

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Ruzicka

**Sensibilisierung gegen Gift von *Polistes spp.*
bei Patienten mit Hymenoptereingiftallergie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Gabriela Oehl

aus Augsburg

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Bernhard Przybilla
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Matthias Griese
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Helen-Caroline Räwer
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	27.01.2011

1	Einleitung	7
1.1	Die Hautflügler - Systematik	7
1.1.1	Apidae (Bienen)	7
1.1.2	Vespidae (Faltenwespen)	7
1.2	Morphologie der Hautflügler	9
1.2.1	Apidae (Bienen)	9
1.2.2	Polistinae (Feldwespen) und Vespinae (echte Wespen)	9
1.3	Polistinae (Feldwespen)	10
1.3.1	Allgemeines	10
1.3.2	Geographische Verbreitung in Europa	11
1.4	Hymenopterengiftallergie	12
1.4.1	Reaktionen auf Insektenstiche	12
1.4.2	Epidemiologie	14
1.4.3	Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)	14
1.5	Bienen- und Wespengift	15
1.5.1	Bienengift	16
1.5.2	Wespengift	17
1.6	Kreuzreaktivität	18
1.6.1	Kreuzreaktionen durch strukturelle Ähnlichkeit der Proteine	18
1.6.2	Kreuzreaktionen durch kreuzreaktive Kohlenhydratstrukturen	19
1.6.3	Kreuzreaktivität innerhalb der Apidae	20
1.6.4	Kreuzreaktivität innerhalb der Vespinae	21
1.6.5	Kreuzreaktivität innerhalb der Polistinae	21
1.6.6	Kreuzreaktivität zwischen Vespinae und Polistinae	22
1.6.7	Kreuzreaktivität zwischen Apidae und Vespidae	22
1.6.8	Wahl des Giftes für die spezifische Immuntherapie	23
1.7	Atopie	24
1.8	Ziel der Arbeit	24
2	Patienten und Methodik	25
2.1	Patienten	25
2.2	Anamnese	25
2.2.1	Anamnesebogen	25
2.2.2	Auslandsanamnese	25
2.3	Basisdiagnostik	25

2.3.1	Hauttests mit Bienen- und Wespengift	25
2.3.2	Pricktest mit Aeroallergenen	26
2.3.3	Spezifisches IgE und Gesamt-IgE	26
2.3.4	Definition der Bienen- und Wespengiftsensibilisierung	27
2.3.5	Hyposensibilisierungsbehandlung	27
2.4	<i>Polistes</i> -spezifische Diagnostik	28
2.4.1	Hauttests mit <i>Polistes</i> gift	28
2.4.2	Spezifisches IgE gegen <i>Polistes</i> gift	28
2.4.3	Definition der <i>Polistes</i> giftsensibilisierung	28
2.5	Gruppeneinteilungen	28
2.5.1	Alter	28
2.5.2	Zeitabstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik	29
2.5.3	Atopie	29
2.5.4	CAP-Klassen	29
2.5.5	Gesamt-IgE	29
2.6	Datenerhebung und statistische Methoden	29
3	Ergebnisse	31
3.1	Patienten	31
3.1.1	Zeitabstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik	32
3.1.2	Hyposensibilisierung	32
3.1.3	Hauttest mit Bienen-, Wespen- und <i>Polistes</i> gift	33
3.1.4	Spezifische IgE-Antikörper gegen Insektengift im In-vitro-Test	34
3.1.5	Hauttest mit Aeroallergenen	36
3.1.6	Atopie	37
3.1.7	Gesamt-IgE	37
3.1.8	Auslandsanamnese	37
3.2	Charakterisierung der gegen <i>Polistes</i> gift sensibilisierten Patienten	38
3.2.1	Sensibilisierung gegen <i>Polistes</i> gift	38
3.2.2	Patienten mit Prick- und In-vitro-Test mit <i>Polistes</i> gift	38
3.2.3	Stichereignisse im Ausland bei Patienten mit Sensibilisierung gegen <i>Polistes</i> gift	41
3.2.4	Korrelation des spezifischen IgE für Bienen- bzw. Wespengift mit den Werten für <i>Polistes</i> gift	41

3.3	Vergleich der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test	43
3.3.1	Alter und Geschlecht	43
3.3.2	Zeitabstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik	43
3.3.3	Hyposensibilisierung	44
3.3.4	Sensibilisierung im Hauttest mit Bienen-, Wespen- und Polistesgift	45
3.3.5	Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift im In-vitro-Test	47
3.3.6	Hauttest mit Aeroallergenen	50
3.3.7	Atopie	51
3.3.8	Gesamt-IgE	51
3.3.9	Auslandsanamnese	52
3.4	Vergleich der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest	53
3.4.1	Alter und Geschlecht	53
3.4.2	Zeitabstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik	54
3.4.3	Hyposensibilisierung	55
3.4.4	Sensibilisierung im Hauttest mit Bienen- und Wespengift	56
3.4.5	Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen-, Wespen- und Polistesgift im In-vitro-Test	57
3.4.6	Hauttest mit Aeroallergenen	58
3.4.7	Atopie	59
3.4.8	Gesamt-IgE	59
3.4.9	Auslandsanamnese	60
4	Diskussion	61
4.1	Vergleich der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test	62
4.1.1	Alter und Geschlecht	62
4.1.2	Zeitabstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik	63
4.1.3	Hauttest mit Bienen- und Wespengift	63
4.1.4	Spezifische IgE-Antikörper gegen Insektengift im In-vitro-Test	64
4.1.5	Hauttest mit Aeroallergenen und Atopie	66
4.1.6	Gesamt-IgE	67
4.1.7	Auslandsanamnese	68
4.2	Vergleich der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest	69
4.2.1	Alter und Geschlecht	69
4.2.2	Zeitabstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik	69

4.2.3	Hauttestergebnisse	70
4.2.4	In-vitro-Testergebnisse	71
4.2.5	Hauttest mit Aeroallergenen und Atopie	72
4.2.6	Gesamt-IgE	72
4.2.7	Auslandsanamnese	72
4.3	Vergleich der Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test und Pricktest	73
4.4	Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift	73
4.4.1	Pricktest und In-vitro-Test mit Polistesgift	73
4.4.2	Sensibilisierungsmuster der Patienten mit Prick- und In-vitro-Test mit Polistesgift	75
4.4.3	Stichereignisse im Ausland bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift	77
4.4.4	Korrelation des spezifischen IgE für Bienen- bzw. Wespengift mit den Werten für Polistesgift	77
5	Zusammenfassung	79
6	Literaturverzeichnis	82
7	Danksagung	88
8	Lebenslauf	89
9	Anhang	90

1 Einleitung

1.1 Die Hautflügler - Systematik

Die Ordnung der Hautflügler (Hymenoptera) gehört zur Klasse der Insekten. Es sind weltweit über 100000 Arten von Hymenoptera bekannt, wobei es vermutlich eine deutliche Zahl noch unbekannter Arten gibt [57]. Zu den Hymenoptera zählen unter anderem die Ameisen, Bienen und Wespen, von denen in Europa vor allem die letzten beiden aus allergologischer Sicht interessant sind, da allergische Reaktionen auf ihre Stiche relativ häufig vorkommen.

Eine vereinfachte Übersicht über die Systematik der Hautflügler gibt Abbildung 1.

1.1.1 Apidae (Bienen)

Zur Familie der Apidae (Bienen) zählen die Gattungen *Bombus*, die Hummel, und *Apis*, die Biene im eigentlichen Sinne. In Europa stellt *Apis mellifera* (westliche Honigbiene) die für die Insektengiftallergie wichtigste Art der Apidae dar [46]. Deren verschiedene Unterarten sind über die ganze Welt verteilt und einander sehr ähnlich.

Im Weiteren werden Insekten der Gattung *Apis* auch als „Bienen“ bezeichnet.

1.1.2 Vespidae (Faltenwespen)

Die Familie der Vespidae lässt sich unterteilen in die Unterfamilien der Vespinae (echte Wespen) und der Polistinae (Feldwespen oder Papierwespen) [2, 8, 64]:

Bei den echten Wespen unterscheidet man die Gattungen *Vespa* (Hornisse), *Dolichovespula* (Langkopfwespe) und *Vespula* (Kurzkopfwespe). Die bedeutsamste Hornissen-Art in Europa ist *Vespa crabro* (Europäische Hornisse). Bei den *Dolichovespulae* spielen vor allem die Arten *Dolichovespula media*, *Dolichovespula saxonica* und *Dolichovespula sylvestris* eine Rolle. Die *Vespulae* sind die Gattung, deren Stiche in Europa am häufigsten für die Auslösung von allergischen Reaktionen auf Insektenstiche verantwortlich sind. Am häufigsten kommen hier *Vespula germanica* und *Vespula vulgaris* vor.

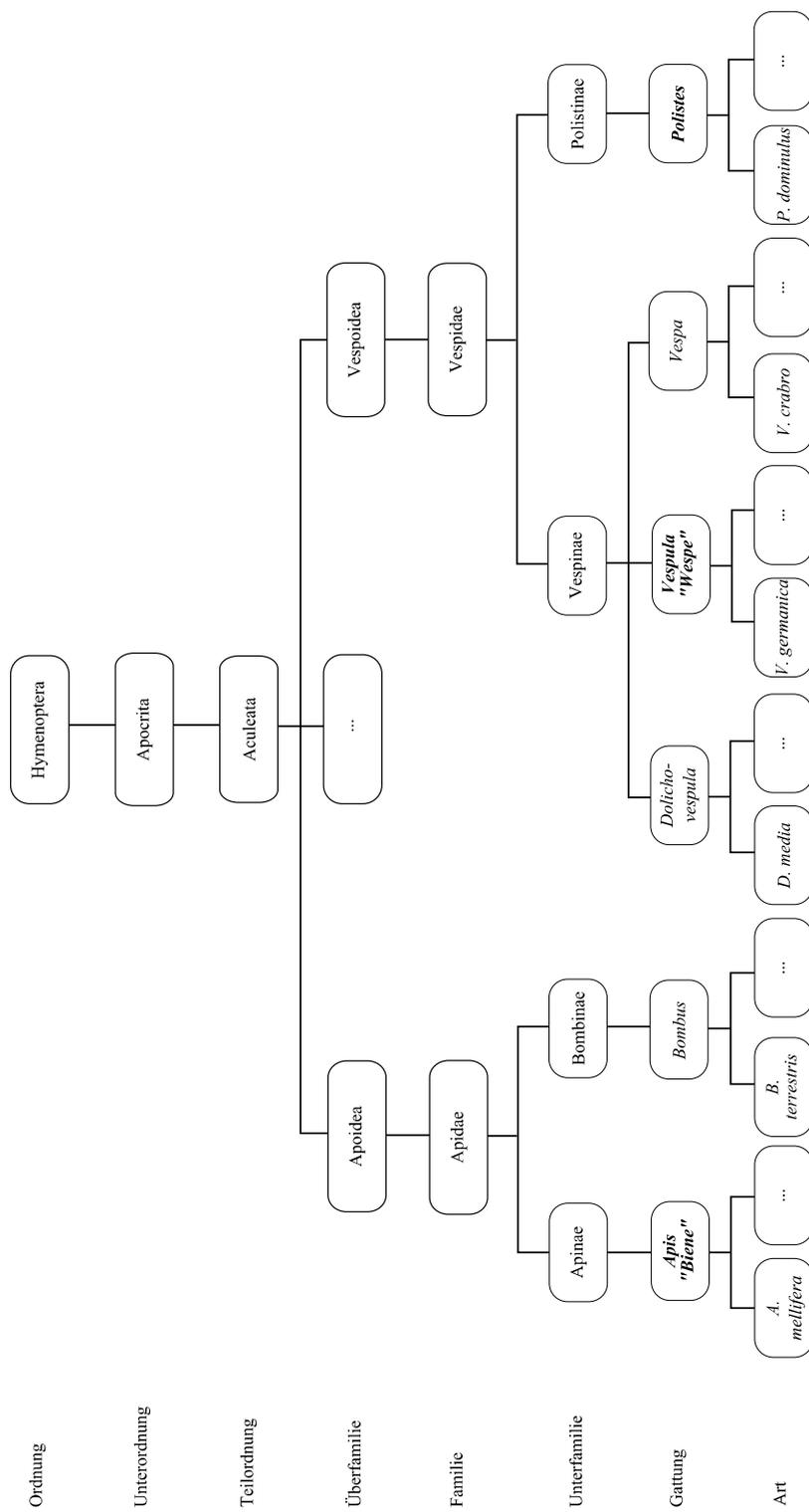


Abbildung 1: Vereinfachte Systematik der Hymenoptera (nach [2])

Von der Unterfamilie der Polistinae ist in Europa vor allem die Art *Polistes dominulus* vertreten, ferner kommen auch *Polistes gallicus*, *Polistes biglumis* und *Polistes nimpha* vor. Alle diese Arten gehören zur Untergattung *Polistes sensu stricto*. Die in Amerika vorkommenden Arten *Polistes annularis* und *Polistes exclamans* sind einer anderen Untergattung, *Polistarchus*, zuzurechnen, während die ebenfalls amerikanischen Arten *Polistes fuscatus*, *Polistes metricus* und *Polistes perplexus* zur Untergattung *Fuscopolistes* gehören.

Im Weiteren werden Insekten der Gattung *Vespula* auch als „Wespen“ bezeichnet, Insekten der Unterfamilie der Polistinae als „Polistes“.

1.2 Morphologie der Hautflügler

Der Körper der Hymenoptera ist gegliedert in Kopf, Thorax und Abdomen [46]: Der Kopf trägt neben den Facettenaugen auch das Fühlerpaar sowie die Mundwerkzeuge der Insekten. Am Thorax sind die 3 Beinpaare sowie die beiden Flügelpaare der Hymenoptera befestigt; der Wehrstachel der Insekten sowie der dazugehörige Stachelapparat sind im Abdomen lokalisiert.

1.2.1 Apidae (Bienen)

Bienen besitzen einen farblich eher unscheinbaren, bräunlichen und nur wenig auffällig gestreiften Körper, der eine deutliche Behaarung aufweist; im Vergleich dazu sind die Hummeln deutlich größer, stärker, teilweise bunt behaart und haben einen leicht gestreiften Hinterleib [46].

Bei einem Stich kann eine Biene über 100 µg Gift freisetzen. Der Stachel der Bienen ist etwa 2,5mm lang und an seiner Spitze mit ausgeprägten Widerhaken besetzt. Sticht eine Biene einen Menschen, bleibt daher ihr Stachel meist in der menschlichen Haut stecken, was für die Biene tödlich ist [46].

1.2.2 Polistinae (Feldwespen) und Vespinae (echte Wespen)

Die Polistinae und Vespinae sind einander morphologisch sehr ähnlich [2, 8, 46]: Insekten beider Unterfamilien weisen die typische schwarz-gelbe Streifung des Körpers auf, die

gegenüber Wirbeltieren als Warnfarbe fungiert, und sind kaum behaart. Ihr Stachel, der der Verteidigung dient, bleibt nach einem Stich zumeist nicht in der menschlichen Haut stecken. Morphologisch unterschieden werden können die beiden Vespidae-Unterfamilien anhand der Form ihrer Taille. Während bei den Polistinae der Hinterleib zur Taille hin immer schmaler wird und somit eher eine ovale Form besitzt, geht er bei den Vespinae ohne Verjüngung abrupt in die Taille über.

Die unterschiedlichen Gattungen der Vespinae kann man ebenfalls morphologisch voneinander unterscheiden. *Vespulae* und *Dolichovespulae* unterscheiden sich dadurch voneinander, dass erstere einen geringeren Abstand zwischen Augen und Oberkiefer aufweisen als die *Dolichovespulae*. Die Hornissen sind deutlich größer als alle anderen Vespinae.

1.3 Polistinae (Feldwespen)

1.3.1 Allgemeines

Die Polistinae sind, wie bereits in 1.1.2 beschrieben, eine Unterfamilie der Vespidae. Im Vergleich zu anderen Hymenoptera haben sie einen relativ einfachen Lebenszyklus; die befruchteten Weibchen überwintern an einem geschützten Ort und gründen im Frühjahr einen neuen Staat, welcher dann im Herbst wieder zugrunde geht [8, 71].

Die Nester der Polistinae sind ebenfalls einfach aufgebaut [57, 71]: Sie bestehen aus Pflanzenfasern, die durch die Tiere fein zerkaut wurden und dadurch ein papierähnliches Aussehen aufweisen. Daher werden die Polistinae manchmal auch als Papierwespen bezeichnet. Zusammengehalten wird das papierartige Material durch den Speichel der Polistinae. Das ganze Nest besteht aus einer einzigen Wabe, welche nicht abgedeckt ist. An einem Stiel befestigt hängt das Nest an trockenen und sonnenexponierten Stellen, wie z.B. an Hauswänden oder Ästen.

Die Polistinae sind bezüglich ihres Abwehrverhaltens deutlich weniger aggressiv als zum Beispiel die *Vespulae*. Fühlen sie sich gestört, reagieren sie üblicherweise mit Fluchtverhalten, während *Vespulae* häufig angreifen; dennoch kann es zu Stichereignissen kommen, da die Polistinae ihre Nester auch in der Nähe von Menschen, z.B. an Gebäuden,

bauen und es deshalb zu direktem Kontakt zwischen Mensch und Insekt kommen kann [44, 57, 71].

Der Lebenszyklus der Polistinae ist an ein warmes Klima angepasst, wie es zum Beispiel in den Mittelmeerländern vorherrscht - so wärmen die Polistinae ihre Nester mit Hilfe der Sonnenstrahlung [8, 44, 65].

1.3.2 Geographische Verbreitung in Europa

Betrachtet man zunächst ganz allgemein das Vorkommen der Vespidae in Europa, so kann man feststellen, dass die Gattungen *Vespa*, *Vespula* und *Dolichovespula* in ganz Europa vorkommen - lediglich die einzelnen Arten sind regional unterschiedlich verteilt [8].

Anders verhält es sich mit den Polistinae, die generell in Nordschweden, Norwegen, Großbritannien, Irland und Island überhaupt nicht vorkommen; eine genauere Betrachtung der einzelnen Arten ergibt, dass *Polistes gallicus* und *Polistes dominulus* hauptsächlich in den Mittelmeerländern vorkommen, während *Polistes biglumis* auch in Mitteleuropa und zum Teil sogar in Nordeuropa, z.B. in Südschweden, gefunden werden kann [8].

Anhand lokal durchgeführter epidemiologischer Studien kann die Sensibilisierung der Bevölkerung einer bestimmten Region gegen verschiedene Vespidengifte erfasst werden. Hieraus lassen sich Kenntnisse über die geographische Verteilung der Polistinae ableiten. In Spanien konnte durch solche Studien gezeigt werden, dass im Nordwesten des Landes und der Landesmitte Sensibilisierungen gegen *Vespulae* dominieren [55], während im Süden Spaniens Sensibilisierungen gegen Insekten der Gattung *Polistes* häufiger sind [4]. Bei Studien in Marseille und Florenz zeigten 30% der getesteten Patienten eine positive Reaktion auf Polistesgift im Hauttest, während 40% auf Vespulagift reagierten [8, 48, 51].

