert CAP-Klasse Biene, $p=0,004$ und CAP-Klasse Wespe $p=0,001$).

Spezifische Antikörper und auslösendes Insekt

Eine weitere Signifikanzanalyse ergab, dass für die wespenspezifischen IgE-Antikörper kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung der CAP-Werte und dem allergieauslösenden Insekt besteht ($p=0,971$).

Anders sah die Situation für bienenspezifische IgE-Antikörper aus. Hier war der Zusammenhang signifikant mit ($p=0,001$).



Graphik 6-32: Differenzwerte der spezifischen IgE-Antikörper für Biene und Wespe, angegeben in CAP-Klassen

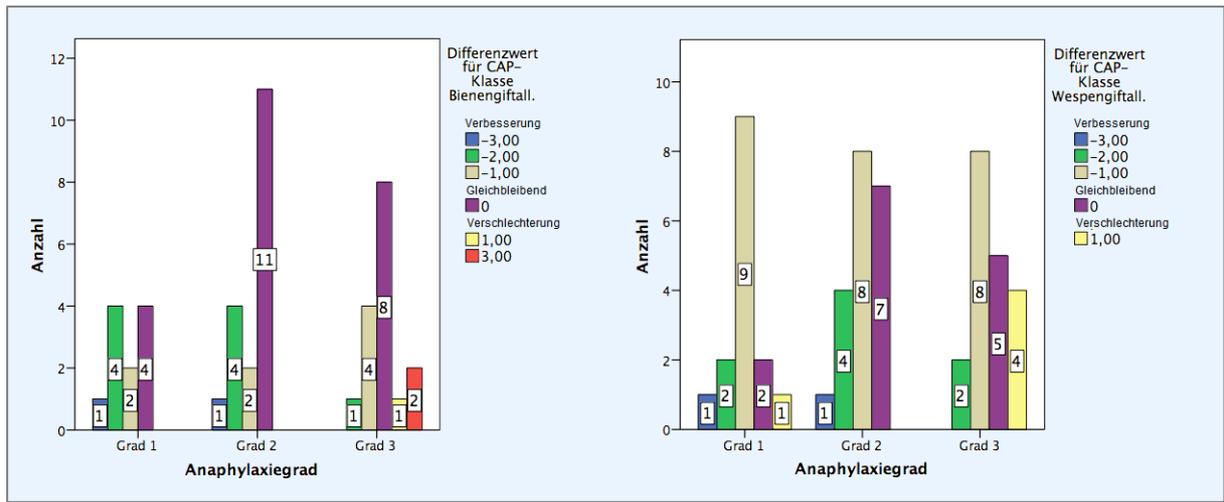
Spezifische IgE- Antikörper und NW

Bei den Patienten, die wespenspezifische Antikörper aufwiesen, konnte kein Zusammenhang zwischen den Nebenwirkungen unter der SIT und der Höhe der wespenspezifischen IgE-Antikörper gefunden werden ($p=0,781$). Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Nebenwirkungen unter der SIT und der Höhe der bienenspezifischen IgE-Antikörper gefunden werden ($p=0,45$).

Anaphylaxiegrad

Keiner der Differenzwerte der spezifischen IgE-Antikörper wies einen statistisch relevanten Zusammenhang zu den am Therapieanfang ermittelten Anaphylaxiegraden für Wespengiftallergiker ($p=0,343$) oder Bienengiftallergiker auf ($p=0,319$). Den nachfolgenden Graphiken (siehe Graphik 6-33) kann die Verteilung der Differenzwerte, getrennt nach Bienen und Wespen, in Bezug auf die verschiedenen Anaphylaxiegrade entnommen werden.

Ergebnisse



Graphik 6-33: Differenzwerte der spezifische IgE-Antikörper angegeben in CAP-Klassen für Biene und Wespe bezogen auf Anaphylaxiegrade

6.4 Feldstich

Von 86 Patienten erlitten 17 Patienten (19,8%) einen Wespen- oder Bienenstich während der Dauer der spezifischen Immuntherapie. Davon waren 12 weiblich (70,6%) und 9 männlich (29,4%). Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Auftreten eines Feldstichs war statistisch nicht signifikant ($p= 0,78$). Gut drei Viertel der Feldgestochenen waren Wespengiftallergiker ($n= 14$, 82,3%), die restlichen Bienenstichtallergiker ($n= 3$, 17,7%). Der Zusammenhang von Insekt und aufgetretenem Feldstich war statistisch nicht signifikant ($p= 0,735$).

7 Diskussion

Insektenstiche gehören bei Erwachsenen zu den häufigsten Auslösern für anaphylaktische Reaktionen, welche potentiell lebensbedrohlich sein können [Worm *et al.*, 2012]. Man geht jährlich von mindestens 20 Todesfällen in Deutschland, in der EU sogar von bis zu 200 Todesfällen pro Jahr aus. [Przybilla, 2008] Experten vermuten, dass die Dunkelziffer noch deutlich höher ist, da eine Anaphylaxie durch den Laien oft verkannt wird. [Worm und Hompes, 2012, Przybilla *et al.*, 2011]

Die spezifische Immuntherapie kann das Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen, ausgelöst durch Hymenopterenstiche nachweislich senken [Przybilla und Ruëff, 2012]. Trotz der erwiesenen Effektivität sind jedoch verlässliche und prädiktive Erfolgsparameter einer SIT noch nicht gänzlich etabliert. [Przybilla und Ruëff, 2012, Nidoszytko *et al.*, 2010]

Ziel dieser Arbeit ist es, einen weiteren Beitrag zur erwiesenen Effektivität und Aussagen über die Verträglichkeit anhand von verschiedenen Parametern aus Hauttestungen und Laboruntersuchungen zu leisten.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 86 Patienten, die gegen das Gift von Wespen (n=73) oder Bienen (n=19) oder beides (n=6) allergisch waren, untersucht. Die Geschlechtsverteilung in unserer Arbeit war relativ gleich verteilt, mit einem leichten Überwiegen des weiblichen Geschlechtes (Frauen n=48 und Männer n=38). Dies unterscheidet sich von Ergebnissen anderer Arbeiten und Studien, in denen der prozentuale Anteil von Männern stets höher war. [Stoevesandt, J. *et al.*, 2012; Ruëff *et al.*, 2009; Schäfer T., 2009; Roesch *et al.*, 2007; Clark *et al.*, 2005]. Das Alter unserer Patienten betrug bei den Frauen durchschnittlich 47,9 Jahre und bei den Männern 41,39 Jahre und zeigt somit eine Normalverteilung. Im Vergleich mit anderen Studien ist aber insgesamt ein etwas höheres Durchschnittsalter bei beiden Geschlechtern festzustellen. [Ruëff *et al.*, 2009, Schäfer T., 2009, Roesch *et al.*, 2007, Clark *et al.*, 2005]

Wie bereits in verschiedenen Studien nachgewiesen worden ist, sind insbesondere das Alter und das Geschlecht neben anderen Risikofaktoren potentiell relevante Risikofaktoren für systemische Reaktionen mit und ohne letalen Ausgang. So zeigten oftmals Männer mit hohem bzw. höherem Alter schwerwiegende Verläufe nach Insektenstichen. [Stoevesandt, J. *et al.*, 2012; Ruëff *et al.*, 2009; Przybilla *et al.*, 2011; Schäfer, T., 2009]

Diskussion

Anamnestisch konnten alle Patienten das Allergie auslösende Insekt angeben. Dabei gaben 60 Patienten Wespen, 7 Patienten Hornissen und 13 Patienten Bienen als auslösendes Insekt an. 6 Patienten gaben an von beiden Insektenarten gestochen worden zu sein. Niemand wurde von einer Hummel gestochen. Dieses Ergebnis spiegelt auch die Datenlage anderer Studien und Arbeiten wider. [Worm und Hompes; 2012, Przybilla *et al.*, 2011, Ruëff *et al.*, 2009, Schäfer T., 2009; Roesch *et al.*, 2007] Eine mögliche Ursache für das Überwiegen von Wespenstichen und somit Wespengiftallergien mag darin liegen, dass die besonders bei uns vorkommenden *Vespula* spezie (*V. vulgaris* und *germanica*) zu besonders aggressivem und angriffsmotiviertem Verhalten neigen, während Bienen und andere Wespenarten eher zu Fluchtverhalten tendieren und nahezu nur bei mechanischer Reizung angreifen. [Golden *et al.*, 2011; Mauss, 2003] Anders sieht dies jedoch bei Kindern aus, dort ist der häufigste Auslöser für allergische Reaktionen die Biene. Die Ursache hierfür wird, neben dem bereits erwähnten Insektenverhalten, im „altersabhängigen Freizeitverhalten“ gesucht [Worm, 2013].

Es muss stets beachtet werden, dass die anamnestische Angabe zum stechenden Insekt fehlerhaft sein kann. Ursache hierfür können Unwissenheit oder der im Stichmoment vorherrschende Stress und die damit einhergehende Fehldeutung des Insektes sein. [Przybilla *et al.*, 2011] Eine korrekte Anamnese zum auslösenden Insekt ist aber durchaus von Bedeutung, da die *in-vitro* Untersuchung mit konventionellen Insektengiftextrakten oftmals Kreuzreaktivitäten und/oder Doppelsensibilisierungen nachweist. Neben der korrekten anamnestischen Angabe des auslösenden Insekts gibt es jedoch heute die Möglichkeit einer „Allergenkomponenten-basierten Diagnostik“ [Neis *et al.*, 2011]. Danach kann man die Testungen mit rekombinant hergestellten Proteinen der jeweiligen Gifte durchführen und eine Unterscheidung von echter Doppelsensibilisierung und Kreuzreaktionen erwirken. [Przybilla und Ruëff, 2012; Przybilla *et al.*, 2011; Neis *et al.*, 2011]

Die Diagnose des tatsächlich allergieauslösenden Insektes ist von Bedeutung, um auf ggf. auftretende Nebenwirkungen während der Therapie vorbereitet zu sein. So zeigten während einer SIT sowohl Bienengiftallergiker als auch Wespengiftallergiker mit erhöhter basalen Serumtryptase besonders starke Nebenwirkungen auf [Ruëff *et al.*, 2011]. Die „Allergenkomponenten-basierte Diagnostik“ ermöglicht die gezielte und korrekte Diagnosestellung und kann dadurch die Wahrscheinlichkeit einer unerwarteten Nebenwirkung während der SIT minimieren. [Neis *et al.*, 2011]

Diskussion

Analog zu den gängigen Schweregradeinteilungen erfolgte in dieser Arbeit die Einteilung der Anaphylaxiegrade nach Ring und Messmer in vier Grade. Keiner der Patienten hatte mit Schweregrad IV reagiert. Zwischen den anderen Schweregraden zeigte sich folgende Verteilung: 22 Patienten (26,5%) hatten mit Grad I, 29 (34,9%) mit Grad II und 32 (38,6%) mit Grad III reagiert. Es ist also eine relative Gleichverteilung über die verschiedenen Schweregrade I bis III festzustellen. Im Vergleich dazu zeigen andere Arbeiten oftmals ein Überwiegen des Schweregrads II bzw. III [Ruëff *et al.*, 2009; Schäfer, 2009; Roesch *et al.*, 2007]. Den meisten Studien gemeinsam ist das seltene Vorkommen von Anaphylaxiegrad IV.