Zusammenfassend kann man sagen, dass in Europa generell Stiche durch Insekten der Gattung *Vespula* dominieren, während Stiche durch Polistinae deutlich seltener vorkommen und deshalb kaum klinisch relevant sind. Eine Ausnahme stellen jedoch die Mittelmeerländer dar, in denen Stiche durch Insekten der Gattung *Polistes* und dadurch auch Sensibilisierungen gegen diese relativ häufig vorkommen, teilweise sogar dominieren; Grund dafür ist das wärmere Klima, welches dem Lebenszyklus der Polistinae entgegenkommt [8, 44].

Für die Verbreitung der Vespidae innerhalb Deutschlands gilt das Gleiche wie für deren Verbreitung in Europa [43, 44]: Vertreter der Vespinae kommen überall in Deutschland vor, während das Vorkommen der Insekten der Gattung *Polistes* sich auf die für sie klimatisch günstigeren südlichen Gebiete Deutschlands beschränkt. In jüngster Zeit wurde jedoch beobachtet, dass sich das Verbreitungsgebiet der Polistinae, besonders das von *Polistes dominulus*, in Richtung Norden erweitert. Als Ursache wird eine Veränderung des Klimas in Deutschland und Europa diskutiert. Aufgrund dieser Veränderungen ist es wahrscheinlich, dass die Polistinae früher oder später auch in Deutschland eine Rolle bei der Entstehung von Insektengiftallergien spielen werden.

1.4 Hymenoptereingiftallergie

1.4.1 Reaktionen auf Insektenstiche

Man unterscheidet örtliche Reaktionen auf einen Insektenstich von systemischen Reaktionen [54, 58, 59]:

Die normale örtliche Reaktion zeigt eine Rötung und/oder Schwellung im Bereich der Stichstelle, die kleiner als 10 cm im Durchmesser und toxisch verursacht ist. Eine gesteigerte Lokalreaktion ist als eine Schwellung und/oder Rötung definiert, die größer als 10 cm im Durchmesser ist und über 24 Stunden persistieren kann. Der ursächliche Mechanismus einer gesteigerten Lokalreaktion ist allergisch.

Die systemische Reaktion auf einen Insektenstich ist in den meisten Fällen eine IgE-vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp (Typ I nach Coombs und Gell). In diesem Fall spricht man von einer anaphylaktischen Reaktion. Selten können auch andere Mechanismen wie z.B. zirkulierende Immunkomplexe Ursache einer solchen systemischen Reaktion sein. Die klinische Symptomatik einer anaphylaktischen Reaktion tritt in der Regel innerhalb von Minuten, selten innerhalb weniger Stunden nach dem Insektenstich auf. Es können zahlreiche verschiedene Organsysteme betroffen sein. Häufige Manifestationsorte sind Haut und Schleimhäute, wo sich die anaphylaktische Reaktion z.B. in Form von Juckreiz, Urtikaria oder Quincke-Ödem äußert. Ist der Gastrointestinaltrakt involviert, können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ebenfalls oft betroffen sind der Respirationstrakt und das Herz-Kreislaufsystem. Dabei können die Symptome von Niesreiz, Rhinorrhoe, Husten,

Tachykardie und Blutdruckabfall bis hin zu Bronchospasmus, Atemstillstand, Herzrhythmusstörungen, Schock und Herzstillstand reichen.

Zur Einteilung der Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen gibt es verschiedene Klassifikationsmodelle. Häufig wird die Klassifikation nach Ring und Meßmer (Tabelle 1) [58] verwendet.

Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring/Meßmer) [58, 59] *

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

* Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen (kein Symptom ist obligat).

1.4.2 Epidemiologie

Wie Bilò et al. [2] beschreiben, variieren Angaben über die Häufigkeit einer Überempfindlichkeit gegenüber Insektengiften in der Gesamtbevölkerung in unterschiedlichen Studien sehr stark. Für die Prävalenz von gesteigerten Lokalreaktionen in der erwachsenen Bevölkerung reichen die Zahlenwerte von 2,4% bis 26,4% [9, 15, 31]. Bezüglich des Auftretens von systemischen anaphylaktischen Reaktionen finden sich Angaben zwischen 0,3% und 3,5% [9, 13, 31, 48, 67]. Die Mortalität durch anaphylaktische Reaktionen auf Insektenstiche wird zwischen 0,09 und 0,45 Todesfällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr angesetzt [46]. Hier ist jedoch mit einer beachtlichen Dunkelziffer zu rechnen, da ungeklärte Todesfälle besonders im Sommer durchaus durch eine anaphylaktische Reaktion verursacht werden können, auch wenn bei den Verstorbenen keine Überempfindlichkeit gegenüber Insektenstichen bekannt gewesen war.

1.4.3 Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)

Da eine anaphylaktische Reaktion eine lebensbedrohliche Situation darstellt, ist beim Vorliegen einer Hymenopterenngiftallergie das Einleiten von Therapiemaßnahmen von großer Bedeutung. Man unterscheidet die akute notfallmedizinische Versorgung, bei der die Kupierung der anaphylaktischen Symptome im Vordergrund steht, von einer langfristigen Versorgung bei stattgehabter anaphylaktischer Reaktion; bei der langfristigen Versorgung liegt das Ziel in der Identifizierung des Allergens sowie einer darauf folgenden Hyposensibilisierungsbehandlung, um im Falle einer erneuten Allergenexposition die Entstehung einer anaphylaktischen Reaktion zu verhindern [53, 59].

Generell sollte allen Patienten, bei denen nach einem Insektenstich eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten war und die in Hauttests und/oder In-vitro-Tests eine Sensibilisierung gegen ein Insektengift aufweisen, eine spezifische Immuntherapie empfohlen werden. Die spezifische Immuntherapie bewirkt eine Toleranz des Immunsystems gegenüber dem Allergen, wobei der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist [58]. Mögliche Kontraindikationen wie hohes Alter des Patienten oder schwere Vorerkrankungen, z.B. des Herz-Kreislaufsystems, müssen bei der Therapieentscheidung gegen die Gefahr, die eine erneute anaphylaktische Reaktion auf einen Stich für den Patienten darstellen kann, abgewogen werden [54]. Auf diesen Überlegungen basierend wird für jeden Patienten individuell die Entscheidung bezüglich des Einleitens einer Hyposensibilisierung getroffen.

Die Indikation zur spezifischen Immuntherapie wird jedoch bei Insektengiftallergie sehr viel großzügiger gestellt als z.B. bei Pollenallergie, da bei Hymenopterengiftallergie das Risiko einer lebensbedrohlichen Reaktion besteht.

Die spezifische Immuntherapie basiert auf wiederholter subkutaner Injektion des für die Reaktion verantwortlichen Allergens in schrittweise ansteigender Dosis. Es gibt zahlreiche Hyposensibilisierungsschemata, bei denen die Dosis des Allergens unterschiedlich schnell über die Zeit gesteigert wird, bis man eine bestimmte Erhaltungsdosis erreicht hat; mit der Erhaltungsdosis, die bei der Insektengifthyposensibilisierung in der Regel bei 100 µg liegt, wird die Behandlung dann über mindestens 3-5 Jahre weitergeführt, wobei anfangs meist alle 4 Wochen eine Injektion erfolgt [60].

Eine Kontrolle des Therapieerfolgs mittels eines Stichprovokationstests mit lebendem Insekt meist 6-18 Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis wird empfohlen [54, 60]: Wird diese Provokation gut, d.h. ohne systemische Reaktion vertragen, können die Injektionsintervalle auf bis zu 6-8 Wochen ausgeweitet werden. Wird die Provokation nicht vertragen, so ist es angebracht, die Erhaltungsdosis zu erhöhen um somit doch noch einen Schutz für den Patienten zu erlangen. Dennoch gilt, dass auch das Ausbleiben einer systemischen Reaktion beim Stichprovokationstest keine absolute Sicherheit geben kann, dass künftige Stiche ebenfalls gut vertragen werden. Die spezifische Immuntherapie kann nahezu alle Patienten vor einer erneuten anaphylaktischen Reaktion auf einen Insektenstich schützen.

1.5 Bienen- und Wespengift

Generell sind sowohl Bienen- als auch Wespengift aus niedermolekularen Substanzen, Peptiden und Proteinen zusammengesetzt (Tabelle 2) [56]:

Biogene Amine wie Histamin und Katecholamine, Aminosäuren, Phospholipide, Acetylcholin und Serotonin zählen zu den niedermolekularen Substanzen. Mit Ausnahme der letzten beiden, die nur im Wespengift vorkommen, ist die qualitative Zusammensetzung der niedermolekularen Substanzen in Bienen- und Wespengift etwa gleich.

Bestimmte Peptide sind, zusammen mit den biogenen Aminen, hauptsächlich verantwortlich für die toxische Reaktion und die Schmerzreaktion an der Stichstelle. Während die Peptide

zusammen mit den Phospholipasen zytotoxisch und neurotoxisch wirken, steigern die biogenen Amine die Permeabilität des lokalen Gewebes und tragen somit dazu bei, dass das Gift sich rasch ausbreiten kann.

Allergene Potenz in den Insektengiften weisen hauptsächlich die höhermolekularen Proteine auf, zum Beispiel Phospholipasen, Hyaluronidasen und Phosphatasen. Der Begriff „Major-Allergen“ wird für Giftbestandteile verwendet, gegen die über 50% der jeweiligen Allergiekranke IgE-Antikörper im Serum aufweisen.

Tabelle 2: Zusammensetzung von Bienen- und Wespengift [56]

	Bienengift	Wespengift
Niedermolekulare Substanzen		
Biogene Amine	+	+
Acetylcholin, Serotonin	-	+
Aminosäuren, Oligopeptide	++	++
Karbohydrate, Phospholipide	+	+
Peptide	Mellitin Apamin MCD-Peptide Tertiapin Secapin	Kinine Mastoparan Hämolyisin
Proteine	Phospholipase A2 Hyaluronidase saure Phosphatase Api m 6	Phospholipase A1 Hyaluronidase Antigen 5 Phosphatase Protease

1.5.1 Bienengift

Im Gift von *Apis mellifera* sind 3 Major-Allergene bekannt - Phospholipase A2, Hyaluronidase und saure Phosphatase [2, 16, 46]:

Das Glykoprotein Phospholipase A2 stellt hiervon das wichtigste dar und besitzt eine zytotoxische sowie indirekt zytolytische und damit hämolytische Wirkung. Sein Molekulargewicht beträgt 16 – 20 kD. Die Hyaluronidase hat ein Molekulargewicht von 43 kD und bewirkt durch Spaltung von lokalen Mukopolysacchariden ein verbessertes Eindringen der Bienengiftbestandteile in die Hautschichten. Das Molekulargewicht der sauren Phosphatase beträgt 49 kD. Die Aminosäuresequenz aller drei Major-Allergene ist bekannt.

Ein weiteres Allergen in Bienengift ist das Protein Api m 6; es wurde gezeigt, dass 42% der Patienten mit Bienengiftallergie spezifisches IgE gegen Api m 6 besitzen [34].

Das Peptid Mellitin macht zwar 50% des Trockengewichts von Bienengift aus, spezifische IgE-Antikörper dagegen werden jedoch nur von einem geringen Teil der Patienten mit Bienengiftallergie gebildet [56]. Mellitin ist stark basisch und besitzt eine große Oberflächenaktivität, wodurch es zytolytische Wirkung erhält und dadurch auch eine Freisetzung von Mediatoren, z.B. aus Mastzellen, bewirken kann; Apamin ist ebenfalls ein basisches Peptid und besitzt neurotoxische Wirkung [46]. Strukturell dem Apamin sehr ähnlich ist das mastzelldegranulierende Peptid (MCD-Peptid), welches zu einer starken Histaminfreisetzung aus Mastzellen führt [46].

Die Gifte der Apinae (Bienen) und Bombinae (Hummeln) innerhalb der Familie der Apidae sind einander im Bezug auf ihre Zusammensetzung und die Struktur ihrer Einzelkomponenten ähnlich [30].

1.5.2 Wespengift

Die bekannten Major-Allergene im Vespidengift sind die Proteine Phospholipase A1, Hyaluronidase und Antigen 5 [2, 38, 46, 69]:

Die Phospholipase A1 hat ein Molekulargewicht von 35 kDa und besitzt, wie die Phospholipase A2 der Bienen, indirekte hämolytische Wirkung. Ebenfalls ähnlich dem Bienengift ist die Wirkung der Hyaluronidase im Gift der Vespidae – das Protein mit einem Molekulargewicht von 45 kDa erhöht die Permeabilität der Hautschichten. Die genaue Funktion von Antigen 5, welches ein Molekulargewicht von 25 kDa besitzt, ist noch nicht geklärt. Vermutet wird eine neurotoxische Aktivität des Proteins.

Von den Peptiden bewirken die Kinine unter anderem eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität und können zum Blutdruckabfall führen; das Peptid Mastoparan fördert die Mastzelldegranulation, während Hämolysin direkte hämolytische Aktivität aufweist [46].

Die Gifte der verschiedenen Vespidae sind einander bezüglich ihrer Zusammensetzung sowie ihrer Allergene sehr ähnlich: Sie bestehen zu 75% aus niedermolekularen Substanzen und Peptiden, die Proteine machen nur 25% des Giftes aus [2, 37, 38].

Im Gift von *Polistes dominulus* und *Polistes exclamans* wurde ein viertes Allergen, eine Serin-Protease, entdeckt [50]: Diese Serin-Protease ist im Gift der europäischen *Polistes*-Arten ein wichtiges Allergen, während sie bei den amerikanischen Arten keine bedeutende Rolle zu spielen scheint. Im Gift der Vespinae findet man keine solche Serin-Protease.

1.6 Kreuzreaktivität

Zeigt ein Patient in den klinischen Tests Reaktionen auf mehrere Allergene gleichzeitig, so kann dies dadurch begründet sein, dass er tatsächlich primär gegen mehrere Substanzen sensibilisiert ist. Eine weitere mögliche Ursache einer positiven Reaktion auf mehrere Allergene liegt in einer Kreuzreaktion. Hierbei unterscheidet man eine Kreuzreaktion auf Proteinebene (1.6.1), welche durch die strukturelle Ähnlichkeit unterschiedlicher Allergene verursacht wird, von einer Kreuzreaktion durch kreuzreaktive Kohlenhydratstrukturen (1.6.2).

1.6.1 Kreuzreaktionen durch strukturelle Ähnlichkeit der Proteine

Bei einer Kreuzreaktion auf Proteinebene liegen der Reaktion spezifische IgE-Antikörper zugrunde, die gegen ein bestimmtes, ursächliches Allergen gerichtet sind. Aufgrund struktureller Ähnlichkeit dessen mit anderen Allergenen ist es möglich, dass die spezifischen IgE-Antikörper auch an die strukturähnlichen Epitope (Allergen-Bindungsstellen) dieser anderen Allergene binden und somit eine Reaktion auch auf diese Substanzen hervorrufen [11].

Das Ausmaß der Kreuzreaktivität zwischen zwei Allergenen ist bestimmt durch das Ausmaß der strukturellen Ähnlichkeit der beiden Allergene: Je höher die strukturelle Ähnlichkeit, umso größer das Ausmaß der Kreuzreaktivität [11].

Zwischen den verschiedenen Insektengiften lassen sich aufgrund der verwandtschaftlichen Beziehungen Kreuzreaktionen beobachten. Diese treten sowohl zwischen Familien als auch zwischen Unterfamilien, Gattungen und den einzelnen Arten auf. Da die Gifte einander im Bezug auf ihre Allergene und deren Aminosäuresequenzen umso ähnlicher sind, je näher die Insekten miteinander verwandt sind, ergibt sich, dass auch die Kreuzreaktivität mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad steigt [2, 11].

Die Diagnose einer Kreuzreaktion auf Proteinebene sowie die Identifizierung des Allergens, gegen welches eine primäre Sensibilisierung besteht, kann z.B. mittels Immunoblot- oder RAST-Inhibitionstests erfolgen [4, 6, 19].

Bezüglich der klinischen Relevanz einer Kreuzreaktion auf Proteinebene zwischen Insektengiften existieren kaum Daten [23]. Die Kreuzreaktionen zwischen Pollen- und Nahrungsmittelallergenen wurde jedoch umfangreich untersucht; es wurde entdeckt, dass z.B. Patienten mit einer Allergie gegen Birkenpollen aufgrund einer Kreuzreaktion häufig auch auf Äpfel allergisch reagieren [1, 20]. Diese Reaktion wurde mittlerweile für zahlreiche kreuzreagierende Nahrungsmittel- und Aeroallergene nachgewiesen. Es zeigt sich jedoch in diesen Fällen auch, dass serologisch determinierte Kreuzreaktivität nicht immer mit einer klinisch relevanten Sensibilisierung einhergehen muss [49, 70]. Möglicherweise gilt dies in ähnlicher Form auch für die Kreuzreaktivität bei Insektengiftallergien.

1.6.2 Kreuzreaktionen durch kreuzreaktive Kohlenhydratstrukturen

Eine relativ neu identifizierte potentielle Ursache für Kreuzreaktivität sind kreuzreaktive Kohlenhydratstrukturen (CCD, „cross-reactive carbohydrate determinants“) [24, 32, 39-41]: Diese Kohlenhydratstrukturen sind α (1,3) - fucosylierte Glykane, welche bei Pflanzen und auch Allergenen von Hymenopteregiften häufig vorkommen, nicht jedoch bei Säugetieren. Durch Kontakt zu Allergenen im Bienen- und Wespengift, aber auch zu Pollen- oder Nahrungsmittelallergenen kann die Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen CCD induziert werden. Da die Glykane von verschiedenen Allergenen einander sehr ähnlich sind,

können im Fall der Insektengiftallergie die spezifischen IgE-Antikörper an die Glykane zweier unterschiedlicher Gifte binden und somit in allergologischen Tests das Bild einer Doppelsensibilisierung hervorrufen. Die meisten Studien stimmen darin überein, dass Mehrfachsensibilisierungen gegen verschiedene Allergene im In-vitro-Test ohne gleichzeitige Sensibilisierung gegen diese Allergene im Hauttest charakteristisches Merkmal einer Sensibilisierung gegen kreuzreaktive Kohlenhydratkomponenten sind [24, 39-41]. Es gibt aber auch Beobachtungen, dass Patienten mit einer Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift die durch CCD bedingt ist, nicht nur im In-vitro-Test sondern zu 68% auch im Hauttest eine Doppelsensibilisierung gegen beide Gifte zeigen [32].

Der Nachweis des Vorhandenseins von CCD-Antikörpern erfolgt durch Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen ein Allergen, welches kreuzreaktive Kohlenhydratkomponenten enthält; Allergene, welche CCD enthalten und sich daher zur Diagnose von CCD-Antikörpern eignen, sind z.B. Meerrettichperoxidase, Bromelain und Lieschgras- oder Rapspollen [25, 32, 39]. Zur Klärung, ob vorhandene CCD-Antikörper Ursache einer Doppelsensibilisierung gegen zwei Allergene sind, müssen Inhibitionstests durchgeführt werden [22, 25, 32].

Die klinische Relevanz der CCD-IgE-Antikörper, also die Frage nach der Bedeutung dieser Antikörper für die Auslösung von allergischen Reaktionen ist noch nicht endgültig geklärt, wird aber als eher gering eingeschätzt [22, 25, 32].

1.6.3 Kreuzreaktivität innerhalb der Apidae

Die Gifte von Insekten innerhalb der Familie der Apidae sind einander sehr ähnlich. Daher kommt es auch unter den Apidae zum Auftreten von Kreuzreaktionen auf Proteinebene, häufig findet man z.B. Doppelsensibilisierungen gegen Honigbienen und Hummeln; als das hauptsächliche kreuzreagierende Allergen der Gattungen *Apis* und *Bombus* wurde die Phospholipase A2 identifiziert, deren Sequenz bei den verschiedenen Apidae sehr ähnlich ist; Die Hyaluronidasen und sauren Phosphatasen zeigen ebenfalls Sequenzhomologien [2, 30].

Auch kreuzreaktive Kohlenhydratstrukturen könnten hier eine Rolle spielen [2, 22].

1.6.4 Kreuzreaktivität innerhalb der Vespinae

Auch die Gifte der Unterfamilie der Vespinae weisen Ähnlichkeit untereinander auf.

Sehr stark ausgeprägt ist die Kreuzreaktivität auf Proteinebene zwischen den verschiedenen Arten. Die Allergene der verschiedenen Vespulaarten besitzen z.B. bis zu 95% identische Aminosäuresequenzen; auch zwischen den verschiedenen Gattungen der Vespinae, also den *Vespa*, *Dolichovespulae* und *Vespulae*, tritt Kreuzreaktivität auf Proteinebene auf, sie ist jedoch bereits schwächer ausgeprägt zwischen den unterschiedlichen Arten [2]. Die Kreuzreaktivität unter den Vespinae ist hauptsächlich durch die Phospholipase A1 bedingt; es wurde jedoch gezeigt dass auch die Hyaluronidasen sowie Antigen 5 der unterschiedlichen Vespinae miteinander kreuzreagieren [2, 11].

CCD spielen beim Auftreten von Kreuzreaktivität innerhalb der Vespinae vermutlich nur eine untergeordnete Rolle, da die sehr stark ausgeprägte Homologie der Aminosäuresequenzen dominiert [22].

1.6.5 Kreuzreaktivität innerhalb der Polistinae

Analog zu den Vespinae verhält es sich bei Polistinae. Die europäischen Polistinae zeigen untereinander sehr deutliche Kreuzreaktivität auf Proteinebene, während die Reaktivität zwischen den europäischen und den amerikanischen Polistinae schon deutlich schwächer ist [14, 61]. So sind z.B. die Aminosäuresequenzen von Antigen 5 jeweils innerhalb der europäischen bzw. amerikanischen Polistinae zu etwa 98% homolog. Vergleicht man jedoch die Aminosäuresequenzen der europäischen Arten mit denen der amerikanischen, so sinkt der Grad der Homologie auf 85% [50]. Dieser Unterschied in den Aminosäuresequenzen von Antigen 5 wird als wichtigste Ursache für die limitierte Kreuzreaktivität zwischen den amerikanischen und den europäischen Polistinae betrachtet [2, 38, 50, 69].

Über die mögliche Bedeutung von CCD bzw. das Vorhandensein von CCD-Bindungsstellen in Polistesgift finden sich derzeit in der Literatur noch keine Angaben. Da jedoch im Vespulagift Hyaluronidase als glykanhaltiges Allergen und somit mögliche Bindungsstelle für CCD-Antikörper identifiziert wurde und zwischen den Hyaluronidasen in Vespula- und Polistesgift bis zu 92% Sequenzidentität besteht, liegt es nahe zu vermuten, dass auch im Polistesgift CCD-Bindungsstellen vorhanden sind [24, 38].

1.6.6 Kreuzreaktivität zwischen Vespinae und Polistinae

Geringer als innerhalb der jeweiligen Unterfamilie ist im Vergleich dazu die Kreuzreaktivität auf Proteinebene zwischen den beiden Vespidaeunterfamilien, den Vespinae und Polistinae, ausgeprägt. In einer Studie von Caruso et al. [6] wird berichtet, dass in einer Gruppe von Patienten, die eine Doppelsensibilisierung gegen *Polistes dominulus* und *Vespula vulgaris* aufwiesen, in 69% der Fälle Kreuzreaktivität auf Proteinebene als Ursache der Doppelsensibilisierung identifiziert werden konnte. Auch hier wird das Antigen 5 als die hauptsächliche kreuzreagierende Komponente vermutet, wenngleich die anderen Allergene einander ebenfalls strukturell ähnlich sind und somit potentielle Ursachen für die Kreuzreaktivität zwischen Vespinae und Polistinae darstellen [19, 36].

Möglicherweise spielt hier auch die Kreuzreaktion durch kreuzreagierende Kohlenhydratstrukturen eine bedeutende Rolle [22].

1.6.7 Kreuzreaktivität zwischen Apidae und Vespidae

30% bis 50% aller Patienten mit Hymenopterengiftallergie zeigen in Haut- und/oder In-vitro-Tests eine Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift [7, 17, 46]. Die Kreuzreaktivität auf Proteinebene zwischen Bienen- und Wespengift ist durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Gifte zwar begrenzt, aber dennoch möglich: In 20% bis 40% der Fälle wird Kreuzreaktivität auf Proteinebene zwischen Bienen- und Wespengift als Ursache für auftretende Doppelsensibilisierungen angenommen [22]. Beide Gifte enthalten das Enzym Hyaluronidase; die Aminosäuresequenzen der beiden Hyaluronidasen sind zu 50% homolog und werden als die Hauptkomponente der Kreuzreaktivität auf Proteinebene zwischen den beiden Familien angesehen [2, 17]. Dagegen existieren zwischen den Aminosäuresequenzen der Phospholipase A2 im Bienengift und der Phospholipase A1 im Wespengift keine Homologien und somit auch keine Kreuzreaktivität [38].

Bezüglich des Ausmaßes der Kreuzreaktivität auf Proteinebene zwischen Bienen- und Polistesgift ließen sich keine Daten finden. Zwischen den Giften von *Vespula* und *Polistes* besteht Kreuzreaktivität und existieren somit Strukturhomologien von Antigen 5, Phospholipase A1 und Hyaluronidase [19], die Hyaluronidasen werden als Hauptkomponente der Kreuzreaktivität zwischen Wespen- und Polistesgift gesehen. Dies legt die Vermutung nahe, dass auch zwischen Bienen- und Polistesgift eine Kreuzreaktion auf Proteinebene

bestehen kann, welche von ähnlichem Ausmaß wie die Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Vespulagift ist [17, 22].

Zwischen Apidae und Vespidae scheint auch die Kreuzreaktivität durch die CCD eine wichtige Rolle zu spielen. In einer Studie von Hemmer et al. [25] konnte gezeigt werden, dass die Sera von doppelsensibilisierten Patienten gegen Bienen- und Vespulagift in 80% sehr stark mit Glykanen anderer Allergene reagierten, was ein Hinweis auf das Vorliegen von CCD-Antikörpern sein kann. Bei Sera von Patienten, bei denen keine Doppelsensibilisierung vorlag, lag der Anteil der Reaktivität lediglich bei 10%. Dies lässt auf ein stark gehäuftes Vorliegen und somit eine bedeutende Rolle von CCD für Kreuzreaktionen bei Patienten mit Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Vespulagift schließen. In dieser Studie wird postuliert, dass kreuzreagierende Kohlenhydratstrukturen in 50% der Fälle die Ursache von Doppelsensibilisierungen gegen Apis- und Vespulagift darstellen.

1.6.8 Wahl des Giftes für die spezifische Immuntherapie

Bei der Diagnose einer Doppelsensibilisierung gegen mehrere Insektengifte in den diagnostischen Tests ist es für die weitere Therapie von großer Bedeutung, zwischen einer tatsächlichen Sensibilisierung gegen beide Insektengifte und einer eventuellen Kreuzreaktivität zu differenzieren. Diese Unterscheidung hat Konsequenzen für die Vorgehensweise bei der spezifischen Immuntherapie.

Ziel dieses Vorgehens ist es, die für den Patienten optimale Behandlung zu finden. Zum einen ist es bei tatsächlichen Doppelsensibilisierungen wichtig, alle Allergene, gegen die der Patient sensibilisiert ist, in die spezifische Immuntherapie einzubeziehen, um eine optimale Schutzwirkung zu erreichen. Andererseits sollte man es vermeiden, eine Hypo-sensibilisierungsbehandlung mit Allergenen, gegen die keine ursprüngliche Sensibilisierung vorliegt, durchzuführen. In Studien von Juarez et al. [33] und Marsh et al. [42] wurde festgestellt, dass die Injektion von hochdosierten Allergenen, wie sie bei einer spezifischen Immuntherapie erfolgt, bei Patienten, die primär nicht gegen die Allergene sensibilisiert sind, die Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen diese bewirken kann. Meist sind diese nur vorübergehend im Blut nachweisbar. Jedoch kann es gerade bei Allergiekranken zu einer Persistenz und somit Sensibilisierung gegen eine Substanz kommen, gegen die der Patient ursprünglich nicht allergisch reagiert hatte [6, 33, 66]. Dies muss natürlich vermieden werden.

1.7 Atopie

Als Atopie bezeichnet man die Neigung zur Entwicklung von atopischem Ekzem, allergischem Asthma bronchiale sowie Rhinoconjunctivitis allergica [52, 58].

1.8 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, Informationen darüber zu erlangen, ob Stiche von Insekten der Gattung *Polistes* in Süddeutschland bereits eine Rolle bei der Entstehung von Insektengiftallergien spielen. Dafür wurde bei Patienten mit Verdacht auf Hymenoptereingiftallergie ein Pricktest mit Polistesgift durchgeführt und das spezifische IgE gegen Polistesgift im Serum bestimmt. Die Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung wurden miteinander verglichen, um Hinweise auf die Ursache der Polistesgiftsensibilisierung zu erhalten.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten

Wir untersuchten Patienten, welche sich in den Zeiten vom 09.02.2002 bis 12.03.2003 sowie vom 29.09.2006 bis 22.06.2007 in der Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München mit Verdacht auf eine systemische anaphylaktische Reaktion auf einen Insektenstich vorstellten. Bei diesen Patienten wurde neben der üblichen Anamnese und Diagnostik das spezifische IgE gegen Polistesgift im Serum bestimmt. Bei einer Untergruppe dieser Patienten wurde zudem ein titrierter Hauttest mit Polistesgift durchgeführt.

2.2 Anamnese

2.2.1 Anamnesebogen

Aus dem in der Allergieabteilung standardisiert verwendeten Anamnesebogen (siehe Anlage) wurden das Datum des letzten Sticheignisses sowie Informationen über die Atopieanamnese (Vorliegen von allergischem Asthma, atopischem Ekzem oder Heuschnupfen) entnommen.

2.2.2 Auslandsanamnese

Einige Patienten waren in der Anamnese nach einem Insektenstich im Ausland befragt worden. Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung, bei denen in der Patientenakte keine Anamnese bezüglich Sticheignissen im Ausland vorlag, wurden nachträglich telefonisch diesbezüglich befragt.

2.3 Basisdiagnostik

2.3.1 Hauttests mit Bienen- und Wespengift

Der Hauttest wurde mit ALK®-Bienengift (*Apis mellifera*) und ALK®-Wespengift (*Vespa spp.*) (ALK Scherax, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Für den Pricktest wurde die jeweilige Lösung zunächst in einer Konzentration von 0,1 µg/ml auf die Innenseite der Unterarme aufgetragen und die Haut darunter mit einer Lanzette kurz angestochen. Nach

einer Wartezeit von 15 -20 Minuten wurde das Ergebnis abgelesen. Der Test wurde als positiv bezeichnet, wenn eine Quaddel mit >3 mm Durchmesser aufgetreten war. Bei einem Quaddeldurchmesser von <2 mm galt der Test als negativ, bei Durchmessern von 2-3 mm als fraglich positiv. Die Positivkontrolle wurde mit 0,1%iger Histamindihydrochlorid-Lösung, die Negativkontrolle mit 0,9%iger NaCl-Lösung durchgeführt. Bei negativem oder fraglich positivem Testergebnis wurde bei gleichem Procedere die Konzentration schrittweise jeweils um eine Zehnerpotenz erhöht, bis der Test positiv ausfiel oder eine Konzentration von 100 µg/ml erreicht war.

Bei Patienten, die auch bei dieser Konzentration kein positives Hauttest-Ergebnis zeigten, wurde im Anschluss ein Intradermaltest durchgeführt, wobei eine Giftlösung der Konzentration 1 µg/ml injiziert wurde. Eine Negativkontrolle erfolgte mittels Injektion von 0,9%iger NaCl-Lösung. Das Ergebnis wurde ebenfalls nach 15-20 Minuten abgelesen.

2.3.2 Pricktest mit Aeroallergenen

Zusätzlich zu den Hauttests mit Bienen- und Wespengift wurden Pricktests mit Gräserpollenmischung, Katzenepithelien und *Dermatophagoides pteronyssinus* durchgeführt (Smith Kline Beecham Pharma, München, Deutschland). Dabei wurde die jeweilige Allergenlösung einmalig auf die Innenseite der Unterarme aufgetragen. Danach wurde die Haut mit einer Lanzette kurz angestochen. Die Ablesung der Ergebnisse erfolgte nach 15 -20 Minuten. Bei einem Quaddeldurchmesser von >3 mm wurde das Testergebnis als positiv bezeichnet. Lag der Quaddeldurchmesser <2 mm galt der Test als negativ, bei Durchmessern von 2-3 mm als fraglich positiv.

2.3.3 Spezifisches IgE und Gesamt-IgE

Mittels des ImmunoCAP-Systems (Phadia, Freiburg, Deutschland) wurden Gesamt-IgE sowie allergenspezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift im Serum bestimmt. Die Werte des spezifischen IgE gegen Bienen- und Wespengift wurden den CAP-Klassen 0-6 zugeordnet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung der Werte für das spezifische IgE in CAP-Klassen [68]

CAP-Klasse	Spezifisches IgE (kU/l)
0	<0,35
1	0,35 - 0,70
2	0,71 – 3,50
3	3,51 – 17,50
4	17,51 – 50,00
5	50,01 – 100,00
6	>100

Spezifisches IgE <0,35 kU/l war bei den Patienten, welche sich in den Jahren 2002-2003 vorgestellt hatten, nicht genauer bestimmt worden und ging als ein Wert von 0,17 kU/l in die Auswertungen ein. Bei den Messungen der Patienten aus den Jahren 2006-2007 wurden auch Werte für das spezifische IgE, die unter 0,35 kU/l lagen, exakt bestimmt und gingen so in die Auswertung ein. Bei Werten des spezifischen IgE von >100 kU/l wurde ein Wert von 100 kU/l für die Auswertungen verwendet.

2.3.4 Definition der Bienen- und Wespengiftsensibilisierung

Eine Sensibilisierung gegen Bienen- und/oder Wespengift im Hauttest wurde festgestellt, wenn im Prick- oder Intrakutantest ein mindestens einfach positives Ergebnis vorlag. Fraglich positive Ergebnisse im Hauttest wurden als negativ behandelt.

Von einer Sensibilisierung im In-vitro-Test wurde gesprochen, wenn eine Konzentration von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum von mehr als 0,35 kU/l (CAP-Klasse > 0) gemessen wurde.

2.3.5 Hyposensibilisierungsbehandlung

Nach Zusammenschau der Anamnese, der Ergebnisse von Hauttest und spezifischem IgE im Serum sowie ggf. weiterer ergänzender Untersuchungen wurde bei den Patienten die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespen-, Bienen- oder Wespen- und Bienengift gestellt.

2.4 Polistes-spezifische Diagnostik

2.4.1 Hauttests mit Polistesgift

Bei den Patienten aus den Jahren 2006-2007 wurde ein Hauttest mit Pharmalgen-Gift von *Polistes dominulus* (ALK-Abellò, Hørsholm, Dänemark) durchgeführt. Die Vorgehensweise des Prick- und Intrakutantests sowie die Bewertung der Ergebnisse erfolgte analog zu den in 2.3.1 beschriebenen Tests mit Bienen- und Wespengift.

2.4.2 Spezifisches IgE gegen Polistesgift

Bei allen Patienten wurden spezifische IgE-Antikörper gegen das Gift von *Polistes spp.* bestimmt. Diese Untersuchung wurde mit dem ImmunoCAP-System (Phadia, Freiburg, Deutschland) durchgeführt. Die Werte wurden entsprechend 2.3.3 (Tabelle 3) den jeweiligen CAP-Klassen zugeordnet.

2.4.3 Definition der Polistesgiftsensibilisierung

Da nicht bei allen Patienten mit negativem Pricktest mit Polistesgift ein Intrakutantest mit Polistesgift durchgeführt worden war, wurde der Intrakutantest mit Polistesgift nicht in die Auswertung miteinbezogen. Eine Polistesgiftsensibilisierung im Hauttest wurde festgestellt, wenn ein mindestens einfach positives Ergebnis im Pricktest vorlag. Fraglich positive Ergebnisse im Pricktest wurden als negativ behandelt.

Die Definition einer Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test erfolgte analog zu 2.3.4.

2.5 Gruppeneinteilungen

2.5.1 Alter

Das Alter der Patienten wurde in die folgenden 4 Klassen unterteilt: 0- 20 Jahre, 21-40 Jahre, 41-60 Jahre, über 60 Jahre.

2.5.2 Zeitabstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik

Aus dem Datum des letzten Stichereignisses und dem Datum der Vorstellung des Patienten zur allergologischen Diagnostik wurde der zeitliche Abstand zwischen den beiden Ereignissen in Monaten errechnet. Die jeweils errechnete Zeitspanne wurde einer der folgenden Gruppen zugeordnet: Bis 1 Monat, 2-6 Monate, 7-12 Monate, 13-60 Monate, über 60 Monate.

2.5.3 Atopie

Eine atopische Diathese (Veranlagung für die Entwicklung atopischer Krankheiten) wurde festgestellt, wenn im Hauttest mit Aeroallergenen mindestens eine positive Reaktion auf eines der getesteten Allergene vorlag. Fraglich positive Ergebnisse im Hauttest mit Aeroallergenen wurden als negativ behandelt. Eine atopische Diathese wurde auch bei denjenigen Patienten festgestellt, welche zwar keine positive Reaktion im Hauttest mit Aeroallergenen gezeigt hatten oder bei denen der Hauttest mit Aeroallergenen nicht durchgeführt worden war, bei denen jedoch anamnestisch Heuschnupfen, Asthma bronchiale oder atopisches Ekzem bekannt war.

2.5.4 CAP-Klassen

Die CAP-Klassen wurden für die Auswertungen nochmals in 3 Gruppen unterteilt. Hierbei wurde bei einer CAP-Klasse von 0 von keiner Sensibilisierung, bei den CAP-Klassen 1 und 2 von einer leichten Sensibilisierung und bei CAP-Klassen > 2 von einer starken Sensibilisierung gesprochen.