Bis heute gibt es immer noch keine allgemeingültige internationale Schweregradeinteilung der allergischen Reaktionen [Stoevesandt J. *et al.*, 2012; Ring *et al.*, 2010; Bilo und Bonifazi, 2008]. Die international am häufigsten angewandten und modifizierten Klassifikationen sind die nach Müller und Mosbech sowie nach Ring und Messmer [Bilo und Bonifazi, 2008]. Die Unterschiede der verschieden vorherrschenden Klassifikationen erschweren den Vergleich von Studienergebnissen. Murano *et al.*, Sampson HA *et al.*, Brown *et al.*, verzichten beispielsweise gänzlich auf einen Schweregrad IV. [Worm, 2010] Müller und Mosbech unterscheiden sich in ihrer Klassifikation von der von Ring und Messmer, da dort Dyspnoe zum Schweregrad III gehört, während Ring und Messmer bereits Luftnot dem Schweregrad II zurechnen [Ring und Messmer, 1977; Müller HL, 1968]. Ein weiterer wichtiger Aspekt, der die Beurteilung der Schweregrade der anaphylaktischen Reaktionen erheblich beeinflusst, ist die Art der Datenerfassung. So kann es einen deutlichen Unterschied machen, ob die Daten aus Notfallambulanzen, von Allergiespezialisten oder von Krankenkassendatensätzen stammen [Worm, 2010]. Wichtig ist auch, wer die Einteilung initial vornimmt bzw. worauf sie basiert. Die Einteilung kann verfälscht sein, wenn die Klassifikation auf Eigen- oder Fremdanamnese beruht oder durch nicht ausreichend qualifiziertes Personal vorgenommen wird. Die Anaphylaxiegrad-Einteilung dieser Arbeit wurde von geschultem Fachpersonal der Allergologieambulanz durchgeführt. Diese Situation ist wünschenswert, jedoch liegt auch hier ein Fehlerpotential vor, da die Einteilung des Schweregrades auf den Schilderungen der Patienten basiert und nur in wenigen Fällen eine absolut korrekte Wiedergabe der Situation darstellt.

Zusammenfassend bleibt die Vergleichbarkeit vorliegender Daten wegen der beschriebenen Gründe teils schwierig oder sogar potentiell fehlerhaft. Wünschenswert ist eine international geltende und einheitliche Klassifikation der Symptome, um nicht zuletzt eine bessere Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zu ermöglichen.

Diskussion

Bedeutende Risikofaktoren für eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion, hervorgerufen durch einen Insektenstich, sind das Vorhandensein einer Mastozytose bzw. erhöhte basale Serumtryptase-Werte (bST-Werte) sowie das Alter und Geschlecht. [Worm, 2013; Stoevesandt *et al.*, 2012; Ruëff *et al.*, 2009] Das männliche Geschlecht stellt unabhängig vom Alter ein erhöhtes Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen nach Insektenstich dar. [Worm, 2013; Ruëff *et al.*, 2009] In der vorliegenden Studie konnte zwar kein signifikantes Ergebnis für eine Korrelation zwischen erhöhten Serumtryptase-Werten und hohem Anaphylaxiegrad gefunden werden, jedoch zeigte sich ein gemeinsamer Anstieg von Anaphylaxiegrad und Mastzelltryptasewert. Fehlen von Urtikaria oder eines Angioödems während einer anaphylaktischen Reaktion, das (kurze) Zeitintervall bis zum Auftreten von Symptomen sowie bereits stattgehabte Stichreaktionen in der Vergangenheit scheinen zudem auch eine bedeutende Rolle für besonders schwere anaphylaktische Reaktion zu spielen. [Stoevesandt *et al.*, 2012] Weitere Merkmale, wie Zeitintervall und Urtikariaausprägung, wurden in der vorliegenden Studie nicht erfasst und konnten somit nicht überprüft werden.

Unterschiedliche Ergebnisse finden sich in Bezug auf das allergieauslösende Insekt. In der Übersichtsarbeit von Worm wird die Wespe bei Erwachsenen und die Honigbiene bei Kindern als häufigster Auslöser gesehen. [Worm, 2013] Dieses Ergebnis findet sich in vielen verschiedenen Studien und wird durch die vorliegende Arbeit untermauert. [Przybilla *et al.*, 2011; Worm und Hompes, 2012] Die Frage, welches Insekt jedoch potentiell die schwersten Reaktionen auslöst, konnte allerdings bis lang nicht abschließend geklärt werden. Für schwere allergische Reaktionen machten Bilo und Bonifazi primär die Honigbiene verantwortlich, jedoch verwiesen sie auch auf regionale Unterschiede. Sie zeigten auf, dass in der mediterranen Region ein dreifach höheres Risiko für lebensbedrohliche allergische Reaktionen durch Hornissen besteht, während in Amerika schwerwiegende Reaktionen überwiegend durch *Vespula* spezie (*V. maculifrons* und *V. germanica*) ausgelöst werden. [Bilo und Bonifazi, 2009] In unserer Arbeit konnte kein spezifischer Zusammenhang zwischen auslösendem Insekt und dem Schweregrad der Reaktion gefunden werden.

Interessant hinsichtlich des Anaphylaxiegrades ist sicherlich, ob das auslösende Insekt einen prädiktiven Charakter für den Erfolg oder Misserfolg und die Verträglichkeit der SIT haben könnte. Um dies messbar zu machen, wurden die während der SIT gemessenen Nebenwirkungen analog zu den Anaphylaxiegraden klassifiziert. Es zeigte sich ein Trend zu stärkeren Nebenwirkungen bei initial hohen Anaphylaxiegraden. Mathematisch konnte das jedoch nicht bestätigt werden, da sich keine statistisch signifikante Korrelation zeigte. Dies

Diskussion

mag wenigstens teilweise an der relativ kleinen Stichprobengröße liegen. Auch in anderen Arbeiten konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen hohen Anaphylaxiegraden vor Behandlung mit den Graden der Nebenwirkungen während der SIT gezeigt werden [Ruëff *et al.*, 2010; Ruëff und Przybilla, 2008; Mosbech *et al.*, 2000]. Was die Effektivität der Therapie, also die Wirksamkeit der Therapie nach Abschluss derselben angeht, kann die vorliegende Studie keinen Beitrag leisten. Messbar wäre dies z.B. anhand von nicht gut vertragenen Feldstichen oder Stichprovokationen. Die vorliegende Arbeit kann diesbezüglich keine Aussage machen, da die Zahl der Feldstiche sehr klein war und keine Stichprovokationen durchgeführt wurden.

Da Nebenwirkungen der sinnvollste Parameter zur Beurteilung der Verträglichkeit während einer SIT sind, haben wir Alter, Geschlecht, auslösendes Insekt und den bereits diskutierten Anaphylaxiegrad in Bezug zu den Nebenwirkungen während der Therapie gestellt. Wir haben die Nebenwirkungen in unserer Arbeit gemäß der Einteilung von Ring und Messmer klassifiziert. In den meisten gängigen Leitlinien, besonders im deutschsprachigen und europäischen Raum wird die Klassifikation der Nebenwirkungen vor allem in zwei Kategorien (lokale und systemische Reaktionen) vorgenommen. [Przybilla *et al.*, 2011; Przybilla und Ruëff, 2010; Kleine-Tebbe *et al.*, 2009; Bonifazi *et al.*, 2005]. Im Jahr 2009 wurde eine einheitliche Klassifikation durch eine internationale Arbeitsgruppe vorgenommen. Ergebnis dieser Zusammenkunft ist eine Schweregradklassifikation der Nebenwirkungen einer spezifischen, subkutanen Immuntherapie (SCIT) über 5 Grade. Die verschiedenen Schweregrade basieren auf der Organbeteiligung und der Schweregradausprägung. Diese einheitliche Klassifikation dient nicht nur dem verbesserten Management einer Notfalltherapie, sondern auch dem Vergleich von Studiendaten [Cox *et al.*, 2010].

In der vorliegenden Arbeit verweigerte die Mehrheit der Patienten die Therapie ohne Nebenwirkungen. Nur ein Patient zeigte Nebenwirkungen entsprechend Grad III mit Bewusstlosigkeit und nur 4 Patienten zeigten Nebenwirkungen entsprechend Grad II mit Dyspnoe. Übersichtsarbeiten, in denen verschiedene Studien mit unterschiedlichsten Protokollen verglichen wurden, spiegeln dieses Ergebnis im Wesentlichen wider und zeigen auf, dass die Hyposensibilisierungstherapie überwiegend ohne schwere Nebenwirkungen verläuft. [Przybilla und Ruëff, 2010; Ruëff und Przybilla, 2008] Schwere Nebenwirkungen während einer SIT traten in einer prospektiven Studie von Ruëff *et al.* in 8,4 % der Fälle auf. [Ruëff *et al.*, 2010] Unter schweren Reaktionen werden in der Arbeit von Ruëff *et al.* Reaktionen verstanden, die einer notfallmäßigen Versorgung bedurften. In einer prospektiven

Diskussion

Studie von Treudler *et al.* fanden sich bei 30% der Patienten systemische Nebenwirkungen mit jedoch leichtem Schweregrad, die stationär gut beherrschbar gewesen waren. [Treudler *et al.*, 1997] Diese Studien sind jedoch nicht direkt miteinander vergleichbar, da sie nicht auf einer einheitlichen Klassifizierung der Nebenwirkungen basieren. Insgesamt lässt sich in der Literatur jedoch feststellen, dass die SIT eine nebenwirkungsarme Therapie ist. [Przybilla und Ruëff, 2010; Ruëff *et al.*, 2010; Kleine-Tebbe *et al.*, 2009; Ruëff und Przybilla, 2008; Mosbech *et al.*, 2000; Treudler *et al.*, 1997]. Nebenwirkungen treten grundsätzlich vermehrt in der Einleitungsphase mit einer Häufigkeit von 2,1% bis 50% und einem eher milden Ausprägungsgrad auf. [Przybilla und Ruëff, 2010; Ruëff und Przybilla, 2008] Dies deckt sich mit Beobachtungen im Rahmen unserer Arbeit.

Trotz der insgesamt guten Verträglichkeit der SIT ist es wichtig zu beachten, dass es potentielle Risikofaktoren gibt, unter denen es zu Nebenwirkungen kommen kann.

Während Mosbech und Müller besonders das weibliche Geschlecht, die Bienengift-SIT und Schnellhyposensibilisierungsschemata als Risikofaktoren für systemische Nebenwirkungen sehen, ist es nach Ruëff und Przybilla die Steigerungsphase im Gegensatz zur Erhaltungsphase, die Therapie mit Bienengift und eine Mastozytose-Erkrankung. [Mosbech und Müller, 2000; Ruëff und Przybilla, 2008] Ruëff *et al.* stellen in ihrer Arbeit heraus, dass Patienten besonders bei erhöhten basalen Serumtryptasewerten in Kombination mit einer Wespen-SIT, bei Mastozytose und bei einer Bienengift-SIT ein erhöhtes Risiko für systemische Nebenwirkungen haben [Ruëff *et al.*, 2010]. Besonders die Kombination aus erhöhten basalen Serumtryptasewerten (nicht zwingend über der 95. Perzentile) und einer Wespen-SIT scheint eine bisher nicht häufig publizierte Beobachtung zu sein. [Przybilla und Ruëff, 2010] Auch zeigen frühere Arbeiten die Gefahr und das Risiko von erhöhten basalen Serumtryptasewerten und/oder einer Mastozytose auf, jedoch wird das nicht explizit im Zusammenhang mit einer Wespengift-SIT gesehen. Unsere Studie kann diese gängigen Risikofaktoren für potentielle Nebenwirkungen während einer SIT nicht bestätigen. Es zeigte sich keine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und dem auslösendem Insekt. Ferner konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Alter und Geschlecht sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen während der SIT beobachtet werden. Es ist anzunehmen, dass dieses Ergebnis darauf beruht, dass neben dem Aspekt der ohnehin nebenwirkungsarmen SIT unser Patientenkollektiv im Vergleich mit vielen anderen Studien sehr klein war.

Diskussion

Ein weiterer zu diskutierender Aspekt in diesem Kontext sind Angaben zu Therapiedauer, Verträglichkeit und Erfolgskontrolle der SIT mit Insektengift wie sie in der gültigen Leitlinie „Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen von Kleine-Tebbe *et al.* aus 2009 vermerkt sind. Dort wird lediglich auf die Gefahr von häufigen Nebenwirkungen bei einer SIT mit Bienengift im Vergleich zu einer Wespengift-SIT hingewiesen. Kritisch daran ist vor allem der Bezug auf Quellen von 1987 und 1979, da 2009 bereits ein deutlich erweiterter Kenntnisstand bezüglich der Risiken für Nebenwirkungen während einer SIT vorherrschte. Es wird zwar darauf hingewiesen, dass es sich dabei um eine „Meinung ohne explizite kritische Bewertung,...“ handelt, jedoch ist dieser Abschnitt zu unspezifisch und zu wenig detailliert in Anbetracht der Tatsache, dass das Risiko für schwere Nebenwirkungen während einer SIT zwar gering ist, mitunter dennoch lebensbedrohliche Komplikationen auftreten können. In einer Publikation von Müller *et al.* beispielsweise wird über einen Todesfall während der Einleitungsphase einer Wespengift-SIT berichtet. Die Ursache für das Todesereignis wird vom Autor jedoch weniger in der anaphylaktischen Reaktion als viel mehr im Sistieren der β -Blocker-Therapie gesehen. [Müller *et al.*, 2003] Die Autoren forderten daher, dass eine Leitlinie darauf verweisen sollte, dass eine β -Blocker-Therapie, je nach Schweregrad der kardiovaskulären Vorerkrankung, sistiert werden sollte. Bereits 2005 führten Müller und Haeberli eine Studie durch, in der sie die Auswirkungen von β -Blockern auf die spezifische Immuntherapie untersuchten und feststellten, dass die β -Blocker-Einnahme bei schwerstkranken Patienten mit bedeutenden kardiovaskulären Problemen fortgeführt werden sollte. [Pryzbilla *et al.*, 2011; Müller und Haeberli, 2005] Keiner der in dieser Arbeit untersuchten Patienten nahm β -Blocker oder ACE-Hemmer ein; eine derartige Therapie war im Vorfeld stets aus andere Substanzen umgesetzt worden.

Genau wie in der Literatur beschrieben, konnte durch die vorliegende Studie gezeigt werden, dass die Hyposensibilisierungstherapie eine nebenwirkungsarme Therapie darstellt. Auf potentielle Risikofaktoren, insbesondere das Vorliegen einer Mastzellerkrankung, sollte dennoch geachtet werden. Die Einnahme bzw. das Absetzen von β -Blockern ist kontextsensitiv zu entscheiden.

Bei Insektengiftallergikern mit gleichzeitiger Mastzellerkrankung kann es durch ein Stichereignis zu besonders schweren anaphylaktischen Verläufen kommen [Pryzbilla *et al.*, 2011; Niedoszytko *et al.*, 2009; Ruëff *et al.*, 2006; Haeberli *et al.*, 2003]. Eine Mastzellerkrankung geht entweder mit erhöhten basalen Serumtryptasewerten oder einer

Diskussion

Mastozytose einher, erhöhte basale Serumtryptasewerte sind aber nicht beweisend für das Vorliegen einer Mastozytose [Pryzbilla *et al.*, 2007].

In unserer Studie waren bei 73 Patienten Angaben zur Höhe der Basalkonzentration der Mastzelltryptase im Blut vorhanden. Der Durchschnittswert lag bei 4,6 µg/l. Nur zwei Patienten (2,7%) überschritten den Wert der 95. Perzentile von 11,4 µg/l (mit 12,5 µg/l und 15,1 µg/l). Wir konnten in unserer Studie keine signifikanten Korrelationen zwischen der Höhe der Mastzelltryptase-Werte und dem Alter, Geschlecht und dem allergieauslösenden Insekt aufzeigen. Auch Kucharewicz *et al.* konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der basalen Serumtryptasewerte und dem Geschlecht finden, jedoch einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Mastzelltryptase-Werten und dem Alter feststellen [Kucharewicz *et al.*, 2007]. Auch andere Studien bestätigen, dass besonders ältere Patienten mit gleichzeitiger Mastzellerkrankung ein hohes Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen nach einem Stichereignis zeigen [Stoevesandt *et al.*, 2012; Bilo und Bonifazi, 2009; Müller und Haeberli, 2009; Ruëff *et al.*, 2009; Brockow *et al.*, 2008; Kucharewicz *et al.*, 2007].

Erstaunlich ist, dass keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Anaphylaxiegrade und den basalen Serumtryptase-Werten festzustellen ist. In Graphik 6-24 ist jedoch ein gemeinsamer Anstieg von Mastzelltryptasewert und dem Anaphylaxiegrad erkennbar, was einen Zusammenhang von hohen Mastzelltryptase-Werten und Anaphylaxiegrad vermuten lässt. Statistisch gesehen konnte jedoch keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden, was wiederum an der kleinen Größe der Stichprobe liegen könnte. Ebenso gibt es, ähnlich wie für die Anaphylaxiegrade, keinen statistischen signifikanten Zusammenhang zwischen den Nebenwirkungen unter einer SIT und den Mastzelltryptase-Werten. Auffällig ist aber, dass bei niedrigen Nebenwirkungen besonders hohe Mastzelltryptase-Werte gemessen wurden. Dennoch ergab unsere statistische Berechnung keine signifikante Korrelation zwischen Nebenwirkungen und Mastzelltryptase-Werten. In anderen Studien jedoch wurde durchaus ein signifikanter Einfluss der Mastzellerkrankung (erhöhte basalen Serumtryptase-Werte und/oder Mastozytose) auf die Entwicklung von Nebenwirkungen während einer SIT nachgewiesen [Przybilla und Ruëff, 2011; Ruëff *et al.*, 2010; Haeberli *et al.*, 2003; Mosbech und Müller, 2003].

Die Analyse der Ergebnisse der Intracutantestung erfolgte getrennt nach Bienen- und Wespengiftallergikern. Zu Beginn der Therapie ergab sich bei 54 wespengiftallergischen

Diskussion

Patienten ein positiver Intracutan-Test und bei neun Patienten ein negativer. Bei den Bienengiftallergikern zeigte sich eine ähnliche Verteilung zu Beginn der Therapie mit 14 positiven und 3 negativen Intracutan-Testergebnissen. Diese Beobachtung ist nicht ungewöhnlich, da es bei vielen Patienten eine positive Anamnese mit Anaphylaxie auf Insektenstiche gibt, jedoch kein positives Hauttestergebnis. Bilo spricht von 10-20% negativen Testergebnissen (Hauttest und/oder spez. IgE) bei Patienten, die nach einem Insektenstich mit einer anaphylaktischen Reaktion reagierten und die einer medikamentösen Therapie bedurften [Bilo *et al.*, 2010]. Auch in anderen Studien wurden negative Intracutan-Testergebnisse trotz positiver, klinischer Anamnese beobachtet [Golden *et al.*, 2003, Golden *et al.*, 2001]. Golden *et al.* führten 2001 eine prospektive Studie durch, in der sie die Bedeutung des negativen Intracutan-Tests trotz positiver Anamnese untersuchten [Golden *et al.*, 2001]. Sie führten bereits 1976 eine Studie durch, in der ebenfalls negative Hauttests trotz systemischer Reaktion auf einen Insektenstich auftraten. Damals schlossen sie dieses Patientenkollektiv aus, da sie annahmen, dass für diese Patienten bei erneutem Stichereignis keine Gefahr ausginge. Nach der späteren Erkenntnis, dass schwere anaphylaktische Reaktionen bei erneutem Stichereignis trotz negativem Hauttest durchaus auftreten können, führten sie 2001 eine weitere Studie durch, in der sie besonderes Augenmerk auf die negativ getesteten Patienten legten. 99 von 307 Patienten hatten einen negativen Hauttest trotz positiver Anamnese. Stichprovokation und Wiederholung der Intracutan-Testung erbrachten den Nachweis, dass bis zu 22% der negativ getesteten Patienten bei erneutem Stich mit einer systemischen Reaktion reagierten. [Golden *et al.*, 2001] Auch Bilo *et al.* weisen in ihrer Studie nach, dass bis zu 22% der Patienten mit negativem Hauttest eine systemische Reaktion bei erneutem Stichereignis entwickeln [Bilo *et al.*, 2005]. Die Möglichkeit des Ausbleibens einer positiven Reaktion im Hauttest trotz eindeutiger Anamnese dokumentiert auch die Leitlinie der DGAKI „Hauttest zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen“ [Ruëff *et al.*, 2010]. Dennoch stellt der Hauttest ein wichtiges diagnostisches Mittel mit einer Sensitivität (pos. Hauttest und pos. Anamnese) von etwa 65% bis 85% dar [Golden *et al.*, 2007, Bonifazi *et al.*, 2005]. In den deutschen Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass die Testergebnisse (Hauttest u.o./*in-vitro*-Test) u.U. keine eindeutige Diagnose ermöglichen und dass das therapeutische Vorgehen individuell vom behandelnden Spezialisten festzulegen ist und gegebenenfalls weiterführende Tests durchzuführen sind. Gründe für negative Haut- und Labortests sind u.U. spezielle Sensibilisierungsprofile, bei denen der Patient nur gegen Minorallergene aus Insektengift allergisch ist, diese jedoch weder in Testextrakten noch in Therapeutika in adäquater Menge vorhanden sind. [Michel *et al.*, 2012] In jedem Fall sollte

eine SIT bei schwerer Allgemeinreaktion (Grad III/IV) erfolgen. [Przybilla *et al.*, 2011, Kleine-Tebbe *et al.*, 2009]

In unserer Arbeit konnten wir keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Anaphylaxiegrad und den Intracutan-Testergebnissen zu Beginn der Therapie ermitteln. Auch Golden stellt heraus, dass die Sensibilität im Hauttest nicht mit dem vorausgegangenen Anaphylaxiegrad verlässlich korreliert. Die Anamnese nimmt in diesen Fällen die entscheidende Rolle ein. [Golden, 2007]