2.5.5 Gesamt-IgE

Der Normbereich für das Gesamt-IgE im Serum lag zwischen 0 kU/l und 100 kU/l. Werte über 100 kU/l wurden als erhöhte Gesamt-IgE-Werte definiert.

2.6 Datenerhebung und statistische Methoden

Alle Daten zur Anamnese und Diagnostik wurden den Akten der allergologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München entnommen.

Die Daten wurden in Microsoft Excel 10.0 eingegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0 für Windows.

Die Berechnung von Häufigkeiten erfolgte mit der Funktion „Deskriptive Statistik“ des SPSS-Programms.

Da die vorliegenden metrischen Werte nicht einer Normalverteilung folgten, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Kategoriale Variablen wurden, sofern mehr als zwei Ausprägungen vorhanden waren, wechselnd zu zwei inhaltlich passenden Gruppen zusammengefasst und mittels des Chi-Quadrat-Vierfeldertests auf Unabhängigkeit überprüft. War bei einem Vierfeldertest mindestens eine erwartete Häufigkeit < 5 , so wurde Fishers exakter Test, zweiseitig, verwendet. Zur Berechnung der Korrelation der Werte für das spezifische IgE gegen Insektengifte wurde bei nicht normal verteilten Werten die Rangkorrelation nach Spearman, einseitig, verwendet.

Es galt das Signifikanzniveau $p=0,05$. Bei einem $p\leq 0,01$ wurde von einem hochsignifikanten Ergebnis gesprochen, bei einem $p\leq 0,05$ von einem signifikanten Ergebnis.

3 Ergebnisse

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden 20 Patienten, bei denen die Diagnostik nicht vollständig durchgeführt worden war. 12 Patienten, bei denen nach ausführlicher Anamnese (geringe örtliche Reaktion) und Durchführung der allergologischen Diagnostik der Verdacht auf das Vorliegen einer stattgehabten systemischen allergischen Reaktion nicht bestätigt werden konnte und somit keine Indikation für eine Hyposensibilisierungsbehandlung gegen ein bestimmtes Insekt gestellt wurde, wurden ebenso von der Auswertung ausgeschlossen wie weitere 12 Patienten, die in der Vergangenheit schon einmal hyposensibilisiert worden waren bzw. sich mit einer laufenden, auswärts begonnenen Hyposensibilisierungsbehandlung vorstellten.

Nach Ausschluss der genannten 44 Patienten wurden insgesamt 151 Patienten in die Auswertung einbezogen, darunter 65 Patienten, bei denen auch ein Pricktest mit Polistesgift durchgeführt worden war.

3.1 Patienten

Insgesamt wurden 151 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Davon waren 63 Patienten (41,7%) männlich und 88 (58,3%) weiblich.

Der Altersdurchschnitt lag bei $45,8 \pm 16,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 11 Jahre, der älteste 77 Jahre alt. Der Altersmedian lag bei 44 Jahren. Die Patienten wurden nach ihrem Alter in Gruppen eingeteilt (Tabelle 4). Der größte Anteil der Patienten (36,4%) lag in der Altersgruppe von 41-60 Jahren.

Tabelle 4: Einteilung der Patienten in Altersklassen (n=151)

Alter	Anzahl Patienten	%
0-20 Jahre	12	7,9
21-40 Jahre	46	30,5
41-60 Jahre	55	36,4
>60 Jahre	38	25,2
Gesamt	151	100,0

3.1.1 Zeitabstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik

Der Abstand zwischen dem letzten Stichereignis und dem Zeitpunkt der Vorstellung der Patienten zur allergologischen Diagnostik betrug im Mittel $26,0 \pm 58,1$ Monate. Der Median lag bei 5 Monaten. Der kürzeste Zeitabstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik betrug <1 Monat, der längste 318 Monate.

Einen Überblick über die Verteilung gibt Abbildung 2. Bei den meisten Patienten betrug der Abstand zwischen dem letzten Stichereignis und der Vorstellung zur Diagnostik 2-6 Monate.

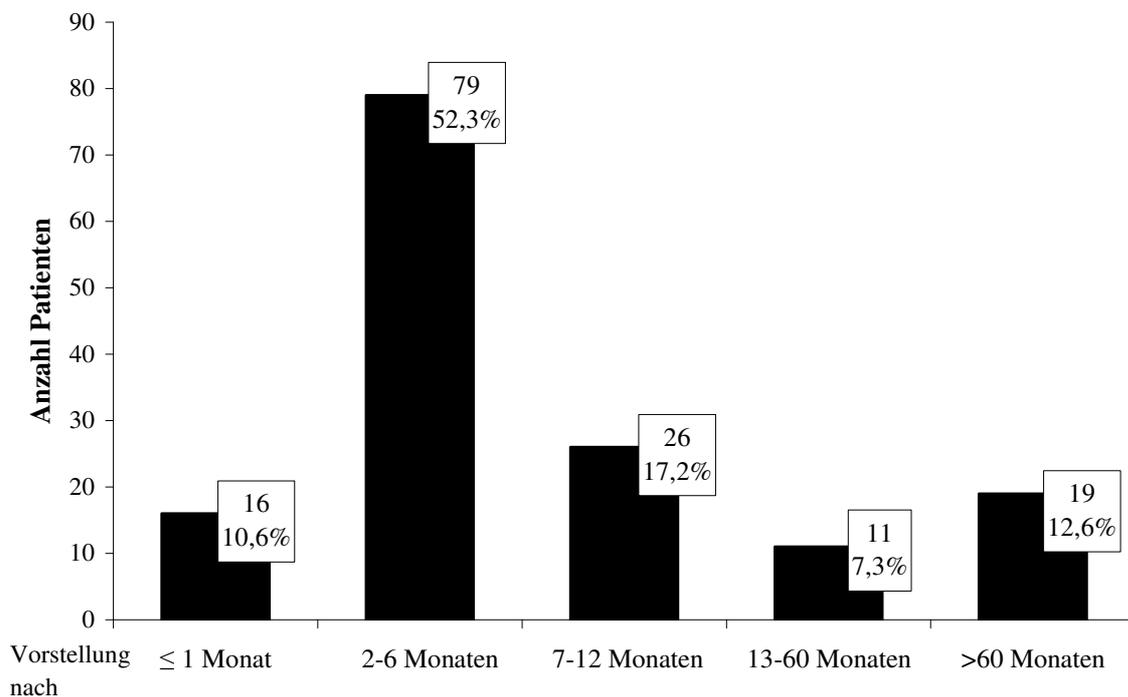


Abbildung 2: Abstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik (n=151)

3.1.2 Hyposensibilisierung

Nach Abschluss der Diagnostik wurde bei 113 Patienten (74,8%) die Indikation zu einer Hyposensibilisierung mit Wespengift gestellt. Die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienengift wurde bei 16 Patienten (10,6%), mit Bienen- und Wespengift bei 22 Patienten (14,6%) gestellt (Abbildung 3). Zur Hyposensibilisierung mit Polistesgift bestand bei keinem der Patienten eine Indikation.

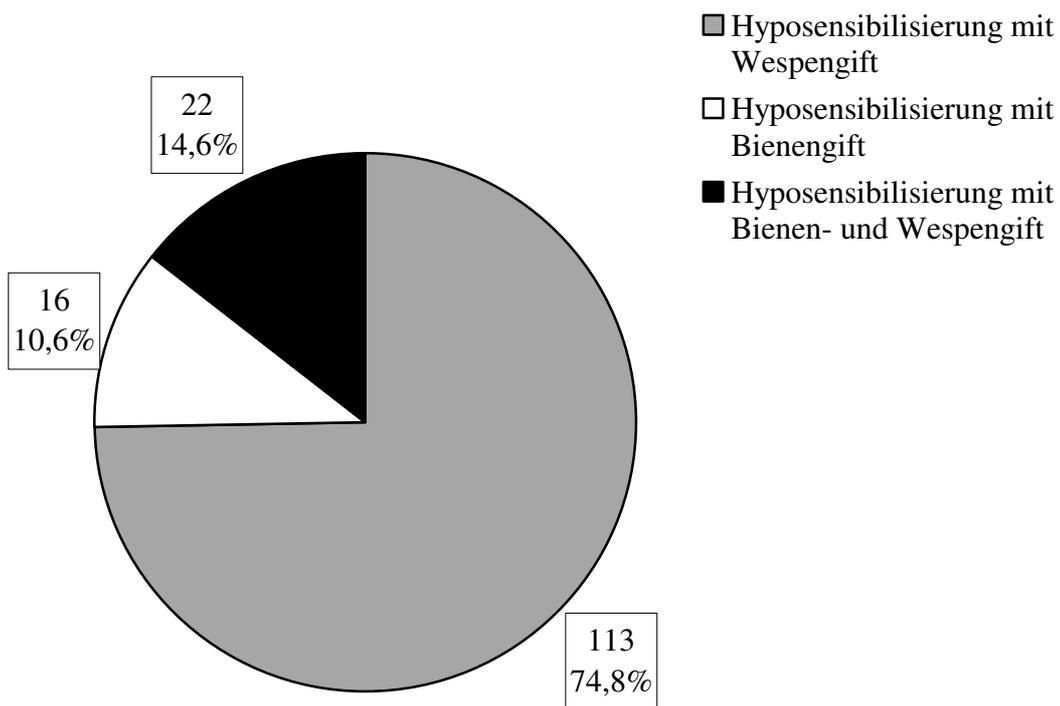


Abbildung 3: Indikation zur Hyposensibilisierung mit Insektengift (n=151)

3.1.3 Hauttest mit Bienen-, Wespen- und Polistesgift

Am häufigsten zeigte sich eine gleichzeitige Sensibilisierung sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift im Hauttest (68 Patienten, 45,0%). Eine ausschließliche Sensibilisierung gegen Wespengift kam bei 63 Patienten (41,7%) vor, eine ausschließliche Bienengiftsensibilisierung bei 14 Patienten (9,3%). 6 Patienten (4,0%) zeigten keine Sensibilisierung im Hauttest. Einen Überblick gibt Abbildung 4.

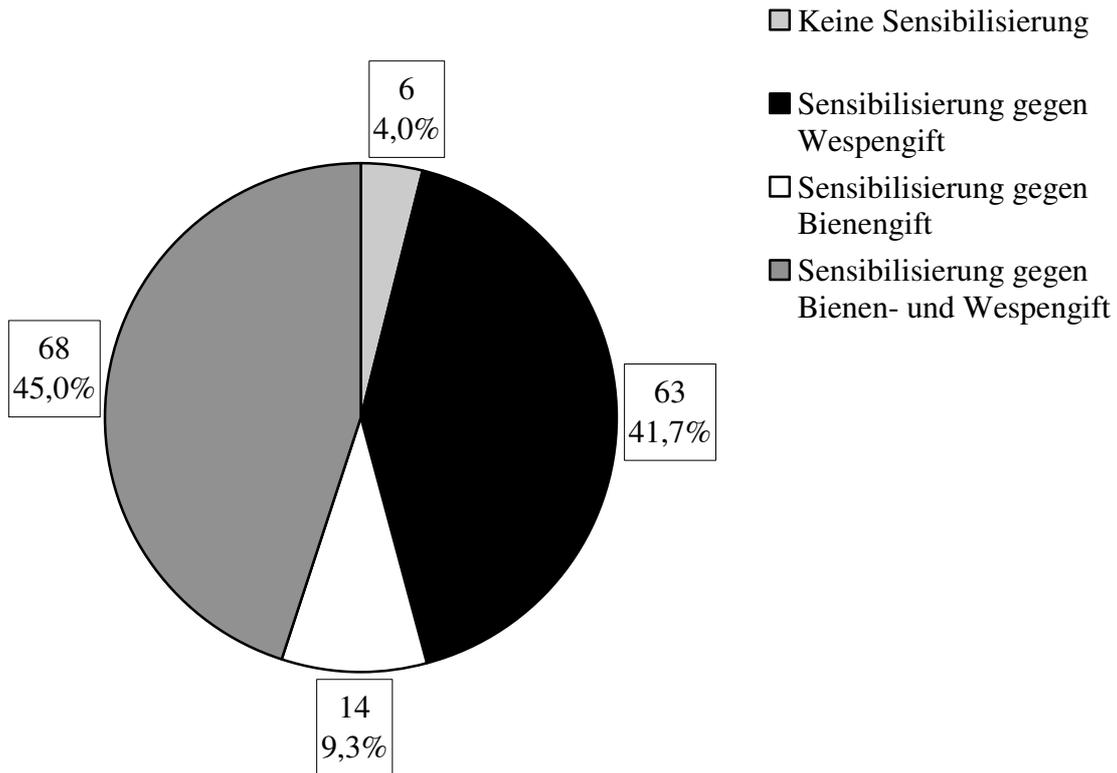


Abbildung 4: Insektengiftsensibilisierung im Hauttest (n=151)

Bei 65 Patienten war außerdem ein Pricktest mit Polistesgift durchgeführt worden. Hierbei zeigten 13 Patienten (20,0%) eine Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest, 52 Patienten (80,0%) waren nicht gegen Polistesgift im Pricktest sensibilisiert.

3.1.4 Spezifische IgE-Antikörper gegen Insektengift im In-vitro-Test

Der Mittelwert für das spezifische IgE gegen Bienengift im Serum betrug $4,16 \pm 13,38$ kU/l, der Median 0,41 kU/l. Als niedrigster Wert wurden 0,01 kU/l, als höchster Wert >100 kU/l gemessen.

Der Spiegel der spezifischen IgE-Antikörper gegen Wespengift im Serum lag im Mittel bei $7,34 \pm 15,90$ kU/l, der Median lag bei 2,18 kU/l. Der niedrigste gemessene Wert betrug 0,00 kU/l, der höchste >100 kU/l.

Für das spezifische IgE gegen Polistesgift lag der Mittelwert bei $0,52 \pm 1,57$ kU/l. Der Median betrug 0,17 kU/l, der niedrigste gemessene Wert 0,00 kU/l und der höchste 14,90 kU/l.

Am häufigsten fand sich im In-vitro-Test eine Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift (53 Patienten, 35,1%). 41 Patienten (27,2%) waren nur gegen Wespengift, 7 Patienten (4,6%) nur gegen Bienengift sensibilisiert. Eine Sensibilisierung gegen Wespen- und Polistesgift zeigten 8 Patienten (5,3%), 20 Patienten (13,2%) waren gegen Bienen-, Wespen- und Polistesgift sensibilisiert. Insgesamt zeigten also 28 Patienten eine anteilige Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test. Einen Überblick gibt Abbildung 5.

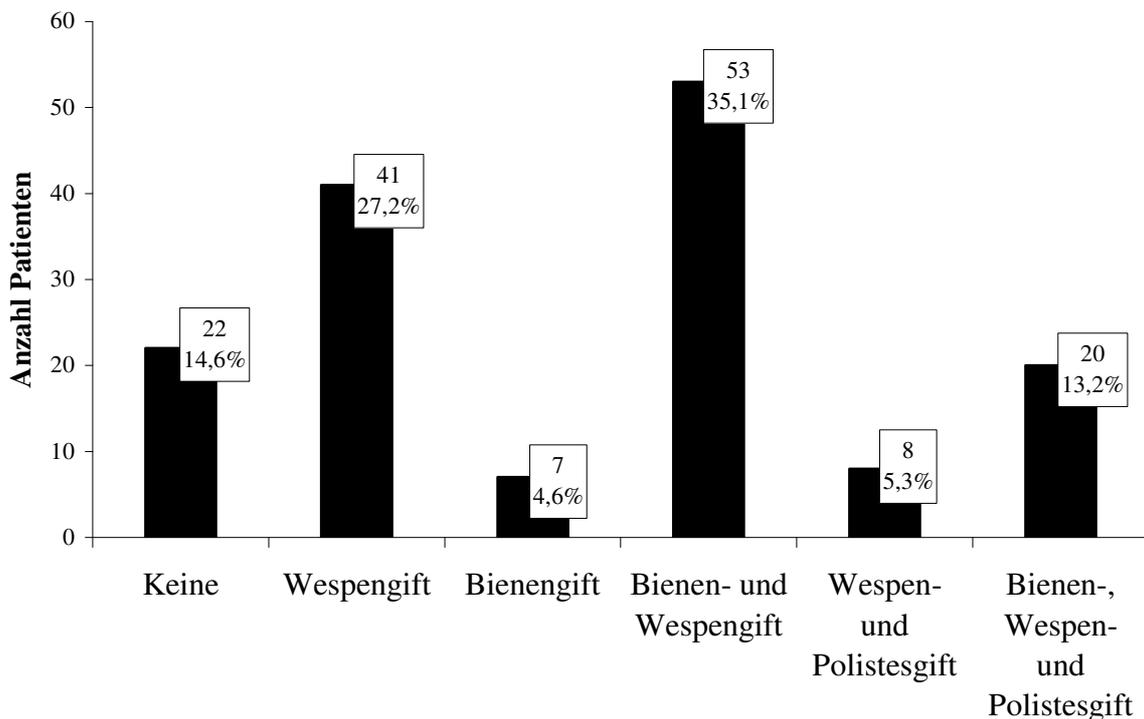


Abbildung 5: Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Insektengifte im Serum (n=151)

In Tabelle 5 ist die Stärke der Sensibilisierung zum jeweiligen Sensibilisierungsmuster bei den 129 Patienten mit Sensibilisierung im In-vitro-Test dargestellt. Von den Patienten, die im In-vitro-Test nur gegen Bienen- bzw. nur gegen Wespengift sensibilisiert waren, lag bei den meisten (4 Patienten, 57,1% bzw. 27 Patienten, 65,9%) eine leichte Sensibilisierung im Sinne einer CAP-Klasse 1 oder 2 vor. Die Patienten mit Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift im In-vitro-Test zeigten zum größten Teil (4 Patienten, 79,2%) eine leichte Sensibilisierung gegen Bienengift. Gegen Wespengift lag bei diesen Patienten in 54,7% der Fälle (29 Patienten) eine leichte Sensibilisierung, in 45,3% der Fälle (24 Patienten) eine starke

Sensibilisierung im Sinne einer CAP-Klasse >2 vor. Unter den Patienten mit Sensibilisierung gegen Wespen- und Polistesgift im In-vitro-Test lag in den meisten Fällen (7 Patienten, 87,5%) eine starke Sensibilisierung gegen Wespengift im In-vitro-Test vor. Gegen Polistesgift waren 6 Patienten (75,0%) leicht, 2 Patienten (25,0%) stark sensibilisiert. Patienten, die gegen Bienen-, Wespen- und Polistesgift im In-vitro-Test sensibilisiert waren, zeigten zum größten Teil (13 Patienten, 65,0% bzw. 14 Patienten, 70,0%) eine starke Sensibilisierung gegen Bienen- bzw. Wespengift. Die meisten dieser Patienten (18 Patienten, 90,0%) waren nur leicht gegen Polistesgift sensibilisiert

Tabelle 5: Stärke der Sensibilisierung gegen Insektengifte (n=129)

CAP-Klasse	Bienengift n (%)	Wespengift n (%)	Bienen-/ Wespengift n/n (%/%)	Wespen-/ Polistesgift n/n (%/%)	Bienen-/Wespen-/ Polistesgift n/n/n (%/%/%)
0	0 (0,0)	0 (0,0)	0/0 (0,0/0,0)	0/0 (0,0/0,0)	0/0/0 (0,0/0,0/0,0)
1-2	4 (57,1)	27 (65,9)	42/29 (79,2/54,7)	1/6 (12,5/75,0)	7/6/18 (35,0/30,0/90,0)
>2	3 (42,9)	14 (34,1)	11/24 (20,8/45,3)	7/2 (87,5/25,0)	13/14/2 (65,0/70,0/10,0)
Gesamt	7 (100)	41 (100)	53 (100/100)	8 (100/100)	20 (100/100/100)

3.1.5 Hauttest mit Aeroallergenen

Ein Hauttest mit Aeroallergenen war bei 147 der 151 Patienten durchgeführt worden. Eine Sensibilisierung gegen mindestens eines der getesteten Aeroallergene konnte bei 61 der 147 Patienten (41,5%) festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Bei den 61 Patienten, bei denen der Pricktest mit Aeroallergenen ein positives Ergebnis erbracht hatte, zeigt sich aufgeschlüsselt folgendes Sensibilisierungsmuster: 30 Patienten (49,2%) waren gegen eines der drei getesteten Aeroallergene (Gräserpollen, Katzenepithelien oder Hausstaubmilbe) sensibilisiert, 17 Patienten (27,9%) gegen zwei der Aeroallergene. Bei 14 Patienten (23,0%) lag eine Sensibilisierung gegen alle drei getesteten Aeroallergene vor.