Der durchschnittliche Wert des Gesamt-IgE in unserer Studie betrug 180,42 kU/l. Getrennt nach Wespen- und Bienengiftallergikern lag der Mittelwert bei den Wespengiftallergikern bei 188,95 kU/l und bei den Bienengiftallergikern bei 161,02 kU/l. Somit lag der Durchschnitts-Gesamt-IgE Wert über dem Grenzwert von 100 kU/l und kann somit hinweisend sein für z.B. eine atopische Diathese. Eine Atopie-Diagnostik wurde in unserem Patientenkollektiv jedoch nicht durchgeführt, somit können dahingehend keine weiteren Aussagen getroffen werden. Erhöhte Gesamt-IgE-Werte können außer im Rahmen einer Atopie auch im Rahmen von anderen Erkrankungen, die nicht Gegenstand dieser Studie sind, auftreten. Im Rahmen von Insektengiftallergien werden auch häufig normwertige Gesamt-IgE-Werte gefunden. [Bauer *et al.*, 2000] Von besonderem Interesse ist der Einfluss des Gesamt-IgE-Wertes auf den Schweregrad einer Stichreaktion, diesbezüglich sind jedoch nicht viele Arbeiten veröffentlicht worden. Sturm *et al.* untersuchten erstmals den Einfluss des Gesamt-IgEs auf den Schweregrad einer Stichreaktion bei Hymenoptereingiftallergie und zeigten auf, dass sich bei Patienten mit milden Reaktionen auf einen Insektenstich hohe Gesamt-IgE-Werte messen ließen und umgekehrt [Sturm *et al.*, 2007]. Auch unsere Studie lässt ähnliche Rückschlüsse zu. Die statistische Auswertung ergab, dass es einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen Anaphylaxiegrad und den Gesamt-IgE-Werten vor Therapiebeginn gab, also ein besonders hoher Anaphylaxiegrad bei gleichzeitig niedrigen Gesamt-IgE-Werten und umgekehrt auftrat. In einer Studie von Blum *et al.* konnte diese Beobachtung nur bedingt bestätigt werden. Die statistisch signifikant niedrigsten Gesamt-IgE-Werte trat bei Anaphylaxiegrad IV auf, während die höchsten Gesamt-IgE-Werte in Grad III auftraten. Die Ursache für den hohen Gesamt-IgE-Mittelwert in AG III sehen die Autoren darin begründet, dass Patienten mit Atopie, die in der Regel erhöhte Gesamt-IgE-Werte aufzeigen, nach einem Insektenstich vor allem unter respiratorischen Symptomen leiden, welche in der Klassifikation nach Müller und Mosbech ab AG III beobachtet werden. [Blum *et al.*, 2011] Die maßgeblichen Unterschiede beider Arbeiten bestand darin, dass Blum *et al.* u.a. das Alter

Diskussion

sowie die basale Serumtryptase-Werte als beeinflussende Faktoren involvierten, während Sturm *et al.* Patienten mit diesen Einflussfaktoren von vorneherein ausschlossen. Blum *et al.* betonen in ihrer Studie abschließend, dass es einen Zusammenhang zwischen niedrigen Gesamt-IgE Werten und dem Anaphylaxiegrad IV gibt, was wiederum in engem Zusammenhang mit dem höheren Alter und höheren bST-Werten zu sehen ist. [Blum *et al.*, 2011, Sturm *et al.*, 2007]

Ein weiterer Unterschied sind die verschiedenen Schweregradklassifikationen (AG) in beiden Studien. So wählten Blum *et al.* die Schweregradeinteilung nach Müller und Mosbech (Dyspnoe tritt erst ab Klasse III auf) und Sturm *et al.* die Schweregradeinteilung nach Ring und Messmer (Dyspnoe ab SG-Kl. II). [Blum *et al.*, 2011, Sturm *et al.*, 2007] Trotz der Unterschiede beider Studien konnte insgesamt gezeigt werden, dass niedrige Gesamt-IgE-Werte vor allem bei höheren Anaphylaxiegraden auftreten und hohe Gesamt-IgE-Werte bei milden bis gar keinen Reaktionen nachweisbar sind. Eine weitere Studie konnte diesen Zusammenhang ebenfalls bestätigen und sogar darüber hinaus erhöhte Gesamt-IgE-Werte bei asymptomatischen Patienten nachweisen. Es konnte zusätzlich noch eine Korrelation zwischen spez. IgE und Gesamt-IgE gezeigt werden. [Sturm *et al.*, 2009]

Zusammengefasst wird jedoch in allen drei Studien ein ähnliches Verhalten von spez. IgE in Korrelation mit dem Gesamt-IgE festgestellt. [Blum *et al.*, 2011, Sturm *et al.*, 2009] Dies deckt sich auch mit unseren Beobachtungen.

Abschließend bleibt natürlich die Frage, warum Patienten mit niedrigem Gesamt-IgE verstärkte allergische Reaktionen zeigen. Die Ursache hierfür ist noch nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Untersuchung. In jedem Fall könnte das Wissen darüber neue Ansätze für die Verlaufs- bzw. Erfolgskontrolle liefern.

Von den insgesamt 86 therapierten Patienten lagen zu Beginn der Therapie für 66 Wespengiftallergiker die Werte der spezifischen IgE-Antikörper sowohl in CAP-Klassen als auch in kU/l vor. Vor Beginn der Hyposensibilisierungstherapie lag die Höhe der spezifischen IgE-Antikörper gegenüber Wespengift meist in Höhe von CAP-Klasse 2 und 3. CAP-Klasse 1 fehlt zu Beginn der SIT bei den Patienten, die gegen das Gift von Wespen allergisch waren ganz. Für alle 19 Patienten, die gegen das Gift von Bienen allergisch waren, waren die Werte gemessen in CAP-Klassen und kU/l bekannt. Bei den Patienten, die gegen das Gift von Bienen allergisch waren, zeigten sich vor allem Antikörper analog CAP-Klasse 3 und 4. In einer Arbeit von Müller *et al.* zeigte sich eine nahezu identische Verteilung der spez. IgE-

Diskussion

Werte über die verschiedenen CAP-Klassen. Die Patienten, die gegen das Gift von Wespen allergisch waren, hatten zu Beginn der Therapie vor allem Antikörper analog CAP-Klasse 2 und 3 und die gegen Bienengift allergischen Patienten hatten vor allem Antikörper entsprechend CAP-Klasse 3 und 4. [Müller *et al.*, 2009]

Analog zu den Gesamt-IgE-Werten wurde in dieser Arbeit auch die Korrelation zwischen den spez. IgE-Antikörpern und dem Anaphylaxiegrad (AG) bestimmt. Ähnlich wie bei den Gesamt-IgE Werten, zeigte sich für die Patienten die gegen das Gift von Bienen und Wespen allergisch waren, eine signifikant negative Korrelation von Anaphylaxiegrad und CAP-Klasse der spez. IgE-Ak. Das bedeutet auch hier, dass Patienten mit hohem Anaphylaxiegrad einen niedrigen Antikörpertiter hatten und umgekehrt. Das Ergebnis dieser, aber auch anderer Studien ist, dass die Höhe der Antikörper nicht die Stärke der Reaktion widerspiegelt und somit eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen CAP-Klassen alleine betrachtet irrelevant ist. [Schaub, 2009; Sturm *et al.*, 2009; Fricker *et al.*, 1997]

Zudem zeigt die vorliegende Studie, dass es eine signifikant positive Korrelation zwischen spez. IgE-Werten und den Gesamt-IgE-Werten gibt. Auch Sturm *et al.* konnten in zwei Studien eine positive Korrelation von Gesamt-IgE und spez. IgE zeigen. [Sturm *et al.*, 2009; Sturm *et al.*, 2007] Diese bereits bekannte Korrelation könnte u.a. darauf zurückzuführen sein, dass das spez. IgE gegenüber dem jeweiligen Insektengift einen wesentlichen Anteil des Gesamt-IgEs ausmacht. [Przybilla und Ruëff, 2000]

Ferner wurde in der vorliegenden Studie die Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spez. IgE auf den AG untersucht. Es zeigte sich auch hier erneut eine signifikant negative Korrelation des AG zu den spez. IgE- und Gesamt-IgE-Werten. Auch Blum *et al.* und Sturm *et al.* machten in ihren Studien diese Beobachtung. Jedoch konnten Blum *et al.* nur bedingt eine positive Korrelation von Gesamt- und spez. IgE ausmachen. In dieser Arbeit konnte hingegen gezeigt werden, dass sowohl Gesamt-IgE und spez. IgE für Bienen in AG IV erniedrigt waren, jedoch wurde keine zusätzliche Korrelationsanalyse von spez. und Gesamt-IgE durchgeführt. [Blum *et al.*, 2011] Sturm *et al.* konnte in zwei Arbeiten sowohl eine pos. Korrelation von spez. und Gesamt-IgE finden als auch zusätzlich eine negative Korrelation der beiden Parameter zum AG. [Sturm *et al.*, 2009; Sturm *et al.*, 2007] Auch hier bestätigt sich wieder die oben bereits erwähnte Schlussfolgerung, dass die Höhe der spez. IgE (und Gesamt-IgE) nicht mit der Stärke der vorangegangenen Stichreaktion korreliert. Es zeigen sich ganz im Gegenteil, eher niedrige AG bei hohen spez. und Gesamt-IgE-Werten. Blum *et*

Diskussion

al. sehen die Hauptursache für schwere anaphylaktische Reaktionen insbesondere im höheren Alter begründet. Gründe hierfür sind die Tatsachen, dass das Alter mit niedrigen Gesamt-IgE und erhöhten Tryptase-Serum-Werten einhergeht. Beide Faktoren, basale Serumtryptase und hohes Alter, sind für schwere anaphylaktische Reaktionen verantwortlich. [Blum *et al.*, 2011; Kucharewicz *et al.*, 2007]

Zusammenfassend muss also die Höhe der spez. IgE-Werte nicht zwangsläufig Ausdruck für den Sensibilisierungsgrad gegenüber einem bestimmten Insektengiftallergen sein. Neben hohen Gesamt-IgE-Titern könnten zudem *in-vitro*-Doppelsensibilisierungen Ursache für erhöhte, klinisch jedoch irrelevante, spez. IgE-Werte sein. Sowohl Blum *et al.* als auch Sturm *et al.* sehen eine mögliche Ursache für die erhöhten Gesamt-IgE bzw. spez. IgE-Titer darin potenziell begründet. [Blum *et al.*, 2011; Sturm *et al.*, 2009, Sturm *et al.*, 2007] Dabei ist es wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine echte Doppelsensibilisierung oder Kreuzreaktion gegenüber ähnlichen Allergenen in beiden Insektengiften oder anderen Ursprungs handelt. Hierbei spielen neben den Hyaluronidasen und Dipeptidylpeptidasen bestimmte Kohlenhydratdeterminanten, die sogenannten „CCDs“, zu denen auch die Meerrettichperoxidase gehört, eine bestimmte Rolle. [Ruëff *et al.*, 2010] Besonders Bienengift enthält erhöhte Mengen IgE-bindender CCDs, wie auch Blum *et al.* in ihrer Arbeit zeigen konnten. [Blum *et al.*, 2011] CCDs spielen klinisch gesehen eher eine untergeordnete Rolle und werden bisher nur sehr selten als klinisch relevant eingestuft. Dennoch stehen sie im Fokus des Interesses, da spez. IgE-Ak gegen CCD als „Störfaktor der *in-vitro*-Diagnostik“ von Bedeutung sein können. [Blum *et al.*, 2011, Neis *et al.*, 2011] Um hier unterscheiden zu können, ob ggf. eine Kreuzreaktion oder eine echte Doppelsensibilisierung vorliegt, gibt es mittlerweile die Möglichkeit der „rekombinanten basierten Allergendiagnostik“. [Neis *et al.*, 2011]

Bis heute gibt es keinen Labormarker, welcher eine zuverlässige Prognose bezüglich des Sensibilisierungsgrades einer Insektengiftallergie zulässt. [Ruëff *et al.*, 2010] Die Gesamt- und spez. IgE-Werte sind obligat für die Diagnosefindung und dienen dem Nachweis einer allergischen IgE-vermittelten Reaktion [Neis *et al.*, 2011]. Das Wissen über und die Diagnostik bezüglich echter Doppelsensibilisierungen und Kreuzreaktivitäten ist zudem hilfreich für die Bewertung der *in-vitro*-Testergebnisse. Dennoch erbringt die *in-vitro*-Diagnostik für sich alleine gestellt nach wie vor keine zuverlässigen Parameter zur Einstufung der klinischen Relevanz bzw. des Sensibilisierungsgrades einer Hymenopterengiftallergie.