Tabelle 6: Sensibilisierung im Hauttest mit Aeroallergenen (n=147)

Sensibilisierung im Hauttest mit Aeroallergenen	Anzahl Patienten	%
Keine	86	58,5
Gräserpollen	15	10,2
Katzenepithelien	6	4,1
Hausstaubmilbe	9	6,1
Gräserpollen und Katzenepithelien	7	4,8
Gräserpollen und Hausstaubmilbe	8	5,4
Katzenepithelien und Hausstaubmilbe	2	1,4
Gräserpollen, Katzenepithelien und Hausstaubmilbe	14	9,5
Gesamt	147	100,0

3.1.6 Atopie

Von den Patienten mit negativem oder nicht durchgeführtem Hauttest mit Aeroallergenen lag bei 16 Patienten eine positive Anamnese für Heuschnupfen, Asthma bronchiale oder atopisches Ekzem vor. Somit konnte eine atopische Diathese mit Vorliegen einer Sensibilisierung gegen mindestens ein Aeroallergen und/oder einer positiven Anamnese bei insgesamt 77 Patienten (52,4%) festgestellt werden.

3.1.7 Gesamt-IgE

Der Spiegel des Gesamt-IgE im Serum wurde bei 148 Patienten ermittelt. Der Wert für das Gesamt-IgE lag im Mittel bei $208,39 \pm 619,24$ kU/l, der Median lag bei 66,50 kU/l. Der niedrigste gemessene Wert betrug 2,73 kU/l, der höchste 6380,00 kU/l.

54 Patienten (36,5%) hatten einen erhöhten Spiegel von Gesamt-IgE im Serum, bei ihnen wurden Werte von über 100 kU/l gemessen.

3.1.8 Auslandsanamnese

Insgesamt waren bei 56 der 151 Patienten Informationen bezüglich eines Insektenstiches im Ausland vorhanden. Davon waren bei 23 der 56 Patienten (41,1%) Stichereignisse im

Ausland erinnerlich, die restlichen Patienten gaben an, nicht im Ausland gestochen worden zu sein.

Von den 23 im Ausland gestochenen Patienten hatten 9 Patienten in Italien einen Insektenstich erlitten, 4 Patienten in Österreich, 2 Patienten in Polen, 2 Patienten in den USA sowie jeweils 1 Patient in Rumänien, Südfrankreich, Ungarn, der Tschechischen Republik, der Türkei und auf Mauritius.

Keiner der Patienten mit Stichereignis im Ausland hatte im Rahmen des Insektenstichs im Ausland eine systemische anaphylaktische Reaktion erlitten.

3.2 Charakterisierung der gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten

3.2.1 Sensibilisierung gegen Polistesgift

Bei 20 der 36 gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten war sowohl ein Pricktest als auch ein In-vitro-Test mit Polistesgift durchgeführt worden (Pt. 1-20). Von diesen 20 Patienten waren 8 Patienten gegen Polistesgift nur im Pricktest sensibilisiert (Pt. 1-8), 7 Patienten gegen Polistesgift nur im In-vitro-Test (Pt. 9-15). Eine Sensibilisierung gegen Polistesgift sowohl im Pricktest als auch im In-vitro-Test lag bei 5 Patienten vor (Pt. 16-20).

Die restlichen 16 der 36 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung wiesen einen positiven In-vitro-Test mit Polistesgift auf (Pt. 21-36), ein Hauttest mit Polistesgift war bei diesen Patienten nicht durchgeführt worden.

Einen Überblick über die gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten gibt Tabelle 7.

3.2.2 Patienten mit Prick- und In-vitro-Test mit Polistesgift

Die 8 Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift lediglich im Pricktest (Pt. 1-8, siehe Tabelle 7) waren alle weiblichen Geschlechts. Der Abstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik betrug im Mittel $12,3 \pm 18,4$ Monate. Bei all diesen Patienten lag die Hauttestschwelle für Polistesgift bei $100 \mu\text{g/ml}$, 6 der 8 Patienten zeigten im Pricktest mit Wespengift die gleiche oder eine niedrigere Hauttestschwelle als im Pricktest mit Polistesgift. Ein Patient zeigte erst im Intrakutantest eine Sensibilisierung gegen Wespengift, und ein Patient war im Hauttest nicht gegen Wespengift sensibilisiert. Im Pricktest mit Bienengift lag bei 4 der 8 Patienten die Hauttestschwelle niedriger oder gleich hoch wie die Hauttestschwelle

Tabelle 7: Übersicht der gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten

Pt.	Alter (Jahre)	Geschl.	SG	Intervall	Atopie	SIT mit	Pricktestschwelle (µg/ml)			IC-Test (1µg/ml)		CAP-Klasse			Ges. IgE (kU/l)	Stich im Ausland
							B	W	P	B	W	B	W	P		
1	64	w	1	3	J	B/W	10	10	100	n.d.	n.d.	2	3	0	105	nein
2	63	w	2	5	N	W	neg	100	100	n.d.	n.d.	2	2	0	53,4	nein
3	72	w	2	5	N	W	neg	10	100	n.d.	n.d.	0	2	0	68,1	nein
4	53	w	3	9	N	W	100	100	100	n.d.	n.d.	0	1	0	23,2	nein
5	63	w	2	57	N	W	100	100	100	n.d.	n.d.	0	2	0	27,8	nein
6	66	w	2	8	J	W	neg	100	100	neg	n.d.	0	3	0	76	Türkei
7	24	w	2	11	J	B/W	100	neg	100	n.d.	neg	2	2	0	26,9	unbekannt
8	43	w	2	0,5	J	W	neg	neg	100	neg	pos	0	3	0	n.d.	unbekannt
9	66	w	2	0,5	J	W	neg	100	neg	neg	n.d.	0	3	2	319	Polen
10	64	m	2	51	J	W	neg	100	neg	pos	pos	2	2	1	n.d.	nein
11	66	w	2	5	J	W	neg	100	neg	neg	n.d.	2	4	1	204	unbekannt
12	41	m	2	1	J	B/W	100	100	neg	n.d.	n.d.	3	3	1	389	unbekannt
13	58	w	2	5	N	W	neg	100	neg	pos	n.d.	0	3	2	34,5	nein
14	33	m	2	32	J	B/W	100	100	neg	n.d.	n.d.	2	3	1	347	nein
15	43	m	2	10	J	W	neg	neg	neg	pos	pos	3	5	2	293	nein
16	37	m	2	3	N	W	neg	10	1	pos	n.d.	1	4	2	280	nein
17	53	w	2	3	J	W	100	100	100	n.d.	n.d.	4	4	2	472	nein
18	50	w	2	153	J	W	100	100	100	n.d.	n.d.	0	2	2	68,3	Polen
19	37	m	1	6	N	W	neg	10	10	neg	n.d.	0	3	3	166	nein
20	49	m	2	10	N	W	neg	100	100	n.d.	n.d.	0	3	2	91,3	unbekannt
21	59	m	3	1	N	B/W	100	100	n.d.	n.d.	n.d.	5	6	3	2801	unbekannt
22	17	m	2	1	J	B	100	neg	n.d.	n.d.	pos	6	2	1	413	unbekannt
23	46	m	2	1	N	B/W	neg	100	n.d.	pos	n.d.	3	2	1	331	nein
24	64	w	3	2	N	W	neg	100	n.d.	neg	n.d.	0	3	2	33,3	unbekannt
25	18	m	2	1	N	W	neg	100	n.d.	pos	n.d.	3	2	1	74,3	unbekannt
26	34	w	2	5	N	W	neg	100	n.d.	n.d.	n.d.	1	2	2	65	Mauritius
27	37	w	2	1	J	B/W	100	100	n.d.	n.d.	n.d.	4	3	2	239	Italien
28	61	w	1	4	J	W	100	100	n.d.	n.d.	n.d.	2	5	2	373	nein
29	48	m	2	4	J	W	neg	100	n.d.	pos	n.d.	4	3	2	202	unbekannt
30	37	m	1	3	J	W	neg	100	n.d.	pos	n.d.	3	4	2	268	nein
31	37	w	2	3	J	B/W	100	100	n.d.	n.d.	n.d.	4	3	2	574	nein
32	62	w	2	2	J	B	100	neg	n.d.	n.d.	neg	6	4	3	6380	unbekannt
33	41	m	1	6	J	W	neg	100	n.d.	neg	n.d.	2	3	1	195	nein
34	43	m	2	5	J	W	neg	100	n.d.	neg	n.d.	0	3	2	61,2	unbekannt
35	67	m	3	5	J	W	100	100	n.d.	n.d.	n.d.	0	3	3	48,3	nein
36	28	w	2	6	J	B	100	neg	n.d.	n.d.	neg	3	2	1	200	unbekannt

B, Bienengift; W, Wespengift; P, Polistesgift; Pt., Patient; SG, Schweregrad; Intervall, Abstand zwischen letztem Stich und Vorstellung des Patienten zur Diagnostik in Monaten; SIT mit, Indikation zur spezifischen Immuntherapie mit welchem Insektengift; IC-Test, Intrakutantest; Ges.IgE, Gesamt-IgE; m, männlich; w, weiblich; N, nein; J, ja; neg, negativ; n.d., nicht durchgeführt

im Pricktest mit Polistesgift. 2 Patienten waren auch im Intrakutantest nicht gegen Bienengift sensibilisiert, bei 2 war kein Intrakutantest mit Bienengift durchgeführt worden. Im In-vitro-Test zeigten alle 8 Patienten eine Sensibilisierung gegen Wespengift. Gegen Bienengift waren

3 Patienten leicht sensibilisiert. Bei 6 der 8 Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift nur im Pricktest wurde die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift, bei 2 Patienten mit Bienen- und Wespengift gestellt. Die Indikation zur alleinigen Hyposensibilisierung mit Bienengift wurde bei keinem dieser Patienten gestellt. 50% der Patienten waren atopisch veranlagt, der Mittelwert für das Gesamt-IgE lag bei $54,3 \pm 30,7$ kU/l.

Von den 7 Patienten, die nur im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisiert waren (Pt. 9-15, siehe Tabelle 7), waren 3 weiblich und 4 männlich. Der mittlere Abstand zwischen letztem Stich und Diagnostik lag bei $14,9 \pm 19,2$ Monaten. 6 dieser Patienten zeigten eine starke Sensibilisierung gegen Wespengift im In-vitro-Test, und alle 7 Patienten wiesen für Polistesgift eine niedrigere CAP-Klasse auf als für Wespengift. Gegen Bienengift zeigten 2 der 7 Patienten keine Sensibilisierung im In-vitro-Test, 3 Patienten zeigten eine leichte und 2 Patienten eine starke Sensibilisierung gegen Bienengift; diese 5 Patienten wiesen gegen Bienengift eine höhere CAP-Klasse auf als gegen Polistesgift. Im Hauttest zeigten 6 der 7 Patienten eine Sensibilisierung gegen Wespengift im Pricktest, ein Patient war im Intrakutantest gegen Wespengift sensibilisiert. Gegen Bienengift zeigten 2 Patienten eine Sensibilisierung im Pricktest, 2 Patienten im Intrakutantest, 3 Patienten waren nicht gegen Bienengift im Hauttest sensibilisiert. Die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift wurde bei 5 Patienten gestellt, bei 2 Patienten die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift. Die Indikation zur alleinigen Hyposensibilisierung mit Bienengift wurde nicht gestellt. 6 der 7 Patienten waren atopisch veranlagt. Das Gesamt-IgE lag im Mittel bei $264,4 \pm 128,6$ kU/l.

Unter den 5 Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift sowohl im Prick- als auch im In-vitro-Test (Pt. 16-20, siehe Tabelle 7) waren 2 Frauen und 3 Männer. Der Abstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik betrug im Mittel $35,0 \pm 66,0$ Monate. Bei 3 der 5 Patienten lag die Hauttestschwelle für Polistesgift im Pricktest bei $100 \mu\text{g/ml}$, bei je 1 Patient bei 10 bzw. $1 \mu\text{g/ml}$. Die Hauttestschwelle im Pricktest mit Wespengift war bei 4 der 5 Patienten gleich hoch wie im Pricktest mit Polistesgift, 1 Patient hatte eine höhere Hauttestschwelle für Wespengift als für Polistesgift. Im Pricktest mit Bienengift lag die Hauttestschwelle bei 2 Patienten gleich hoch wie für Polistesgift. Bei den übrigen 3 Patienten fiel der Pricktest mit Bienengift negativ aus. Bei 2 dieser Patienten wurde ein Intrakutantest mit Bienengift durchgeführt, der bei 1 Patienten positiv, bei 1 Patienten negativ ausfiel. Im In-

in-vitro-Test wiesen 3 der 5 Patienten eine niedrigere CAP-Klasse für Polistesgift als für Wespengift auf, die übrigen 2 Patienten zeigten gegen beide Insektengifte die gleiche CAP-Klasse. Gegen Bienengift wiesen 3 Patienten im In-vitro-Test keine Sensibilisierung auf, 1 Patient wies eine niedrigere und 1 Patient eine höhere CAP-Klasse für Bienengift als für Polistesgift auf. Bei allen 5 Patienten wurde die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift gestellt. 2 Patienten waren atopisch veranlagt, der Mittelwert für das Gesamt-IgE lag bei $215,5 \pm 165,5$ kU/l.

3.2.3 Stichereignisse im Ausland bei Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift

Von 23 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung waren Informationen bezüglich eines Stichereignisses vorhanden. Davon gaben 18 der 23 Patienten (78,3%) an, noch nie im Ausland von einem Insekt gestochen worden zu sein. Bei 5 Patienten (21,7%) war ein Stichereignis im Ausland vorgekommen. Zwei Patienten waren im Polen gestochen worden (Pt. 9 und 18), jeweils ein Patient in Italien (Pt. 27), der Türkei (Pt. 6) und auf Mauritius (Pt. 26).

Die beiden Patienten, die in Italien und Mauritius gestochen worden waren (Pt. 26 und 27), wiesen einen positiven In-vitro-Test mit Polistesgift auf – ein Hauttest mit Polistesgift war hier nicht durchgeführt worden.

Der in der Türkei gestochene Patient (Pt. 6) zeigte einen positiven Pricktest mit Polistesgift bei negativem In-vitro-Test mit Polistesgift.

Von den in Polen gestochenen Patienten zeigte einer (Pt. 9) eine Polistesgiftsensibilisierung nur im In-vitro-Test, während der zweite Patient (Pt. 18) im In-vitro-Test und Pricktest gegen Polistesgift sensibilisiert war.

3.2.4 Korrelation des spezifischen IgE für Bienen- bzw. Wespengift mit den Werten für Polistesgift

Bei der Analyse der Korrelation des spezifischen IgE gegen Bienengift mit dem spezifischen IgE gegen Polistesgift bei den 28 Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-

Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Spearman-Korrelation -0,15, Signifikanz einseitig 0,23).

Für den Zusammenhang des spezifischen IgE gegen Wespengift mit dem spezifischen IgE gegen Polistesgift bei den 28 Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test zeigte sich ein signifikanter gleichsinniger Zusammenhang (Spearman-Korrelation 0,48, Signifikanz einseitig 0,005; siehe Abbildung 6).

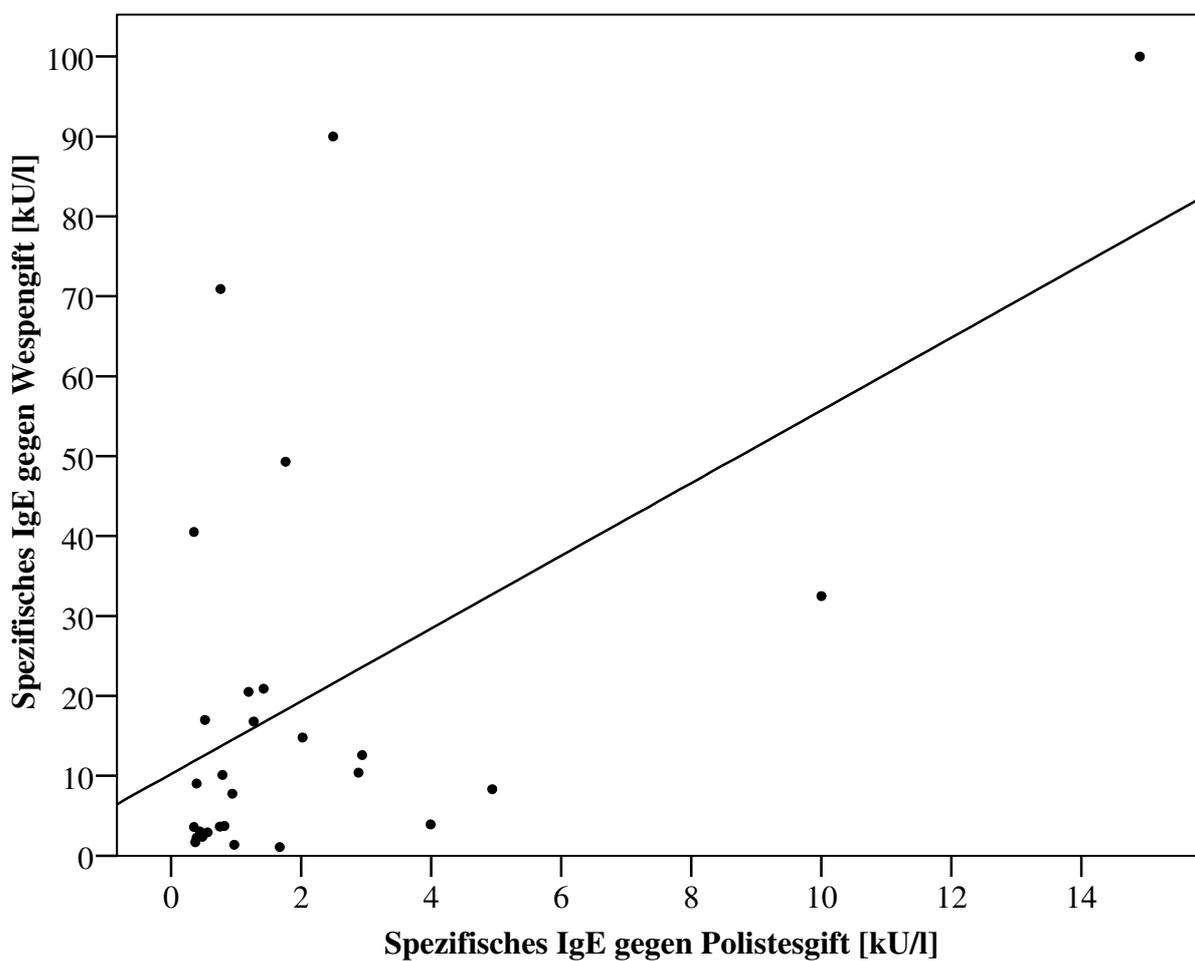


Abbildung 6: Zusammenhang der Konzentrationen von spezifischem IgE gegen Wespengift und Polistesgift im Serum (n=28); r=0,48

3.3 Vergleich der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test

Von den insgesamt 151 Patienten waren 28 (18,5%) gegen Polistesgift im In-vitro-Test sensibilisiert.

3.3.1 Alter und Geschlecht

Von den 28 im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten waren 16 (57,1%) männlich und 12 (42,9%) weiblich. Der Altersdurchschnitt lag bei $46,3 \pm 14,3$ Jahren.

Bei den 123 Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test waren 47 Patienten (38,2%) männlich, 76 (61,8%) weiblich. Der Altersdurchschnitt lag bei $45,7 \pm 16,6$ Jahren.

Bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten waren somit die meisten Patienten männlich, während sich bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test am häufigsten weibliche Patienten fanden. Dieser Unterschied war nicht signifikant, zeigte jedoch einen Trend ($p=0,067$). Im Bezug auf das Alter fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ($p=0,914$).

3.3.2 Zeitabstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik

Bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten betrug der durchschnittliche Abstand zwischen letztem Stich und der Vorstellung des Patienten zur Diagnostik $11,8 \pm 29,6$ Monate, bei den im In-vitro-Test nicht gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten $29,2 \pm 62,4$ Monate. Im Mittel war somit der Abstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test signifikant kürzer als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test ($p=0,029$).

Einen Überblick über den Abstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik bei den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test, eingeteilt in Altersklassen, gibt Abbildung 7.

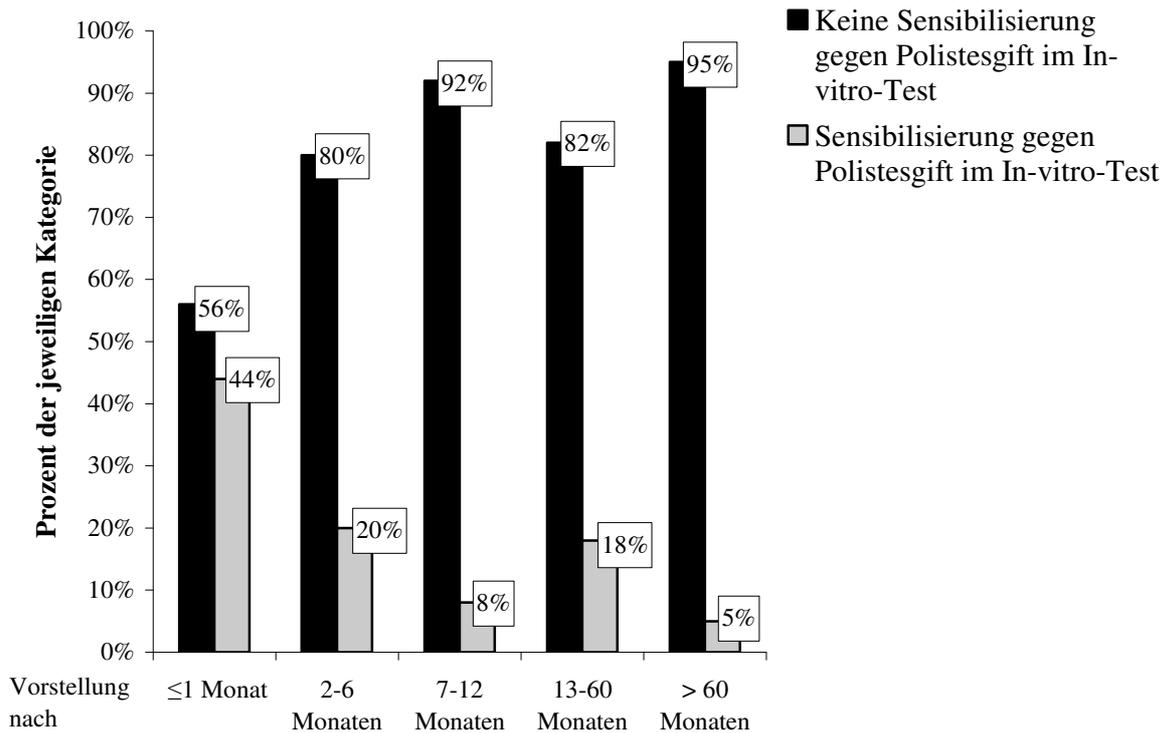


Abbildung 7: Abstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik (n=151)

3.3.3 Hyposensibilisierung

Sowohl bei den Patienten mit als auch bei den Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test wurde am häufigsten die Indikation zu einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit Wespengift gestellt. Bei den Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift war dies bei einem höheren Anteil (94/123 Patienten, 76,4%) der Fall als bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten (19/28 Patienten, 67,9%). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,346$).

Die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift fand sich bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten anteilig häufiger (6/28 Patienten, 21,4%) als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test (16/123 Patienten, 13,0%), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,248$).

In beiden Vergleichsgruppen wurde etwa gleich oft die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienengift gestellt – bei 13 (10,6%) der 123 Patienten ohne und 3 (10,7%) der 28 Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test ($p=1,0$).

Detaillierte Angaben zur Hyposensibilisierungsbehandlung mit Insektengift sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Hyposensibilisierungsbehandlung mit Insektengift (n=151)

Hyposensibilisierung mit	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test n (%)	Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test n (%)
Wespengift	113 (100,0)	94 (83,2)	19 (16,8)
Bienengift	16 (100,0)	13 (81,3)	3 (18,8)
Wespen- und Bienengift	22 (100,0)	16 (72,7)	6 (27,3)
Gesamt	151 (100,0)	123 (81,5)	28 (18,5)

3.3.4 Sensibilisierung im Hauttest mit Bienen-, Wespen- und Polistesgift

In der Gruppe der im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten wies ein signifikant höherer Anteil der Patienten (18/28 Patienten, 64,3%) im Hauttest eine Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift auf als in der Gruppe der Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test (50/123 Patienten, 40,7%) ($p=0,023$).

Eine beteiligte Wespengiftsensibilisierung lag bei 26 (92,2%) der 28 Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test und bei 105 (85,4%) der 123 Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test vor. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0,371$).

Detaillierte Ergebnisse zu den Hauttests mit Bienen- und Wespengift sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift im Hauttest (n=151)

Hauttest mit Bienen- und Wespengift	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test n (%)	Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test n (%)
Keine Sensibilisierung	6 (100,0)	6 (100,0)	0 (0,0)
Sensibilisierung gegen Wespengift	63 (100,0)	55 (87,3)	8 (12,7)
Sensibilisierung gegen Bienengift	14 (100,0)	12 (85,7)	2 (14,3)
Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift	68 (100,0)	50 (73,5)	18 (26,5)
Gesamt	151 (100,0)	123 (81,5)	28 (18,5)

In der Gruppe mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test fand sich unter den 65 Patienten, bei denen ein Pricktest mit Polistesgift durchgeführt worden war, ein höherer Anteil an Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest (5/12 Patienten, 41,7%) als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test (8/53 Patienten, 15,1%) (Tabelle 10). Der Unterschied war nicht signifikant, zeigte jedoch einen Trend ($p=0,053$).

Tabelle 10: Ergebnisse des Pricktests mit Polistesgift (n=65)

Pricktest mit Polistesgift	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test n (%)	Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test n (%)
Keine Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest	52 (100,0)	45 (86,5)	7 (13,5)
Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest	13 (100,0)	8 (61,5)	5 (38,5)
Gesamt	65 (100,0)	53 (81,5)	12 (18,5)

3.3.5 Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift im In-vitro-Test

Alle 28 im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten waren im In-vitro-Test zusätzlich gegen mindestens ein weiteres Insektengift sensibilisiert, während bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test in 17,9% der Fälle (22/123 Patienten) überhaupt keine Sensibilisierung im In-vitro-Test vorlag. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,014$).

Eine alleinige Sensibilisierung gegen Bienengift fand sich bei 5,7% der Patienten (7/123 Patienten) ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test, bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten kam sie nicht vor. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,349$).

Bei allen 28 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test lag zumindest anteilig auch eine Sensibilisierung gegen Wespengift vor, von den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test waren dagegen nur 76,4% (94/123 Patienten) zumindest anteilig gegen Wespengift im In-vitro-Test sensibilisiert. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p=0,004$).

Die gleichzeitige Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift kam in den beiden Vergleichsgruppen am häufigsten vor, bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test aber anteilig häufiger: Von ihnen waren 20 der 28 Patienten (71,4%) im In-vitro-Test gegen Bienen- und Wespengift sensibilisiert, in der Gruppe ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test war dies bei 53 von 123 Patienten (43,1%) der Fall. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p=0,007$).

Tabelle 11 zeigt die Sensibilisierung im In-vitro-Test bei den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test.

Vergleicht man die Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test, bei denen eine Sensibilisierung im In-vitro-Test mit Insektengiften vorliegt, im Hinblick auf die Stärke der Sensibilisierung beim jeweiligen Sensibilisierungsmuster findet man die in Tabelle 12 dargestellte Aufteilung.

Tabelle 11: Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Insektengifte im Serum (n=151)

Spezifische Serum-IgE-Antikörper gegen	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test	Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test
		n (%)	n (%)
Keine Sensibilisierung	22 (100,0)	22 (100,0)	0 (0,0)
Wespengift	49 (100,0)	41 (83,7)	8 (16,3)
Bienengift	7 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)
Bienen- und Wespengift	73 (100,0)	53 (72,6)	20 (27,4)
Gesamt	151 (100,0)	123 (81,5)	28 (18,5)

Tabelle 12: Stärke der Sensibilisierung im In-vitro-Test mit Insektengiften bei Patienten, die im In-vitro-Test gegen mindestens ein Insektengift sensibilisiert sind (n=151)

Stärke der Sensibilisierung gegen Insektengifte im In-vitro-Test	n (%)	Sensibilisierung nur gegen Wespengift		n (%)	Sensibilisierung nur gegen Bienengift	
		Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test	Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test		Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test	Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test
CAP-Klasse	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≤2	28 (100,0)	27 (96,4)	1 (3,6)	4 (100,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
> 2	21 (100,0)	14 (66,7)	7 (33,3)	3 (100,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Gesamt	49 (100,0)	41 (83,7)	8 (16,3)	7 (100,0)	7 (100,0)	0 (0,0)

Stärke der Sensibilisierung im In-vitro-Test	CAP-Klasse	Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift	
		Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test	Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test
	n/n (%/%)	n/n (%/%)	n/n (%/%)
≤ 2 (Bienengift/Wespengift)	49/35 (100,0/100,0)	42/29 (85,7/82,9)	7/6 (14,3/17,1)
> 2 (Bienengift/Wespengift)	24/38 (100,0/100,0)	11/24 (45,8/63,2)	13/14 (54,2/36,8)
Gesamt	73 (100,0)	53 (72,6)	20 (27,4)

Von den 49 Patienten, die zusätzlich nur gegen Wespengift im In-vitro-Test sensibilisiert waren, zeigten die Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test in 87,5% der Fälle (7/8 Patienten) eine starke Sensibilisierung gegen Wespengift. Von den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test waren 34,1% (14/41 Patienten) stark gegen Wespengift sensibilisiert. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,015$).

Kein Patient mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test zeigte zusätzlich eine alleinige Sensibilisierung gegen Bienengift im In-vitro-Test. Von den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test lag bei 7 Patienten eine alleinige Sensibilisierung gegen Bienengift vor, davon bei 3 Patienten (42,9%) eine starke und bei 4 (57,1%) eine leichte Sensibilisierung.

Bei den 73 Patienten mit Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift im In-vitro-Test zeigte sich, dass bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test in 65,0% der Fälle (13/20 Patienten) eine starke Sensibilisierung gegen Bienengift vorlag, bei den Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test war dies bei 20,8% der Patienten (11/53 Patienten) der Fall. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p<0,01$). Bezüglich der Sensibilisierung gegen Wespengift bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift zeigten die Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-

vitro-Test zu 70,0% (14/20 Patienten) eine starke Sensibilisierung, die Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test zu 45,3% (24/53 Patienten). Dieser Unterschied war nicht signifikant, zeigte jedoch einen Trend (p=0,059).

3.3.6 Hauttest mit Aeroallergenen

Der Pricktest mit Aeroallergenen wurde bei 119 der 123 Patienten (96,7%) ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test und bei allen im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Sensibilisierung im Hauttest mit Aeroallergenen (n=147)

Sensibilisierung im Hauttest mit Aeroallergenen	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test	Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test
		Anzahl Patienten (%)	Anzahl Patienten (%)
Keine	86 (100,0)	75 (87,2)	11 (12,8)
Gräserpollen	15 (100,0)	9 (60,0)	6 (40,0)
Katzenepithelien	6 (100,0)	6 (100,0)	0 (0,0)
Hausstaubmilbe	9 (100,0)	9 (100,0)	0 (0,0)
Gräserpollen und Katzenepithelien	7 (100,0)	4 (57,1)	3 (42,9)
Gräserpollen und Hausstaubmilbe	8 (100,0)	7 (87,5)	1 (12,5)
Katzenepithelien und Hausstaubmilbe	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Gräserpollen, Katzenepithelien und Hausstaubmilbe	14 (100,0)	8 (57,1)	6 (42,9)
Gesamt	147 (100,0)	119 (81,0)	28 (19,0)

Bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten lag in 60,7% der Fälle (17/28 Patienten) eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Aeroallergen vor. Dies war signifikant häufiger als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test,

bei welchen in 37,0% der Fälle (44/119 Patienten) eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Aeroallergen vorlag ($p=0,022$).

Eine Betrachtung der beiden Vergleichsgruppen im Bezug auf die Häufigkeit einer anteiligen Sensibilisierung gegen Gräserpollen, die bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test in 57,1% der Fälle (16/28 Patienten) und bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test in 23,5% der Fälle (28/119 Patienten) vorkam, lieferte einen hochsignifikanten Unterschied ($p<0,001$). Auch im Hinblick auf eine anteilige Sensibilisierung gegen Katzenepithelien zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen – bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten lag in 35,7% der Fälle (10/28 Patienten), bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test in 16,0% der Fälle (19/119 Patienten) eine anteilige Sensibilisierung vor ($p=0,018$). Bezüglich der Sensibilisierung gegen Hausstaubmilbe unterschieden sich die beiden Vergleichsgruppen nicht signifikant, sie kam bei 28,6% (8/28 Patienten) der Patienten mit und 21,0% (25/119 Patienten) der Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test vor ($p=0,388$).

3.3.7 Atopie

Bei 19 der 28 Patienten (67,9%) mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test wurde eine atopische Diathese diagnostiziert. In der Gruppe ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test lag bei 58 von 123 Patienten (47,2%) eine Atopie vor. Das häufigere Vorkommen einer Atopie bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test war signifikant ($p=0,048$).

3.3.8 Gesamt-IgE

In der Gruppe der 28 im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten lag für die Konzentration des Gesamt-IgE im Serum, das bei 27 Patienten bestimmt wurde, der Mittelwert bei $552,67 \pm 1273,40$ kU/l. Bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test wurde das Gesamt-IgE im Serum bei 121 Patienten bestimmt, der Mittelwert betrug $131,57 \pm 292,88$ kU/l. Der Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen war hochsignifikant ($p<0,001$) (Abbildung 8).

19 der 27 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test (70,4%) hatten erhöhte Werte für das Gesamt-IgE im Serum, was bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test in 35 von 121 Fällen (28,9%) festgestellt werden konnte. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,001$).

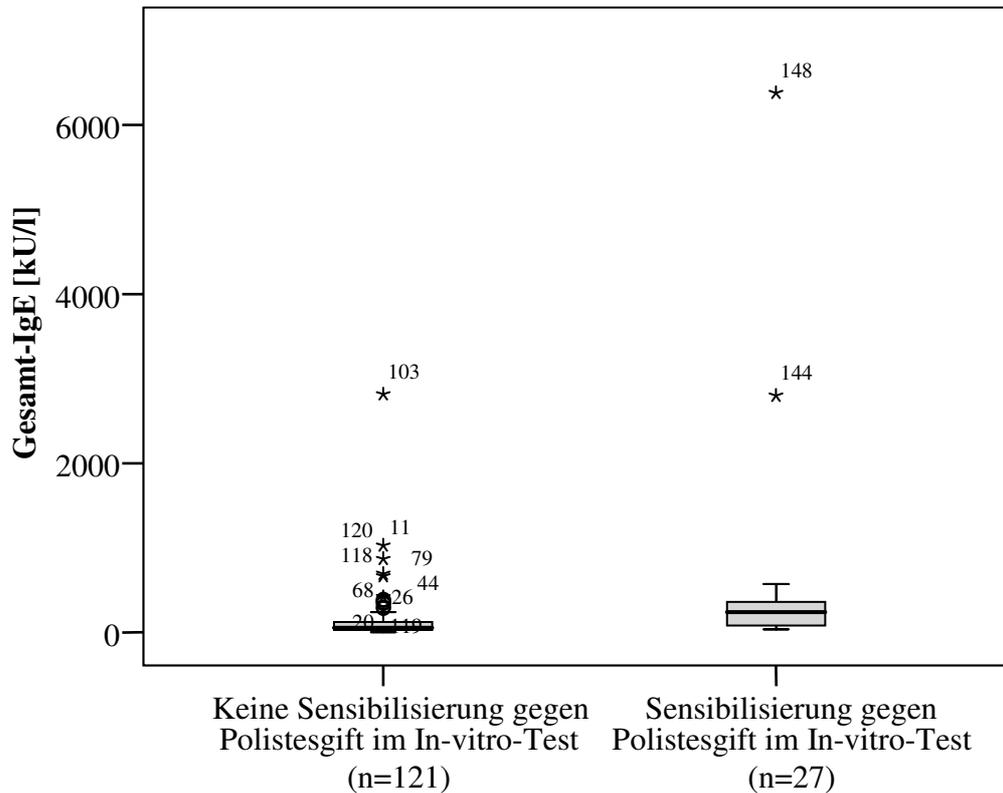


Abbildung 8: Boxplot zum Spiegel des Gesamt-IgE im Serum (n=148)

3.3.9 Auslandsanamnese

Bei 56 der 151 Patienten waren Informationen über ein mögliches Stichereignis im Ausland verfügbar.