Diskussion

Neben dem Ziel, Aussagen über die Verträglichkeit der Hyposensibilisierungstherapie bei Insektengiftallergie anhand von verschiedenen Parametern zu machen, war es darüber hinaus ein Ziel, Aussagen zur Effektivität der Therapie zu machen. Ein erfolgreicher Therapieabschluss sollte bei Patienten ohne besondere Risikofaktoren nach 3-5 Jahren erreicht sein. Die Hauttestung und Bestimmung der spez. IgEs unterstützen bei fehlender Reaktivität die Entscheidung zur Beendigung der SIT nach entsprechend langer Therapiedauer, jedoch werden ein negativer Hauttest und/oder spez. IgE-Ak nicht zwangsläufig am Ende der Therapie erreicht. Ebenso besteht ein gewisses Restrisiko für ein Auftreten erneuter systemischer Reaktionen durch ein erneutes Stichereignis, auch bei negativem Hauttest und negativierten spez. IgE-Werten. [Golden *et al.*, 2011; Przybilla *et al.*, 2011; Kleine-Tebbe *et al.*, 2010; Przybilla und Ruëff, 2010] Auch die hier vorliegende Studie untersuchte verschiedene Parameter nach Abschluss der SIT. Aufgrund der relativ hohen Anzahl an Therapieabbrüchen oder Arztwechseln der Patienten waren jedoch oft keine vollständigen Daten verfügbar.

Für 30 Patienten, die gegen das Gift von Wespen allergisch waren, fehlten Angaben zur Intracutantestung nach Abschluss der Hyposensibilisierung. 43 Testergebnisse waren jedoch nach Abschluss der Therapie vorhanden, nur ein Patient zeigte eine positive Hauttestung. Die restlichen 42 Patienten zeigten keine Reaktion bzw. ein negatives Testergebnis. Für 4 von insgesamt 19 gegen Bienengift allergischen Patienten konnten den Akten keine Information zur abschließenden Intracutantestung entnommen werden. Von den verbliebenen 15 Patienten zeigten zwei positive Reaktionen auf die zweite Testapplikation. Für die restlichen 13 Patienten fiel der Test negativ aus. Insgesamt ist damit für beide Patientengruppen eine deutliche Verbesserung der Intracutan-Testergebnisse zu verzeichnen. Die Hauttestreagibilität und die Höhe der spez. IgE Antikörper im Serum zeigen zu Beginn der Therapie in der Regel erhöhte Werte, im Laufe der SIT sollte jedoch eine Abnahme der Reagibilität stattfinden. Eine fehlende oder abnehmende Reaktivität beim Hauttest wird als „klinische“ Toleranzentwicklung gegenüber dem auslösenden Allergen gewertet. Diesen Verlauf von Hauttestreagibilität und auch spez. IgE-Ak-Abnahme beobachtet man jedoch nicht zwangsläufig. [Golden *et al.*, 2011; Przybilla *et al.*, 2011; Kleine-Tebbe *et al.*, 2010; Przybilla und Ruëff, 2010; Przybilla und Ruëff, 2008] Auch in der vorliegenden Studie zeigten insgesamt drei Patienten keinen negativen Hauttest bei Therapieabschluss. Wie bereits erwähnt, bedeutet ein positiver Nachweis zum Ende der SIT im Umkehrschluss aber nicht zwangsläufig ein erhöhtes Risiko für erneut auftretende systemische Reaktionen

Diskussion

hervorgerufen durch ein Stichereignis. [Golden *et al.*, 2010] Die gängigen Leitlinien weisen darauf hin, dass nach einer Therapiedauer von 3-5 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von 80-98% kein Risiko für eine erneute systemische Reaktion ausgelöst durch einen Insektenstich besteht. Das gilt auch für Patienten mit positivem Hauttest. [Golden *et al.*, 2011; Przybilla *et al.*, 2011; Kleine-Tebbe *et al.*, 2010]

Es bleibt dennoch ein Therapieziel, keine Reagibilität im Hauttest nach Therapieende nachzuweisen, um auch den gewünschten immunologischen Verlauf der SIT zu bestätigen. Jedoch konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass ein positiver Hauttest nicht zwangsläufig als Misserfolg der Therapie zu werten ist und umgekehrt ein minimales Risiko für erneute systemische Reaktion durch ein Stichereignis auch bei negativem Hauttest möglich ist. [Hafner *et al.*, 2008; Golden *et al.*, 2000; Golden *et al.*, 1998; Golden *et al.*, 1996] Zwar ist das Risiko für eine erneut auftretende systemische Reaktion nach Therapieende (3-5 Jahre) und für einen negativen Hauttest gering, eine Garantie für das Ausbleiben einer erneuten schwerwiegenden Stichreaktion bietet dieser Parameter jedoch nicht.

Für insgesamt 35 Patienten lagen Daten zu den Gesamt-IgE-Differenzwerten nach Beenden der Therapie vor. Patienten, die gegen das Gift von Wespen allergisch waren, zeigten nach Ende der Therapie eine Abnahme des Gesamt-IgE-Wertes. Anders verhielt es sich für die Gesamt IgE-Werte der Bienengiftallergiker. Hier konnte ein deutlicher Anstieg der Werte ermittelt werden. Jedoch war die Stichprobe der Patienten, die gegen das Gift von Bienen allergisch waren, sehr klein und somit von fragwürdig statistisch signifikantem Wert. Auch in der gängigen Literatur lassen sich keine vergleichbaren Ergebnisse, also ein Anstieg der Gesamt-IgE-Werte nach Therapieende, finden. Eine Korrelationsanalyse von Nebenwirkungen und der Höhe der Differenzwertergebnisse der Gesamt-IgE waren statistisch unabhängig. Jedoch konnte ein Trend zu höheren Nebenwirkungen bei niedrigem Gesamt-IgE-Wert beobachtet werden. Auch bei dem AG und Gesamt-IgE-Werten konnte eine Korrelation von niedrigem Gesamt IgE-Wert und erhöhten AG gezeigt werden. Für die Nebenwirkungen und Gesamt-IgE-Werte konnte in der Literatur keine entsprechenden Vergleiche gefunden werden. Es stellt sich die Frage, ob dieses Ergebnis nicht auf die sehr geringe Stichprobe dieser Studie zurückzuführen ist. Letztlich ist hier auch nur ein Trend zu beobachten gewesen.

Diskussion

Differenzwerte der spezifischen IgE-Antikörper (berechnet nach CAP-Klassen) am Ende der Therapie konnten für 55 Wespengiftallergiker und für 47 Bienengiftallergiker ermittelt werden. Es zeigte sich bei beiden Gruppen eine statistisch signifikante Verbesserung der CAP-Klassen am Ende der Therapie. Eine Abnahme der spez. IgE-Werte oder ein negativer Wert am Ende der Therapie war zu erwarten, da das den immunologischen Verlauf der spez. IgE-Werte im Rahmen der Therapie widerspiegelt. [Neis *et al.*, 2011; Ruëff und Przybilla, 2008; Golden *et al.*, 1998; Lerch und Müller, 1998] Die Verbesserung der spez. IgE-Werte am Ende der Therapie ist aber nicht obligat und kann auch ausbleiben. Auch in der vorliegenden Studie, trotz insgesamt statistisch signifikanter Verbesserung der CAP-Klassen, veränderte sich die CAP-Klasse bei insgesamt 39 Patienten nicht. Bei 7 Patienten kam es sogar zu einem Anstieg der spez. IgE gemessen in CAP-Klassen. Für 2 Patienten (Bienengiftallergiker) zeigte sich sogar eine Verschlechterung der CAP-Klassen um 3 Stufen. Ein Anstieg der spez. IgE-Werte unter SIT wurde in der Literatur bislang nicht beschrieben, unsere Beobachtung unterstreicht aber die weit verbreitete Annahme, dass der spez. IgE-Wert keinen verlässlich prädiktiven Charakter für den Erfolg der Therapie hat. [Golden *et al.*, 2011; Ruëff und Przybilla, 2008; Bonifazi *et al.*, 2005] Bei gleichzeitigem Vorliegen der Parameter „negativer Hauttest“ und „negativer spez. IgE-Wert“ ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer erneuten systemischen Stichreaktion nach Therapieende jedoch sehr unwahrscheinlich. [Bonifazi *et al.*, 2005]

Zusammenfassend ist eine Verbesserung der CAP-Klassen, die ein Absinken der spez. IgE anzeigt, zum Therapieende hin wahrscheinlich, aber nicht zwingend zu beobachten. Daher kann der spez. IgE-Wert allein keinen prädiktiven Parameter für den Erfolg einer Therapie darstellen. Die Abnahme der spez. IgE-Konzentration ist bei einer Therapiedauer von 3-5 Jahren wahrscheinlich, tritt jedoch, wie auch in der hier vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, nicht zwangsläufig ein. Die Entscheidung, ob die Therapie beendet werden kann, bedarf einer kontextabhängigen Flexibilität und sollte verschiedene Anhaltspunkte wie die Hauttest- und *in-vitro*-Ergebnisse in Relation zu einem z.B. stattgehabten Feldstich, der Dauer der Therapie sowie Nebenwirkungen während der Therapie mit einbeziehen.