Von diesen war bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test bei 4 von 11 Patienten (36,4%) ein Stichereignis im Ausland bekannt. Bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test war dies bei 19 von 45 Patienten (42,2%) der Fall. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=1,0$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Von den 4 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test und positiver Auslandsanamnese waren 2 in Polen gestochen worden, jeweils ein Patient in Italien und auf Mauritius. Unter den 19 Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test 8 Stichereignisse in Italien aufgetreten, 4 in Österreich, 2 in den USA sowie jeweils 1 Stichereignis in Rumänien, Südfrankreich, Ungarn, der Tschechischen Republik und der Türkei.

Tabelle 14 - Stichereignis im Ausland

Auslandsanamnese	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test n (%)	Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test n (%)
Kein Stichereignis im Ausland	33 (100,0)	26 (78,8)	7 (21,2)
Stichereignis im Ausland	23 (100,0)	19 (82,6)	4 (17,4)
Gesamt	56 (100,0)	45 (80,4)	11 (19,6)

3.4 Vergleich der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest

Von den insgesamt 65 Patienten, bei denen ein Pricktest mit Polistesgift durchgeführt worden war, zeigten 13 Patienten (20,0%) eine Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest, 52 (80,0%) nicht.

3.4.1 Alter und Geschlecht

In der Gruppe der 13 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest waren 3 (23,1%) männlich und 10 (76,9%) weiblich. Der Altersdurchschnitt lag bei $51,9 \pm 13,9$ Jahren. Die 52 im Pricktest nicht gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten waren im Durchschnitt $45,6 \pm 17,9$ Jahre alt. 23 Patienten (44,2%) waren männlich, 29 (55,8%) weiblich.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich Geschlecht ($p=0,164$) und Alter ($p=0,294$) waren nicht signifikant.

3.4.2 Zeitabstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest, eingeteilt in Altersklassen, bezogen auf den Abstand zwischen letztem Stichereignis und dem Zeitpunkt der Vorstellung des Patienten zur Diagnostik.

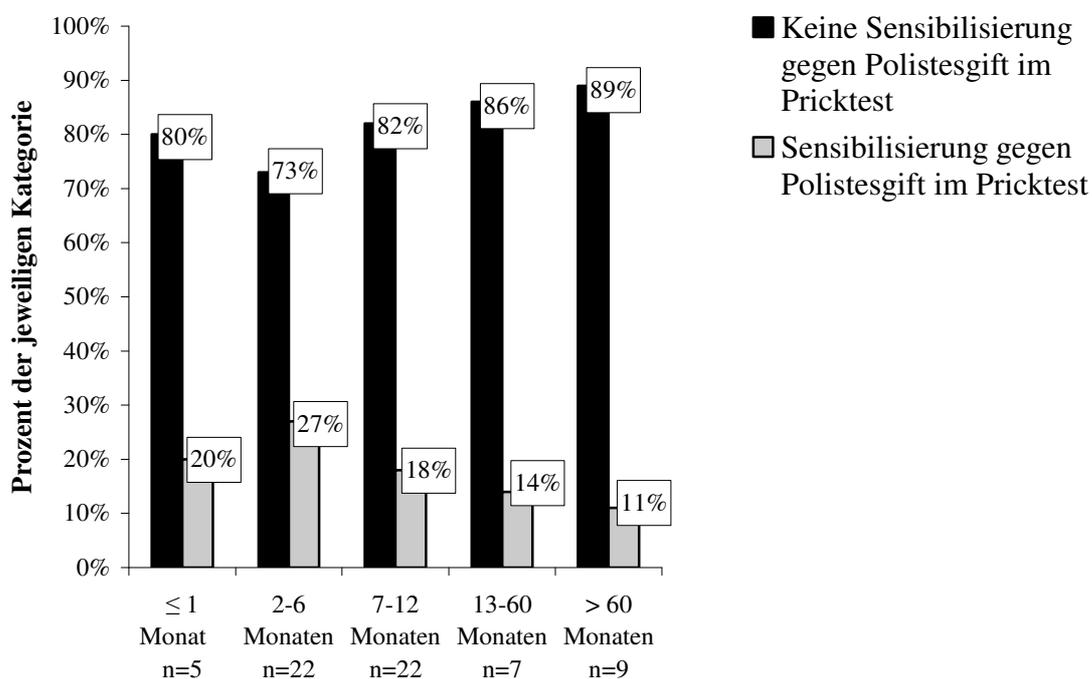


Abbildung 9: Abstand zwischen letztem Stichereignis und Vorstellung zur Diagnostik

(n=65)

Bei den im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten lag der Abstand zwischen dem letzten Stichereignis und der Vorstellung zur Diagnostik im Mittel bei $21,0 \pm 42,2$ Monaten, bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest bei $29,7 \pm 50,9$ Monaten. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,559$).

3.4.3 Hyposensibilisierung

Bei beiden Vergleichsgruppen wurde am häufigsten die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift gestellt. Bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest war dies anteilig häufiger (11/13 Patienten, 84,6%) der Fall als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest (37/52 Patienten, 71,2%). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,486$).

Die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienengift kam bei den im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten nicht vor, bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest in 17,3% der Fälle (9/52 Patienten). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,185$).

Auch bezogen auf die Häufigkeit einer Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,655$).

Tabelle 15 zeigt die Indikation zur Hyposensibilisierungsbehandlung mit Insektengift bei den Vergleichsgruppen.

Tabelle 15: Hyposensibilisierungsbehandlung mit Insektengift (n=65)

Hyposensibilisierung mit	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest n (%)	Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest n (%)
Wespengift	48 (100,0)	37(77,1)	11 (22,9)
Bienengift	9 (100,0)	9 (100,0)	0 (0,0)
Wespen- und Bienengift	8 (100,0)	6 (75,0)	2 (25,0)
Gesamt	65 (100,0)	52 (80,0)	13 (20,0)

3.4.4 Sensibilisierung im Hauttest mit Bienen- und Wespengift

Bei den Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest fand sich am häufigsten eine Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift (24/52 Patienten, 46,2%), bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest lag jeweils gleich häufig eine Sensibilisierung gegen Wespengift oder gegen Bienen- und Wespengift vor (jeweils 6/13 Patienten, 46,2%).

Bei den 13 im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten lag immer eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Insektengift vor, während bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest 2 von 52 Patienten (3,8%) keine Sensibilisierung im Hauttest zeigten. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=1,0$).

Bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest war bei 12 von 13 Patienten (92,3%) eine Sensibilisierung gegen Wespengift assoziiert. Bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest war dies bei 45 von 52 Patienten (86,5%) der Fall. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=1,0$).

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Hauttests mit Bienen- und Wespengift bei den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest.

Tabelle 16: Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift im Hauttest (n=65)

Hauttest mit Bienen- und Wespengift	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest n (%)	Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest n (%)
Keine Sensibilisierung	2 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Sensibilisierung gegen Wespengift	27 (100,0)	21 (77,8)	6 (22,2)
Sensibilisierung gegen Bienengift	6 (100,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift	30 (100,0)	24 (80,0)	6 (20,0)
Gesamt	65 (100,0)	52 (80,0)	13 (20,0)

3.4.5 Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen-, Wespen- und Polistesgift im In-vitro-Test

Die Ergebnisse des In-vitro-Tests mit Bienen-, Wespen- und Polistesgift sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Insektengifte im Serum (n=65)

Spezifische IgE-Antikörper im Serum	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest	Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest
		n (%)	n (%)
Keine Sensibilisierung	13 (100,0)	13 (100,0)	0 (0,0)
Wespengift	18 (100,0)	13 (72,2)	5 (27,8)
Bienengift	4 (100,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Bienen- und Wespengift	18 (100,0)	15 (83,3)	3 (16,7)
Wespen- und Polistesgift	5 (100,0)	2 (40,0)	3 (60,0)
Bienen-, Wespen- und Polistesgift	7 (100,0)	5 (71,4)	2 (28,6)
Gesamt	65 (100,0)	52 (80,0)	13 (20,0)

Eine alleinige Sensibilisierung gegen Bienengift kam bei den 13 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest nicht vor, bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest in 7,7% der Fälle (4/52 Patienten). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,576$).

Alle 13 im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten waren anteilig gegen Wespengift im In-vitro-Test sensibilisiert, von den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest waren 35 von 52 Patienten (67,3%) anteilig gegen Wespengift im In-vitro-Test sensibilisiert. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,015$).

Die Betrachtung der beiden Vergleichsgruppen im Hinblick auf das Vorliegen einer Mehrfachsensibilisierung im In-vitro-Test war ohne signifikanten Unterschied. Von den im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten waren 61,5% (8/13 Patienten) gegen Bienen- und Wespengift im In-vitro-Test sensibilisiert, von den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest 42,2% (22/52 Patienten) ($p=0,213$). In Tabelle 17 sind die Ergebnisse dargestellt.

3.4.6 Hauttest mit Aeroallergenen

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse des Hauttests mit Aeroallergenen bei den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest.

Tabelle 18: Sensibilisierung im Hauttest mit Aeroallergenen (n=65)

Sensibilisierung im Hauttest mit Aeroallergenen	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest	Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest
		n (%)	n (%)
Keine	40 (100,0)	30 (75,0)	10 (25,0)
Gräserpollen	2 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Katzenepithelien	4 (100,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Hausstaubmilbe	5 (100,0)	5 (100,0)	0 (0,0)
Gräserpollen und Katzenepithelien	2(100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Gräserpollen und Hausstaubmilbe	3(100,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Katzenepithelien und Hausstaubmilbe	2(100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Gräserpollen, Katzenepithelien und Hausstaubmilbe	5 (100,0)	5 (100,0)	0 (0,0)
Gesamt	63 (100,0)	50 (79,4)	13 (20,6)

Bei 50 der 52 Patienten (96,2%) ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest und bei allen 13 Patienten (100,0%) mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest wurde ein Pricktest mit Aeroallergenen durchgeführt. Von den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im

Pricktest waren 23,1% (3/13 Patienten) gegen mindestens ein Aeroallergen sensibilisiert, bei den getesteten Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest fand sich in 40% der Fälle (20/50 Patienten) eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Aeroallergen. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,342$).

Auch die Betrachtung der beiden Vergleichsgruppen im Bezug auf die Häufigkeit einer Sensibilisierung und beteiligten Sensibilisierung gegen Gräserpollen ($p=0,431$), Katzenepithelien ($p=0,719$) und Hausstaubmilbe ($p=0,716$) lieferte keine signifikanten Unterschiede.

3.4.7 Atopie

Eine atopische Diathese konnte bei 25 (48,1%) der 52 Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest und bei 6 (46,2%) der 13 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest diagnostiziert werden. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,901$).

3.4.8 Gesamt-IgE

Der Wert des Gesamt-IgE im Serum wurde bei 51 der 52 Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest und bei 12 der 13 im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten bestimmt.

In der Gruppe der Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest lag der Wert für das Gesamt-IgE im Serum im Mittel bei $121,50 \pm 131,74$ kU/l, die Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest hatten mit $176,51 \pm 411,72$ kU/l einen höheren Mittelwert für das Gesamt-IgE im Serum. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,612$).

Erhöhte Werte für das Gesamt-IgE im Serum wurden bei 4 (33,3%) der 12 im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten und bei 20 (39,2%) der 51 Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest gemessen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=1,0$).

3.4.9 Auslandsanamnese

Von den 65 Patienten, bei denen ein Pricktest mit Polistesgift durchgeführt worden war, waren bei 44 Patienten Informationen über ein mögliches Stichereignis im Ausland vorhanden.

Davon war bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest bei 2 von 9 Patienten (22,2%) ein Insektenstich im Ausland bekannt. Von den Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest waren 9 von 35 Patienten (25,7%) im Ausland von einem Insekt gestochen worden. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=1,0$). In Tabelle 19 sind die Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 19: Stichereignis im Ausland

Auslandsanamnese	n (%)	Keine Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest	Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest
		n (%)	n (%)
Kein Stichereignis im Ausland	33 (100,0)	26 (78,8)	7 (21,2)
Stichereignis im Ausland	11 (100,0)	9 (81,8)	2 (18,2)
Gesamt	44 (100,0)	35 (79,5)	9 (20,5)

Die 2 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest waren in Polen und der Türkei gestochen worden, von den 9 Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest waren 3 Patienten in Italien, 2 Patienten in Österreich und jeweils 1 Patient in den USA, Rumänien, Polen und Ungarn gestochen worden.

4 Diskussion

Allergische Reaktionen auf Stiche durch Vespidae sind in Deutschland in der Mehrheit der Fälle auf Stiche der Gattung *Vespula* zurückzuführen. Vor allem in Süddeutschland kommen jedoch auch Vespidae der Gattung *Polistes* vor, deren Bedeutung als Auslöser von allergischen Reaktionen bisher als eher gering eingeschätzt wurde [8]. Da sich die Polistinae jedoch zunehmend nach Norden ausbreiten, ist es möglich, dass ihnen eine zunehmende Bedeutung bei der Entstehung von Insektengiftallergien zukommt [8, 43, 44].

Um Informationen über die Bedeutung von Sensibilisierungen gegen Polistesgift in Süddeutschland zu gewinnen, wurden die Patienten, die sich 2003/2004 und 2006/2007 in der Allergie-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München mit Verdacht auf systemische anaphylaktische Reaktion nach Insektenstich vorstellten, auf spezifische IgE-Antikörper gegen *Polistes* spp. im Serum untersucht. Bei den Patienten, die sich 2006/2007 vorstellten, wurden zusätzlich titrierte Hauttests mit dem Gift von *Polistes dominulus* durchgeführt.

Bei der Auswertung wurden zunächst die Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im Prick- und/oder In-vitro-Test genauer betrachtet. Zudem erfolgte ein Vergleich der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test bzw. Pricktest.

Ziel war es, anhand der gewonnenen Informationen Hinweise über mögliche Ursachen für eine Polistesgiftsensibilisierung zu erhalten. Neben einer primären Sensibilisierung gegen Polistesgift nach einem Stich durch *Polistes* in Deutschland oder im Ausland, z.B. im Mittelmeerraum, kommen hierfür noch andere Möglichkeiten in Betracht. Die Polistesgiftsensibilisierung kann durch eine Kreuzreaktivität auf Proteinebene verursacht sein. Auch über kreuzreaktive Kohlenhydratkomponenten können Kreuzreaktionen vermittelt werden. Eine erhöhte Bereitschaft zur IgE-Bildung, wie sie bei atopischen Patienten vorkommt, könnte hier zudem begünstigend sein.

4.1 Vergleich der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test

Von unseren 151 Patienten hatten 28 (18,5%) spezifische IgE-Antikörper gegen Polistesgift im Serum, waren also im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisiert.

Positive RAST-Ergebnisse bei Patienten ohne stattgehabte allergische Reaktion auf Hymenopterenstiche sind möglicherweise auf mangelnde Spezifität des Tests zurückzuführen - zahlreiche Studien berichten über Sensibilisierungen im In-vitro-Test bei Patienten ohne eine bekannte klinisch relevante Sensibilisierung [56, 63]. Ursache für die positiven Testergebnisse kann aber z.B. auch eine beim letzten Stich erfolgte, bislang unerkannte Sensibilisierung sein [2].

4.1.1 Alter und Geschlecht

Unter den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test fanden sich hauptsächlich Männer, während von den im In-vitro-Test nicht gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten die Mehrheit weiblich war. Der Unterschied war nicht signifikant, zeigte jedoch einen Trend.

In einer Studie von Grant et al. [14] fanden sich unter den gegen Polistesgift allergischen Patienten hauptsächlich Männer, während die Patienten, die gegen ein anderes Insekt allergisch waren, überwiegend weiblich waren, ebenso die Patienten der nicht allergischen Kontrollgruppe. Mari [40] konnte unter Allergiekranke bei männlichen Patienten ein signifikant häufigeres Auftreten einer Sensibilisierung gegen kreuzreaktive Kohlenhydratkomponenten feststellen als bei weiblichen Patienten. Möglicherweise liegt also eine CCD-vermittelte Kreuzreaktion der Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test bei unseren Patienten zugrunde. Dies wird unter 4.1.4 diskutiert.

Der Altersdurchschnitt der Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test lag etwas über dem der Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test. Möglicherweise spielt das etwas höhere Alter in diesem Fall dahingehend eine Rolle, als mit steigendem Lebensalter und damit steigender Dauer der Exposition die Wahrscheinlichkeit, einen Insektenstich und somit eine Sensibilisierung gegen ein Insektengift zu erleiden, ansteigt.

4.1.2 Zeitabstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik

Bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test war der mittlere Abstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik mit 11,8 Monaten signifikant kürzer als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test, bei denen er bei 29,2 Monaten lag.

Die Reaktivität sowohl im Hauttest als auch im RAST nimmt ab, je länger das Intervall zwischen letztem Stichereignis und Diagnostik ist [21, 45]. Harries et al. [21] untersuchten Patienten nach allergischer Reaktion auf einen Insektenstich. Hierbei wiesen diejenigen Patienten, bei welchen innerhalb des ersten Jahres nach Stichereignis ein RAST durchgeführt worden war, zu 75% eine positive Reaktion im RAST auf. Von den Patienten, die erst über 5 Jahre nach dem letzten Stichereignis getestet worden waren, hatten nur noch 45% einen positiven RAST. Reimers et al. [56] beschreiben, dass die Sensitivität von Hauttest und ImmunoCAP bei Messung innerhalb des ersten Jahres nach Stichereignis etwa gleich hoch ist. Liegt ein längerer Zeitabstand vor, ist jedoch der Hauttest das sensitivere Verfahren, liefert also bei Sensibilisierung eher noch eine positive Reaktion als der In-vitro-Test.

4.1.3 Hauttest mit Bienen- und Wespengift

Bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test lag mit 64,3% der Fälle signifikant häufiger eine Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift im Hauttest vor als bei den im In-vitro-Test nicht gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten, bei welchen eine Doppelsensibilisierung in 40,7% der Fälle vorlag. Bei nur 21,4% aller im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten wurde jedoch im Verlauf die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift gestellt (siehe 3.3.3). Eine klinisch relevante Sensibilisierung gegen beide Insektengifte liegt also nur bei der Minderheit der doppelsensibilisierten Patienten vor.