17 Patienten erlitten während der Hyposensibilisierungstherapie einen Feldstich. Davon waren 14 Patienten allergisch gegen das Gift von Wespen und 3 Patienten gegen Bienengift. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einem stattgehabten Feldstich. Alle Patienten vertrugen den Feldstich ohne Komplikationen, es kam stets nur zu Lokalreaktionen, in einigen Fällen war direkt nach dem Stich jedoch das

Diskussion

Notfallset angewandt worden. Der Feldstich kann Aufschluss darüber geben wie der Patient auf eine erneute unkontrollierte Giftexposition reagiert. Ein nicht vertragener Feldstich ist wie eine nicht vertragene Stichprovokation zu werten. Ein vertragener Feldstich ist allerdings nicht genauso sicher wie eine Stichprovokation, denn es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich beispielsweise um einen sogenannten „Anflugstich“ ohne Giftinjektion, oder um eine Fehleinschätzung bezüglich des auslösenden Insektes handelt. Ebenso kann es sein, dass die subjektive Einschätzung der Stichreaktion nicht mit der objektiven Anaphylaxiegradeinteilung übereinstimmt. [Lang und Hawranek, 2006; Przybilla *et al.*, 2011] Das Ergebnis der vorliegenden Studie ist mit Ergebnissen anderer Studien, die auch über eine gute Verträglichkeit akzidenteller Stichereignisse im Rahmen der SIT berichteten, vergleichbar. [Baenkler *et al.*, 2005; Lang und Hawranek *et al.*, 2006; Kochuyt *et al.*, 1994; Müller *et al.*, 1991; Schubert *et al.*, 1983] Interessant sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien, die jedoch alle über eine gute Verträglichkeit der Feldstiche berichten und damit die Effektivität der SIT bestätigen. So führten zum Beispiel Baenkler *et al.* die Applikation der Erhaltungsdosis nur alle 6 Monate durch. Sie untersuchten dabei die Verträglichkeit von Feldstichen bei 176 Patienten für eine durchschnittliche Therapiedauer von 7,14 Jahren. Dabei kam es bei 162 Patienten zu einem erneuten Stichereignis, wovon nur ein Patient eine systemische Reaktion erlitt. Somit erwies sich auch eine nur halbjährliche Verabreichung der Erhaltungsdosis als sehr effektiv. Schubert *et al.* daneben verglichen Kinder mit Insektengiftallergie (nicht lebensbedrohliche Stichreaktionen und pos. Hauttest) mit und ohne eine SIT und deren Reaktionen auf Feldstiche während dieser Zeit. Auch hier zeigte sich eine deutliche Verträglichkeit der akzidentellen Stichereignisse und somit Effektivität der Therapie im Vergleich zu den nicht therapierten Kindern.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Hyposensibilisierungstherapie eine sehr effektive Therapie unabhängig vom Alter der Betroffenen darstellt. Gut vertragene Feldstiche und Stichprovokationen können das bestätigen. Dennoch kann ein vertragener Feldstich keine absolute Sicherheit für die Verträglichkeit eines zukünftigen Stichereignisses geben. Der Feldstich ist aus den genannten Gründen kein sicher verlässlicher und prädiktiver Parameter für zukünftig akzidentelle Stichereignisse. [Lang und Hawranek *et al.*, 2006]

Die hier vorliegende Studie zeigt ebenfalls, dass die SIT eine gut verträgliche und effektive Therapie bei Insektengiftallergie darstellt. Dennoch erweist sich keiner der untersuchten Parameter als sicherer Verlaufsparemeter bzw. hat keinen sicher prädiktiven Charakter für den Erfolg oder Misserfolg der Therapie. Insbesondere zeigt sich in der hier vorliegenden

Diskussion

aber auch in anderen Studien, dass die bisher angewendeten diagnostischen Tests, unter Verwendung herkömmlicher Testextrakte, ein Defizit, was die Spezifität der Tests angeht, aufzeigt. So werden oftmals Sensibilisierungen bei Patienten ohne Allgemeinreaktion diagnostiziert. Ebenso war bislang die Unterscheidung zwischen Doppelsensibilisierung oder Kreuzreaktion mit den herkömmlichen Testextrakten schwierig bis unmöglich. [Helbing und Müller, 2013]. Zukünftig sollte daher der Fokus auf der rekombinanten Allergendiagnostik liegen. Zum einen besteht die Möglichkeit durch rekombinant hergestellte Allergene, Kreuzreaktionen und Doppelsensibilisierungen von vorneherein zu detektieren und dadurch eine sichere Diagnose zu stellen. Dies könnte einen weiteren positiven Einfluss auf den Erfolg der Therapie haben. Zum anderen ergibt sich aus der rekombinanten basierten Allergendiagnostik die Möglichkeit, spezielle Sensibilisierungsprofile, bei denen der Patient beispielsweise nur gegen Minorallergene aus dem Insektengift allergisch ist, aufzudecken. Langfristiges Ziel sollte daher die routinemäßige Anwendung der rekombinanten basierten Allergendiagnostik sein. Neben einer korrekten, individuellen Diagnostik könnte sich somit zukünftig ggf. dann auch die Möglichkeit ergeben, patientenspezifische Therapieextrakte herzustellen. Dadurch könnte die Effektivität der SIT, durch Zugabe von speziesspezifischen Allergenen, zunehmend verbessert werden, da aktuelle Therapieextrakte oft noch unvollständig sind [Blank *et al.*, 2011].

8 Literaturverzeichnis

1. Baenkler, H. W., Meußner-Storm, S., Eger, G. (2005) Continuous immunotherapy for hymenoptera venom allergy using six month intervals. *Allergologia et immunopathologia*, 33(1), 7-14
2. Biedermann T, Ruëff F, Sander CA, Przybilla B. (1999) Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 146: 1110–2.
3. Bilo, B. M., Bonifazi, F. (2008). Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 8(4), 330-337.
4. Bilo, B. M., Bonifazi, F. (2009). The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clinical & Experimental Allergy*, 39(10), 1467-1476.
5. Bilo B.M. (2010) Diagnosis of insect venom allergy: skintest and venom-spezifc IgE. *The European Academy Allergy Monographs. Hymenoptera Venom Allergy*, 21-26
6. Bilo, B.M., Ruëff, F., Mosbech, H., Bonifazi, F., Oude-Elberink, J.N.G. & the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity (2005) Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 60,:1339-1349
7. Blank S, Seismann H, Michel Y, McIntyre M, Cifuentes L, Baren O, Grundwald T, Darsos U, Ring J, Bredehorst R, Ollert M, Spillner E (2011) Api m10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 66:1322-9
8. Blum, S., Gunzinger, A., Müller, U. R., Helbling, A. (2011). Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy*, 66(2), 222-228.
9. Bonifazi, F., Jutel, M., Biló, B. M., Birnbaum, J., Müller, U. (2005). Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*, 60(12), 1459-1470
10. Bousquet, J., Lockey, R., Malling, H. J. (1998). Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(4), 558-562.
11. Brockow, K., Jofer, C., Behrendt, H., & Ring, J. (2008). Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 63(2), 226-232;
12. Clark, S., Long, A. A., Gaeta, T. J., Camargo Jr, C. A. (2005). Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *Journal of allergy and clinical immunology*, 116(3), 643-649
13. Coombs RRA, Gell PGH (1963) The classification of allergic reactions underlying disease. *Clinical aspects of immunology*, Davis, Philadelphia
14. Cox, L., Larenas-Linnemann, D., Lockey, R. F., & Passalacqua, G. (2010). Speaking the same language: the World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(3), 569-574
15. Dams LR (1978). Bees and honey hunting scenes in the mesolithic rock art of eastern Spain. *Bee world* 59: 45-53

Literaturverzeichnis

16. Fricker, M., Helbling, A., Schwartz, L., Müller, U. (1997). *Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. Journal of allergy and clinical immunology*, 100(1), 11-15
17. Galli SJ, Tsai M (2008) *Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. Journal of Dermatological Science* 49(1): 7-19
18. Golden D. BK (2007) *Insect Sting Anaphylaxis. Immunology and Allergy Clinics of North America*, 27(2): 261-272
19. Golden D. BK (2010) *Long-term outcome after venom immunotherapy. Current opinion in allergy and clinical immunology*. 10:337-341
20. Golden, D. BK., Kagey-Sobotka, A., Lichtenstein, L. M. (2000). *Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. Journal of allergy and clinical immunology*, 105(2), 385-390
21. Golden, D. BK., Kagey-Sobotka, A., Norman, P. S., Hamilton, R. G., & Lichtenstein, L. M. (2001). *Insect sting allergy with negative venom skin test responses. Journal of allergy and clinical immunology*, 107(5), 897-901
22. Golden, D. BK., Kwiterovich, K. A., Kagey-Sobotka, A., Lichtenstein, L. M. (1998). *Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. Journal of allergy and clinical immunology*, 101(3), 298-305
23. Golden, D. BK., Kwiterovich, K. A., Kagey-Sobotka, A., Valentine, M. D., & Lichtenstein, L. M. (1996). *Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. Journal of allergy and clinical immunology*, 97(2), 579-587
24. Golden D.B., Moffitt J., Nicklas R.A., Freeman T., Graft D., Reisman R.E., Tracy, J.M., Bernstein D., Blessing-Moore J., Cox L., Kahn D.A., Lang D.M., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Randolph C., Schuller D.E., Spector S.L., Tilles, S.A., Wallace, D., (2011) *Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(4), 852-854
25. Golden, D. B., Tracy, J. M., Freeman, T. M., & Hoffman, D. R. (2003). *Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. Journal of allergy and clinical immunology*, 112(3), 495-498
26. Golkar, L., Bernhard, J. D. (1997). *Mastocytosis. The Lancet*, 349(9062), 1379-1385
27. Hafner, T., DuBuske, L., Kosnik, M. (2008). *Long-term efficacy of venom immunotherapy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 100(2), 162-165
28. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. (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: 1216–20
29. Hafner, T., DuBuske, L., Kosnik, M. (2008). *Long-term efficacy of venom immunotherapy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 100(2), 162-165

Literaturverzeichnis

30. Hartmann K, Biedermann T, Brockow K, Grabbe J, Horny H-P, Lippert U, Maurer M, Raithel M, Rietschel E, Ruëff F, Sotlar K (2008) Mastozytose. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). AWMF-ONLINE
31. Helbing A, Müller UR (2013) Update zur Hymenoptereingiftallergie mit besonderen Aspekten der Diagnostik und Therapie. *Allergo J* 22(4) 265-73
32. Holländer GA (2006) *Immunologie: Grundlagen für Klinik und Praxis*. Elsevier GmbH Urban & Fischer, München
33. Horny H-P, Sotlar K, Valent P, Hartmann K (2008) Die Mastozytose. Eine Erkrankung der hämopoetischen Stammzelle. *Dtsch Arztebl* 105(40): 686–92
34. Huber B (2006) Der Pirquet'sche Allergiebegriff. *Wiener Klinische Wochenschrift* 118(23): 718-727
35. Jakob, Thilo (2010) Kundennewsletter der Phadia. Neue Studienergebnisse der Universität Freiburg. „Mehrwert der molekularen Allergiediagnostik bei Insektengiftallergie“ Jahrgangsausgabe 03/2010
36. Janeway Jr, C. A., Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Science Signaling*, 20 (1), 197
37. Kapp A, Wedi B (eds) (2002) *Hyposensibilisierung in Klinik und Praxis*, ComMed, Basel
38. Kleine-Tebbe J (2003) Immunologisch basierte allergologische Diagnostik in vitro und ex vivo. *Allergo J*, 12:198-200
39. Kleine-Tebbe J., Bergmann K. C., Friedrichs, F., Fuchs T., Jung K., Klimek L., Kühr J., Lässig W., Lepp U., Niggemann B., Rakowski J., Rebien W., Renz H., Saloga J., Simon J., Sitter H., Virchow Ch., Worm M. (2006). Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J*, 15, 56-74
40. Kleine-Tebbe J., Fuchs T., Klimek L., Kühr J., Lepp U., Niggemann B., Rakoski J., Renz H., Saloga J., Simon, J. (2001). Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. *Pneumologie*, 55(09), 438-444
41. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek, L, Kühr J, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Renz H, Saloga J, Simon J (2000) Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie; Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. *Allergo J* 9: 317–24
42. Kleine-Tebbe, J., Ollert, M., & Jakob, T. (2010). Molekulare Allergologie–Teil 1: Nomenklatur, Proteinfamilien, Datenbanken und potenzieller Nutzen. *Allergo J*, 19, 390-304
43. Klimek, L. (2000). Die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) Teil 1. Grundlagen und subkutane Applikation. *HNO*, 48(1), 59-67
44. Kluge F (2002) *Etymologisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York
45. Kochuyt A. M., Stevens, E. A. M. (1994). Safety and efficacy of a 12-week maintenance interval in patients treated with Hymenoptera venom immunotherapy. *Clinical & Experimental Allergy*, 24(1), 35-41

Literaturverzeichnis

46. Kucharewicz, I., Bodzenta-Lukaszyk, A., Szymanski, W., Mroczko, B., & Szmitkowski, M. (2007). Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 17(2), 65
47. Konz B, Braun-Falco O, Plewig G (eds) (2002) *Fortschritte der Dermatologie Ein Rückblick auf 50 Jahre*. Steinkopff, Darmstadt
48. Lang, R., Hawranek, T. (2006). Hymenoptera venom immunotherapy and field stings. *Journal of investigational allergology and clinical immunology*, 16(4), 224
49. Lee H, Kleine-Tebbe J, Zuberbier T, Worm M (2006) Aktuelle Empfehlungen zur praktischen Durchführung von SCIT und SLIT. *Hautarzt*. 57:860–866
50. Lerch, E., Müller, U. R. (1998). Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *Journal of allergy and clinical immunology*, 101(5), 606-612
51. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B (2001) Constitutionally raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 357:361–2
52. Ludolph-Hauser D, Schöpf P, Ruëff F, Przybilla B (2001) *Okkulte kutane Mastozytose*. Springer-Verlag 52:390–393
53. Mauss, V. (2003). *Diversität, Vorkommen, Sammel- und Abwehrverhalten von potentiell Insektengift-Allergie auslösenden Bienen und Faltenwespen (Hymenoptera, Apidae, Vespidae) in Deutschland*. *Allergo J*, 12, 7-15
54. Michel Y, McIntyre M, Ginglinger H, Ollert M, Cifuentes L, Blank S, Spillner E J (2012) The Putative Serine Protease Inhibitor Api m 6 From *Apis mellifera* Venom: Recombinant and Structural Evaluation. *Investig Allergol Clin Immunol* 2012; Vol. 22(7): 476-484
55. Mosbech, H., & Müller, U. (2000). Side effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy*, 55(11), 1005-1010
56. Müller, U.R. (1988) *Insektenstichallergie, Klinik, Diagnostik und Therapie*. Fischer, Stuttgart
57. Mueller, H. L. (1966). Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *Journal of Asthma*, 3(4), 331-333
58. Müller U.R. (2009) *Intruduction. History of Insect sting Allergy. The European Academy Allergy Monographs. Hymenoptera Venom Allergy*, 5-7
59. Müller, U.R. (1990). *Insect sting allergy. Allergy and Allergic Diseases, Volume 1, Second Edition, 1980-1994*
60. 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. *Journal of allergy and clinical immunology*, 87(3), 702-709

Literaturverzeichnis

61. Müller, U.R., Johansen, N., Petersen, A. B., Fromberg-Nielsen, J., Haeberli, G. (2009). Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens *Api m1* and *Ves v5*. *Allergy*, 64(4), 543-548
62. Müller, U.R., Haeberli, G. (2005). Use of β -blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(3), 606-610
63. Müller, U.R., Haeberli, G. (2009). The problem of anaphylaxis and mastocytosis. *Current allergy and asthma reports*, 9(1), 64-70
64. Müller U, Mosbech H (1993) Position Paper: Immunotherapie with Hymenoptera venoms. *Allergy* 48 (14): 37-46
65. Neis et al., 2011 Neis, M. M., Wurpts, G., Wilbers, L., & Merk, H. F. (2011). In-vitro-Diagnostik und Monitoring bei Insektengift Hyposensibilisierung. *Der Hautarzt*, 62(9), 677-682
66. Niedoszytko, M., Bruinenberg, M., de Monchy, J., Wijmenga, C., Platteel, M., Jassem, E., & Oude Elberink, J. N. (2010). Gene expression analysis in predicting the effectiveness of insect venom immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(5), 1092-1097
67. Ott H, Baron J, Merk H F (2006) In-vitro-Testungen in der Allergologie. *Der Hautarzt* 57: 502-507
68. Pesek RD, Lockey R F (2013) Management of Insect Sting Hypersensitivity: An Update. *Allergy, asthma & immunology research*, 5(3), 129-137
69. Przybilla B. (1999) Symposium Insektengiftallergie: Wer benötigt eine Insektengift- Hyposensibilisierung? *Allergologie* 22: 443-445
70. Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D (2004) Insektengiftallergie Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 3: 186–190
71. Przybilla B, Müller U, Jarisch R, Ruëff F (2007) Erhöhte basale Serumtrypsinasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie. (DGAKI) (AWMF-Leitlinie 061/018) *LaboratoriumsMedizin*. 31(5) : 214–217
72. Przybilla, B. (2008). Hymenopterengiftallergie. *Der Hautarzt*, 59(3), 182-183
73. Przybilla, B., Ruëff, F. (2010). Hymenoptera venom allergy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 8(2), 114-129.
74. Przybilla, B., Ruëff, F. (2012): Insect stings: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(13): 238–48
75. Przybilla, B; Ruëff, F.; Walker, A.; et al. (2011) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGUJ) in Zusammenarbeit mit der österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* ; 20: 318-39

Literaturverzeichnis

76. Reimers A, Müller U (2002) Labordiagnostik bei der Insektengift-Allergie. *J Labmed* 26(3/4):115-119
77. Reimers A, Müller U (2004) Bienen- und Wespengiftallergie. *Schweiz Med Forum.* ;4:661–5
78. Renz, H., Biedermann, T., Bufer, A., Eberlein, B., Jappe, U., Ollert, M., et al. (2001) *Biowissenschaften, L. M. Leitlinie der DGAKI zur in-vitro Allergiediagnostik.*
79. Ring J, Messmer K (1977) Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 466–469
80. Ring, J., Behrendt, H., de Weck, A. (2010). *History and classification of anaphylaxis (Vol. 95, pp. 1-11).* Karger Publishers.
81. Roesch, A., Boerzsoenyi, J., Babilas, P., Landthaler, M., & Szeimies, R. M. (2008). *Ergebnisse einer Umfrage von Patienten mit Insektengiftallergie nach Insektengift-Hyposensibilisierung in einer ländlichen Bevölkerung. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 6(4).*
82. Ruëff, F., Bergmann, K. C., Brockow, K., Fuchs, T., Grübl, A., Jung, K., Fuchs T., Grübel A., Jung K., Klimek L., Müsken H., Pfaar O., Przybilla B., Sitter H., Wehrmann W. (2010). *Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Allergo J, 19, 402-415*
83. Ruëff F, Dugas-Breit S, Bauer C, Placzek M, Przybilla B (2006) Mastozytose: klinisches Bild und Diagnostik. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 131(28-29): 1616-1621
84. Ruëff, F., Przybilla, B. (2008). *Insektengifthyposensibilisierung: Nebenwirkungen und Therapieerfolg. Der Hautarzt, 59(3), 200-205*
85. Ruëff, F., Przybilla, B., Biló, M. B., Müller, U., Scheipl, F., Aberer, W., Wüthrich, B. (2009). *Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 124(5), 1047-1054*
86. Ruëff, F., Przybilla, B., Biló, M. B., Müller, U., Scheipl, F., Aberer, W., Wüthrich, B. (2010). *Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: The importance of baseline serum tryptase. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 126(1), 105-111*
87. Ruëff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakowski G, Stolz W, Vieluf D (2009) *Positionspapier der DGAI : Diagnose und Therapie der Bienen und Wespengiftallergie, Allergo J 9: 458-472*
88. Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J, Angerer P (2006) *Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis. Schattauer Verlag 391-392*
89. Schäfer T (2009) *Epidemiologie der Insektengiftallergie. Allergo J 18: 353-8*
90. Schaub, P. D. B. (2010). *Allergietestung. Monatsschrift Kinderheilkunde, 158 (1), 71-86.*
91. Schölmerich J, (ed) (2007) *Medizinische Therapie 2007/ 2008. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.*
92. Schubert, K.C., Graft, D.F., Kagay-Sobotka, A.K., et al. (1983) *Do all children with insect allergy need venom immunotherapy? J. Allergy Clin Immunol. 71, 140*

Literaturverzeichnis

93. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweimann B, Worobec AS (1995) The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest* 96: 2702–2710
94. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle an Verletzungen durch Bienen, Wespen und Hornissen. ICD 1990-2006: X23. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 1990-2006
95. Steiß J.O., Lindemann H. (2006) In: Lindemann H., Steiß J.O. (Hrsg.): *Praxis der pädiatrischen Allergologie und Pneumologie*: 41-50 Dustri, München - Orlando
96. Stoevesandt, J., Hain, J., Kerstan, A., & Trautmann, A. (2012). Over-and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: Cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(3), 698-704.
97. Sturm, G. J., Heinemann, A., Schuster, C., Wiednig, M., Groselj-Strele, A., Sturm, E. M., & Aberer, W. (2007). Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 62(8), 884-889
98. Sturm, G. J., Kranzelbinder, B., Sturm, E. M., Heinemann, A., Groselj-Strele, A., & Aberer, W. (2009). The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. *Allergy*, 64(9), 1319-1326.
99. Thomas P, Plewig G (eds) (2007) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie: Vorträge und Dia-Klinik der 20. Fortbildungswoche 2006*. Springer, München
100. Trautmann A (2006) *Allergiediagnose, Allergietherapie*. Thieme, Würzburg
101. Treudler R, Kozovska Y, Simon JC. Severe immediate type hypersensitivity reactions in 105 German adults: when to diagnose anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:52-8.
102. Valent P, Horny H-P, Li CY, Longley JB, Metcalfe DD, Parwaresch RM, Bennett JM (2001) Mastocytosis (mast cell disease). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics; in Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds): Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva, WHO 1: 291–302*
103. Wassenberg J, Lauener R, Künzli M, Eigenmann PH, Eng P, Hofer M (2006) Empfehlungen zur Betreuung von Kindern mit Hymenoptereingiftallergien. *Gruppe der pädiatrischen Immunologen und Allergologen (PIA-CH). Paediatrica* 17 (3) :40-41
104. Waterhouse AT (1914). Bee stings and anaphylaxis. *Lancet* 2:946
105. Worm, M. (2010) *Epidemiologie der Anaphylaxie*. Ring J. (ed) *Anaphylaxis. Chem Immunol Allergy*. Basel, Karger, vol 95, pp 12-21
106. Worm, M., Edenharter, G., Ruëff, F., Scherer, K., Pföhler, C., Mahler, V., Treudler R., Lang R., Nemat K., Koehli A., Niggemann B., Hompes, S. (2012). Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*, 67(5), 691-698.
107. Worm, M., Hompes, S. (2012). Das deutschsprachige Anaphylaxie-Register. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 55(3), 380-384.

Literaturverzeichnis

108. Worm, M. (2013). *Epidemiologie der Anaphylaxie. Der Hautarzt*, 1-5.

9 Anhang

9.1 Graphiken

<i>Graphik 6-1: Verteilung der Patienten nach Allergieauslösendem Insekt</i>	30
<i>Graphik 6-2: Reaktionen der Patienten auf die Insektenstiche (Prozent)</i>	31
<i>Graphik 6-3: Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen gemäß der Anaphylaxiegrade nach „Müller und Mosbech“ und „Ring und Messmer“ (n)</i>	32
<i>Graphik 6-4: Anteil der Nebenwirkungsausprägungen nach Anaphylaxiegrad Wespengiftallergiker</i>	33
<i>Graphik 6-5: Anteil der Nebenwirkungsausprägungen nach Anaphylaxiegrad Bienengiftallergiker</i>	34
<i>Graphik 6-6: Anteil der Nebenwirkungsausprägungen nach Anaphylaxiegrad Bienen- und Wespengiftallergiker</i>	34
<i>Graphik 6-7: Verteilung der Intracutantestung vor Therapiebeginn aufgeteilt nach auslösendem Insekt</i>	35
<i>Graphik 6-8: Ic-Testwerte verteilt auf Anaphylaxiegrade – Wespengiftallergiker</i>	36
<i>Graphik 6-9: Ic-Testwert verteilt auf Anaphylaxiegrade – Bienengiftallergiker</i>	36
<i>Graphik 6-10: Verteilung der Anaphylaxiegrade und Gesamt-IgE</i>	37
<i>Graphik 6-11: Mittelwertsvergleich des Gesamt IgE für Bienen- und Wespengiftallergiker im Bezug auf Anaphylaxiegrade</i>	38
<i>Graphik 6-12: Zusammenhang Anaphylaxiegrad und Mittelwerte Gesamt-IgE getrennt nach allergieauslösendem Insekt</i>	39
<i>Graphik 6-13: Mittelwertsvergleich der Gesamt IgE für Bienen- und Wespengiftallergiker im Bezug auf Ic-Testergebnisse</i>	39
<i>Graphik 6-14: Zusammenhang Ic-Testwerte und Mittelwerte Gesamt IgE getrennt nach allergieauslösendem Insekt</i>	40
<i>Graphik 6-15: Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper für Wespe in CAP-Klassen angegeben (Pr)</i>	41
<i>Graphik 6-16: Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper für Wespe in CAP-Klassen angegeben (Pr)</i>	41
<i>Graphik 6-17: Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper (kU/l) und CAP-Klassen für Wespe auf AG (n)</i>	42
<i>Graphik 6-18: Verteilung der spezifischen IgE-Antikörper (kU/l) und CAP-Klassen für Biene auf AG (n)</i>	43
<i>Graphik 6-19: Zusammenhang Gesamt- und spez IgE (kU/l) und AG</i>	44

Anhang

<i>Graphik 6-20: Spezifische IgE-Werte gegenüber Meerrettichperoxidase-CAP-Werte (n)</i>	<i>45</i>
<i>Graphik 6-21: Verteilung der Mastzelltryptasewerte ($\mu\text{g/l}$)</i>	<i>46</i>
<i>Graphik 6-22: Durchschnittliche Mastzelltryptasekonzentration nach Nebenwirkungskategorien ($\mu\text{g/l}$).....</i>	<i>47</i>
<i>Graphik 6-23: Durchschnittliche Mastzelltryptase-Konzentration in Bezug auf die Höhe der spez. IgE-Antikörper (in CAP-Klassen).....</i>	<i>47</i>
<i>Graphik 6-24: Durchschnittliche MZT-Konzentration nach AG</i>	<i>48</i>
<i>Graphik 6-25: Ic-Testwertveränderung um Logarithmusstufen nach Abschluss der Therapie getrennt nach Bienen und Wespen.....</i>	<i>49</i>
<i>Graphik 6-26: Verteilung der Differenzmittelwerte der Gesamt-IgE in Bezug auf die Differenzwerte der spez. IgE angegeben in CAP-Klassen nach Abschluss der Therapie getrennt nach Bienen und Wespen</i>	<i>50</i>
<i>Graphik 6-27: Verteilung der Differenzwerte der spez. IgE angegeben in CAP-Klassen auf Ic-Testwertverbesserungen (um Logarithmusstufen) nach Abschluss der Therapie getrennt nach Bienen- und Wespengiftallergikern.....</i>	<i>51</i>
<i>Graphik 6-28: Verteilung der Differenzwerte der Ic-Testwertverbesserungen (um Logarithmusstufen) auf Gesamt-IgE-Mittelwerte nach Abschluss der Therapie getrennt nach Bienen und Wespen.....</i>	<i>52</i>
<i>Graphik 6-29: Ic-Testwertverbesserung um Logarithmusstufen nach Abschluss der Therapie in Bezug auf Anaphylaxiegrade.....</i>	<i>52</i>
<i>Graphik 6-30: Vergleich Gesamt IgE vorher, nachher und Differenzwerte (Mittelwerte) zwischen den beiden Insektengiftallergieguppen.....</i>	<i>53</i>
<i>Graphik 6-31: Differenzwerte der spezifischen Antikörper angegeben in CAP-Klassen für Biene und Wespe... </i>	<i>54</i>
<i>Graphik 6-32: Differenzwerte der spezifischen IgE-Antikörper für Biene und Wespe, angegeben in CAP-Klassen</i>	<i>55</i>
<i>Graphik 6-33: Differenzwerte der spezifische IgE-Antikörper angegeben in CAP-Klassen für Biene und Wespe bezogen auf Anaphylaxiegrade.....</i>	<i>56</i>

9.2 Tabellen

Tabelle 3-1: Zusammensetzung Insektengift, adaptiert an Reimers und Müller, 2002 8

Tabelle 3-2: Einteilung der Immunreaktionen nach Coombs und Gell, 1963..... 9

Tabelle 3-3: Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer, [Ring und Messmer, 1977] 13

Tabelle 3-4: Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen nach Müller und Mosbeck, [Müller und Mosbeck, 1993] 13

Tabelle 3-5: WHO-Klassifikation der Mastozytose [Valent et al., 2001] 14

Tabelle 3-6: Quaddel- und Erythem-Sofortablesung quantitativ adaptiert an Trautmann, 2006..... 18

Tabelle 3-7: Sofortablesung qualitativ adaptiert an Trautmann, 2006..... 18

Tabelle 3-8: Risikofaktoren bei Insektengiftallergie [Przybilla, 1999]..... 21

Tabelle 3-9: Kontraindikation für SIT adaptiert an Przybilla et al., 2011 22

Tabelle 5-1: CAP-Klassen für spezifische IgE-Antikörper 26

Tabelle 6-1: Anzahl männlicher und weiblicher Patienten nach Geschlecht (n)..... 29

Tabelle 6-2: Alter nach auslösendem Insekt (Jahre)..... 29

Tabelle 6-3: Grad der Reaktion in Abhängigkeit des auslösenden Insekts (n) 31

Tabelle 6-4: Zusammenhang zwischen IgE-Werten und Nebenwirkungen (kU/l, p-Wert)..... 54

9.3 Abbildungen

<i>Abbildung 3-1: Honigjäger, der von Bienen bedrängt wird. Höhlenmalerei aus Spanien, ca. 8000 Jahre vor Christi Geburt. [Dams, 1978]</i>	<i>5</i>
<i>Abbildung 3-2: Gemeine Wespe (Vespula vulgaris) links, Honigbiene (Apis mellifera) rechts [Bencard Allergie GmbH, München]</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 5-1: Schema für Auflösung und benötigte Verdünnungsreihe [Bencard Allergie GmbH, München]..</i>	<i>27</i>

9.4 Abkürzungen

AG - Anaphylaxiegrad

bST – basale Serumtryptase

CCD - cross-reactive carbohydrate determinant

EIA - Enzym-Immunoassay -Bestimmungen

FEIA - Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay

IC/ i.c. - (Testung) – Intracutan (-Testung)

MZT – Mastzelltryptase

NW – Nebenwirkungen

SCIT - spezifischen, subkutanen Immuntherapie

SIT - spezifische Immuntherapie

spez. IgE-Ak. – spezifische IgE-Antikörper

RAST - Radio-Allergo-Sorbens-Test

resp. – respektive

RIST - Radio-Immuno-Sorbens-Test

VIT - venom Immunotherapie

10 Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Claudia Pföhler für die freundliche Überlassung des Themas und ihre unermüdliche und motivierende Betreuung. Ihre ausnahmslos professionelle Unterstützung, die ich zu jeder Zeit und Phase der Arbeit erfahren habe, war mir eine unschätzbare Hilfe.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Stefan Gräber für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Datensätze. Ebenso danke ich dem Team der allergologischen Ambulanz für die Möglichkeit der ungestörten Sammlung und Auswertung der Daten.

Für die Hilfe bei der Formatierung, Korrektur und konstruktiven Kritik der Arbeit möchte ich außerdem meine Freunde Michi und Hanna erwähnen und ihnen von Herzen danken.

Schließlich gilt ein besonderer Dank meinem persönlichen Umfeld, Freunden und Familie, die mich auf dem langen Weg meines Studiums begleitet haben, mir stets helfend zur Seite standen und an der Fertigstellung dieser Arbeit einen großen emotionalen Anteil tragen.

11 Lebenslauf

Julia Anna Hende

geb. 07.09.1982 in Iserlohn

ledig, (römisch-katholisch)

BERUFSERFAHRUNG

Assistenzärztin für Plastische Chirurgie- und Handchirurgie seit 04/2013

Caritaskrankenhaus Lebach

Leistungsspektrum: Plastische-, Rekonstruktive-, Ästhetische, Hand- und Verbrennungschirurgie

Assistenzärztin für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie mit Abschluss Common Trunk
03/11-03/13

Caritasklinikum Saarbrücken, Standort St. Josef- Dudweiler

Leistungsspektrum: Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie, Mitarbeit Koloproktologie und Schilddrüsenzentrums Saar

STUDIUM

Humanmedizin Universität des Saarlandes Homburg/Saar: WS 03/04 – SS 04

Staatsexamen: WS 2010

Physikum: SS 2004

Praktisches Jahr SS 09 – SS 10

*1. Chirurgie, Spital Zollikerberg, Zürich
Dr. S. Müller*

*2. Innere Medizin, Universitätsklinik Homburg/Saar
Gastro-Enterologie: Prof. Dr. Lammert und Hämato-Onkologie: Prof. Dr. Pfreundschuh*

*3. Dermatologie, Universitätsklinik Homburg Saar
Prof. Dr. S. Vogt*

Famulaturen: 2007 – 2009

Praxisfamulatur Innere Medizin, Saarbrücken 2009

Praxisfamulatur Dermatologie, Rothenbühl Privat-Klinik 2009

Chirurgie, Manhattan Downtown Hospital, NYC (USA) 2008

Kinder- und Jugendpsychiatrie, SHG-Kliniken Saarbrücken 2007

Praxisfamulatur Orthopädie, Olympiastützpunkt Saarland 2007

Lebenslauf

Lehramt-Studium Biologie und Chemie 10/2002–09/2003
Universität Essen-Duisburg

PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN

Lehrtätigkeit 01/2008-08/2009

*Diätassistentenschule Universitätsklinik des Saarlandes Fachrichtung: spezielle
Krankheitslehre*

Skilehrer (*Grundkurs und Instructor*) seit 2000

FORTBILDUNGEN

Workshop: Immobilisation mit Soft- und Scotchcast 3M 05/2011

Workshop: Doc on Board (Kenntnisse in Notfall- und Reisemedizin) 11/2012

Mikrochirurgischer Operationskurs 12/2013

Plastisch-Chirurgische Assistentenwoche 03/2014

AUSLANDSAUFENTHALTE

Schweiz, Zürich 12/2009-04/2010

4 Monate, Praktisches Jahr Chirurgie, Spital Zollikerberg, Zürich

USA, New York 08/2008-10/2008

1,5 Monate, Famulatur, Downtown Hospital Manhattan

USA, Florida 1998-2000

Mehrwöchige Turnier- und Trainingsaufenthalte Tennis, IMG Sportsacademy, Bradenton

SPRACHEN

Deutsch und Ungarisch *Muttersprache/zweisprachig aufgewachsen*

Englisch *Fließend*

Französisch *Gute Kenntnisse*