Möglich wäre eine Kreuzreaktion auf Proteinebene als Ursache der Mehrfachsensibilisierung im Hauttest bei unseren Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test. Durch die entferntere Verwandtschaft ist die Kreuzreaktivität zwischen *Vespula*- und den *Polistes*-Arten nicht ganz so stark ausgeprägt wie innerhalb der jeweiligen Gattung, dennoch wird in vielen Studien über eine relevante Kreuzreaktivität berichtet [26-28, 35]. Zu der Möglichkeit einer bestehenden Kreuzreaktion auf Proteinebene zwischen Wespen- und Polistesgift bei unseren

Patienten passt, dass bei 92,2% der Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test im Hauttest eine anteilige Wespengiftsensibilisierung vorlag, bei den im In-vitro-Test nicht gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten traf dies nur in 85,4% der Fälle zu.

Möglicherweise hängt die signifikant häufigere Mehrfachsensibilisierung im Hauttest bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test auch mit dem signifikant kürzeren Abstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik bei diesen Patienten (siehe Kapitel 4.1.2) zusammen; dadurch ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses höher als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test [21, 56].

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die signifikant häufigere Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift im Hauttest bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test auf eine erhöhte Bereitschaft zur IgE-Bildung im Sinne einer atopischen Diathese zurückzuführen ist. Eine klinisch relevante Sensibilisierung mit Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift wird daher bei nur einem geringen Anteil der mehrfach sensibilisierten Patienten diagnostiziert. Dies wird unter 4.1.5 erläutert.

4.1.4 Spezifische IgE-Antikörper gegen Insektengift im In-vitro-Test

Bei keinem unserer Patienten fand sich eine alleinige Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test. Dies lässt darauf schließen, dass eine primäre Sensibilisierung gegen Polistesgift bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten eher unwahrscheinlich ist. Von unseren Patienten zeigten 18,4% der Patienten mit anteiliger Bienengiftallergie und 30,4% der Patienten mit anteiliger Wespengiftallergie eine alleinige Reaktion gegen das allergieauslösende Gift im In-vitro-Test (Daten nicht dargestellt), weshalb wir bei primärer Sensibilisierung gegen Polistesgift einen ähnlichen Anteil an Sensibilisierungen alleine gegen Polistesgift im In-vitro-Test erwarten würden.

Bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test lag in allen Fällen eine anteilige Wespengiftsensibilisierung im In-vitro-Test vor, bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test nur in 76,4% der Fälle, dieser Unterschied war hochsignifikant. Das bedeutet, dass all unsere Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test gegen mindestens ein weiteres Insektengift (Bienen- und/oder Wespengift) im In-vitro-Test sensibilisiert waren. Bei den Patienten ohne Polistesgift-

sensibilisierung im In-vitro-Test lag dagegen in 17,9% der Fälle überhaupt keine Sensibilisierung gegen Bienen- und/oder Wespengift im In-vitro-Test vor. Dies stellte ebenfalls einen signifikanten Unterschied dar.

Diese beiden Beobachtungen könnten durch eine Kreuzreaktion auf Proteinebene zu erklären sein. Puyana et al. [55] fanden in einer Studie bei 50% ihrer Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion auf einen Stich eines Insekts der Gattung Vespidae erlitten hatten, eine Sensibilisierung gegen Polistesgift im RAST. Diese trat jedoch, wie bei unseren Patienten, nur bei einer gleichzeitigen RAST-Sensibilisierung gegen Vespulagift auf. Hieraus und aus den Ergebnissen der RAST-Inhibition wurde gefolgert, dass die Sensibilisierung gegen Polistesgift vermutlich durch eine Kreuzreaktion bedingt ist, bei primärer Sensibilisierung gegen Vespulagift. Blanca et al. [3] untersuchten Patienten mit einer bekannten Sensibilisierung gegen Vespidae auf Sensibilisierung gegen die Gifte von *Polistes dominulus*, *Vespula germanica* oder *Vespa crabro* im In-vitro-Test. 83% ihrer Patienten waren gegen mindestens 2 dieser Gifte sensibilisiert. Mittels RAST-Inhibitionstest konnte gezeigt werden, dass bei 46% dieser Patienten eine Kreuzreaktion der Mehrfachsensibilisierung zugrunde lag. Es dominierte eine primäre Sensibilisierung gegen *Polistes dominulus*, da sich diese Art in der Gegend Spaniens, in welcher die Untersuchung durchgeführt worden war, relativ häufig findet. Möglicherweise liegt also auch bei unseren Patienten eine Kreuzreaktion zwischen Vespula- und Polistesgift vor. Aufgrund der bekannten Daten über die Verbreitung der Wespen in Europa [8] wäre bei unseren Patienten wie auch bei Puyana et al. eher eine primäre Sensibilisierung gegen Vespulagift zu erwarten. Die Tatsache, dass bei unseren gegen Polistesgift im In-vitro-Test sensibilisierten Patienten keine alleinige Sensibilisierung gegen Bienengift vorlag, bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test dagegen schon, würde zu der vermuteten Kreuzreaktion passen. Wegen der eingeschränkten Ähnlichkeit der Gifte von Apidae und Vespidae erwartet man weniger Kreuzreaktivität zwischen den beiden Familien [2, 17, 38].

Bei unseren im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten fand sich hochsignifikant häufiger eine Mehrfachsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift im In-vitro-Test als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test. In diesem Fall kann man vermuten, dass bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test vermehrt CCD-spezifische Antikörper vorliegen, die eine Mehrfachsensibilisierung gegen unterschiedlichste Allergene im In-vitro-Test zur Folge haben [24, 39-41]. Die

Sensibilisierung gegen die kreuzreaktiven Kohlenhydratkomponenten kann im Rahmen eines vorangegangenen Insektenstichs erfolgt sein [22].

Bei den Patienten mit Wespengiftsensibilisierung im In-vitro-Test zeigte sich, dass die Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test signifikant häufiger eine starke Sensibilisierung gegen Wespengift im Sinne einer höheren CAP-Klasse aufwiesen als die Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test. Möglicherweise ist dies als Hinweis zu interpretieren, dass Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test eine erhöhte Neigung zur IgE-Bildung im Sinne einer atopischen Diathese besitzen. Przybilla et al. [52] berichten, dass Patienten mit Sensibilisierung gegen mindestens ein Aeroallergen im Hauttest signifikant häufiger RAST-Klassen ≥ 2 aufwiesen. Als Ursache wird eine erhöhte Bereitschaft dieser Patienten zur IgE-Bildung vermutet. Das Vorkommen von Atopie und die Sensibilisierung gegen Aeroallergene bei unseren Patienten wird in Abschnitt 4.1.5 diskutiert. Von den Patienten, die im In-vitro-Test gegen Bienen- und Wespengift sensibilisiert waren, zeigte sich bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test hochsignifikant häufiger eine starke Sensibilisierung gegen Bienengift. Eine starke Sensibilisierung gegen Wespengift kam bei diesen Patienten ebenfalls häufiger vor als bei den Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test. Dieser Unterschied war nicht signifikant, ließ jedoch eine Tendenz erkennen. Dies erhärtet die Vermutung, dass bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test eine erhöhte Bereitschaft zur IgE-Bildung vorliegt.

4.1.5 Hauttest mit Aeroallergenen und Atopie

Bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test waren signifikant häufiger Patienten atopisch veranlagt als unter den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test. Außerdem lag bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test signifikant häufiger eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Aeroallergen im Hauttest vor. Przybilla et al. [52] fanden nicht nur, wie in 4.1.4 beschrieben, dass Patienten, die im Hauttest mit Aeroallergenen eine positive Reaktion auf mindestens eine Allergenquelle zeigten, signifikant häufiger eine RAST-Klasse >2 im In-vitro-Test mit Insektengiften hatten als Patienten ohne Sensibilisierung im Hauttest mit Aeroallergenen, sondern auch eine erhöhte Reaktivität im Hauttest mit Insektengiften. Als Ursache hierfür wird die gesteigerte Produktion von IgE-Antikörpern vermutet. In einer Studie von Fernandez et al. [10] ließ sich

unter atopischen Patienten häufiger spezifisches IgE gegen Polistesgift nachweisen als bei Patienten ohne Atopie. Sie interpretierten diese Beobachtung so, dass bei atopisch veranlagten Patienten eine stärkere Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern gegen häufig vorhandene Allergene vorliegt.

Bei genauerer Betrachtung der Sensibilisierung gegen Aeroallergene bei den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test zeigten sich signifikante Unterschiede. Eine Sensibilisierung gegen Katzenepithelien und Gräserpollen lag bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten signifikant häufiger vor als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test, bezüglich der Häufigkeit einer Sensibilisierung gegen Hausstaubmilbe lag kein signifikanter Unterschied vor. Schäfer und Przybilla [62] beobachteten einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein spezifischer IgE-Antikörper gegen Gräserpollen und Hausstaubmilbe und dem Vorkommen spezifischer IgE-Antikörper gegen Hymenopteregifte jeweils im CAP-RAST. Sie folgerten daraus, dass die Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Hymenopteregifte durch die Neigung zur erhöhten IgE-Bildung bei atopisch veranlagten Patienten bedingt sein kann.

Die Assoziation von Atopie und Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test ließe sich aber auch durch das Vorhandensein einer Kreuzreaktion durch CCD-Antikörper erklären. Neben der Sensibilisierung gegen CCD im Rahmen eines Insektenstiches besteht bei Atopikern die Möglichkeit, dass diese Sensibilisierung durch den Kontakt zu glykosylierten Allergenen bei bestehender Allergie gegen ein Aeroallergen entsteht [22]. Die Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test könnte dann durch kreuzreaktive Kohlenhydratkomponenten bedingt sein. Mari berichtet [40], dass unter Patienten mit Pollenallergie die Prävalenz von CCD-spezifischen Antikörpern mit 31% um einiges höher liegt als bei Patienten ohne Pollenallergie mit 10% oder bei Patienten ohne jegliche Allergie mit 5%. Dies ließe sich mit der signifikant häufigeren Sensibilisierung gegen Gräserpollen bei den im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten gut vereinbaren.

4.1.6 Gesamt-IgE

Die Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test zeigten einen hochsignifikant höheren Spiegel an Gesamt-IgE im Serum und hochsignifikant häufiger erhöhte Werte für das Gesamt-IgE als die Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test.

Ein erhöhter Wert des Gesamt-IgE im Serum kann ein Hinweis auf das Vorliegen einer Atopie sein, liegt jedoch auch bei einigen nicht-atopischen Erkrankungen vor, wie z.B. Tumoren oder Parasitosen [5, 18]. Da bei unseren Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test signifikant häufiger eine Atopie vorkam (siehe 4.1.5), kann man das vermehrte Vorkommen von erhöhten Werten für das Gesamt-IgE als weiteren Hinweis darauf interpretieren, dass bei vielen der im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten eine Neigung zur erhöhten IgE-Bildung vorlag. Schäfer und Przybilla [62] fanden einen starken Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von erhöhten Gesamt-IgE-Werten und spezifischem IgE gegen Hymenopterengifte. In einer anderen Studie fanden Przybilla et al. [52] einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten Werten für das Gesamt-IgE und dem Auftreten von RAST-Klassen ≥ 2 . Das steht im Einklang zu der von uns beobachteten Neigung zu stärkerer Sensibilisierung im In-vitro-Test mit Bienen- und Wespengift bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung in In-vitro-Test (siehe 4.1.4).

4.1.7 Auslandsanamnese

Bezüglich der Stichereignisse im Ausland zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test. Unter den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test hatte sogar bei einem größeren Anteil der Patienten ein Stichereignis im Ausland stattgefunden.

Im Mittelmeerraum, wo man Stiche durch Insekten der Gattung *Polistes* am ehesten erwarten würde, war nur 1 Patient mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test gestochen worden (Italien), von den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test 10 Patienten (8 Patienten in Italien, jeweils einer in Südfrankreich und der Türkei).

Es besteht somit kein Hinweis darauf, dass die Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test häufiger im Ausland einem Insektenstich exponiert waren und daher einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung gegen Polistesgift ausgesetzt waren.

4.2 Vergleich der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest

Bei 65 Patienten wurde ein Pricktest mit Polistesgift durchgeführt. Dieser ergab bei 13 Patienten (20,0%) eine Sensibilisierung gegen Polistesgift.

Aussagen über die Spezifität von Hauttests bei der Diagnose von Hymenoptereingiftallergien sind, analog zur Spezifität von In-vitro-Tests (siehe 4.1) teilweise sehr unterschiedlich und insgesamt schwierig zu treffen. Generell gilt jedoch, dass die Spezifität von Hauttests umso geringer ist und somit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens falsch positiver Testergebnisse umso höher, je höher die Konzentration des Gifts in der Testzubereitung ist, da damit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unspezifischer oder toxischer Reaktionen steigt [12]. Auch hier gibt es zahlreiche Studien, welche von positiven Hauttestergebnissen bei Patienten ohne bekannte klinisch relevante Sensibilisierung berichten [12, 21, 72]. Bei unseren Patienten wurde zwar nur der Pricktest und nicht der Intrakutantest als Parameter für eine Polistesgiftsensibilisierung im Hauttest herangezogen, jedoch war bei 11 der 13 im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten die positive Reaktion im Pricktest erst bei einer Schwellenkonzentration des Gifts von 100 µg/ml aufgetreten, eine Konzentration, bei der unspezifische Reaktionen durchaus schon vorkommen können.

4.2.1 Alter und Geschlecht

Sowohl bei den Patienten mit als auch bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest waren die meisten Patienten weiblich. Dies deckt sich mit unserem Gesamtkollektiv, in dem auch die meisten Patienten weiblich waren. Die Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest waren im Schnitt etwas, jedoch nicht signifikant älter als die im Pricktest nicht gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten. Insgesamt finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

4.2.2 Zeitabstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik

Der zeitliche Abstand zwischen letztem Stich und Vorstellung zur Diagnostik war im Mittel bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest mit 21 Monaten etwas, jedoch nicht signifikant kürzer als bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest mit 29,7 Monaten.

Die Reaktivität im Hauttest nimmt, wie auch im RAST, ab, je länger der Abstand zwischen letztem Stichereignis und Diagnostik ist [21, 45]. In einer Untersuchung von Harries et al. [21] lag die Häufigkeit positiver Hauttestergebnisse bei Messung innerhalb eines Jahres nach Stichereignis bei 70%, nach über 5 Jahren Abstand zwischen Stichereignis und Diagnostik waren nur noch 29% der Patienten im Hauttest sensibilisiert. Navarro et al. [47] untersuchten Patienten mit systemischer anaphylaktischer Reaktion und/oder gesteigerter Lokalreaktion nach Hymenopterenstich. Bei den Patienten mit positivem Hauttest betrug der mittlere Abstand zwischen letztem Stich und Diagnose im Mittel 2 Jahre, während er bei Patienten mit negativem Hauttest mit 9,8 Jahren signifikant länger war.

4.2.3 Hauttestergebnisse

Im Hauttest mit Bienen- und Wespengift fanden sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest. Dennoch fällt auf, dass bei allen im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten zusätzlich immer auch eine Sensibilisierung gegen mindestens ein anderes Insektengift im Hauttest vorlag. Bei den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest fanden sich jedoch durchaus Sensibilisierungen gegen nur ein Gift im Hauttest – 40,4% der Patienten waren nur gegen Wespengift, 9,6% nur gegen Bienengift sensibilisiert und bei 3,8% der Patienten lag überhaupt keine Sensibilisierung im Hauttest vor. Bei einer primären Polistesgiftsensibilisierung wäre zumindest bei einigen Patienten zu erwarten, dass eine Hauttestsensibilisierung nur gegen Polistesgift auftritt: Von allen Patienten, bei denen ein Pricktest mit Polistesgift durchgeführt worden war, wurde bei 29,4% der Patienten, bei denen die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienen- oder Bienen- und Wespengift gestellt worden war, eine alleinige Bienengiftsensibilisierung im Hauttest festgestellt und bei 37,5% der Patienten, bei denen die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespen- oder Bienen- und Wespengift gestellt worden war, eine alleinige Wespengiftsensibilisierung (Daten nicht dargestellt). Severino et al. [64] untersuchten in Italien Patienten mit einer primären Polistesgiftsensibilisierung. Alle Patienten zeigten im Intrakutantest eine Sensibilisierung gegen *Polistes dominulus*, davon zeigten 55,0% keine Sensibilisierung gegen ein weiteres Insektengift im Hauttest.

Bei 92,3% der Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest zeigte sich eine anteilige Sensibilisierung gegen Wespengift. Von den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest war dies nur bei 86,5% der Patienten der Fall. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Möglicherweise liegt hier, wie schon in 4.1.3 diskutiert, eine Kreuzreaktion auf Proteinebene zwischen Polistes- und Vespulagift vor. Caruso et al. [6] untersuchten in einer Studie 45 Patienten mit Doppelsensibilisierung gegen *Vespula spp.* und *Polistes dominulus* im Hauttest und RAST und fanden mittels RAST-Inhibition, dass bei 68,9% der Patienten die Doppelsensibilisierung durch eine Kreuzreaktion zwischen den beiden Giften bedingt war. Diese Studie war in Italien durchgeführt worden, es dominierte eine primäre Sensibilisierung gegen *Polistes dominulus*. In einer Studie von Hamilton [19] in den USA konnte nach Durchführung einer RAST-Inhibition bei 36% der Patienten mit Doppelsensibilisierung gegen *Vespula* und *Polistes spp.* im Hauttest und RAST Kreuzreaktivität bei primärer Vespulagiftsensibilisierung als Ursache für die Polistesgiftsensibilisierung festgestellt werden. Nach den derzeitigen Erkenntnissen über die Verbreitung der Wespenarten in Europa [8] wäre bei unseren Patienten ebenfalls eher eine primäre Sensibilisierung gegen Vespulagift zu erwarten.

4.2.4 In-vitro-Testergebnisse

Alle Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest waren im In-vitro-Test anteilig gegen Wespengift sensibilisiert, was nur bei 67,3% der Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest der Fall war. Dies stellte einen signifikanten Unterschied dar.

Möglicherweise ist eine Kreuzreaktivität auf Proteinebene, wie sie zwischen Vespulae und Polistinae besteht [26-28, 35], eine Erklärung für dieses signifikant häufigere Vorkommen einer Wespengiftsensibilisierung im In-vitro-Test bei den im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten. Aufgrund der geographischen Gegebenheiten wäre am ehesten eine primäre Sensibilisierung gegen Vespulagift zu erwarten (siehe 4.2.3).

Zudem fand sich bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest häufiger eine Mehrfachsensibilisierung gegen mindestens zwei Insekten im In-vitro-Test, jedoch ohne Signifikanz des Unterschiedes. Das könnte ebenfalls durch eine Kreuzreaktion zwischen den unterschiedlichen Giften bedingt sein. Neben der oben genannten Kreuzreaktion zwischen *Vespula*- und *Polistes*gift [26-28, 35] wäre auch eine Kreuzreaktion zwischen Bienen- und

Polistesgift bei unseren Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest möglich, jedoch weniger wahrscheinlich.

4.2.5 Hauttest mit Aeroallergenen und Atopie

Bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest zeigte sich im Vergleich zu den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest kein häufigeres Vorkommen einer Atopie. Die Betrachtung der Ergebnisse des Hauttests mit Aeroallergenen erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Im Hauttest mit Aeroallergenen zeigte von den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest sogar ein größerer Anteil eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Aeroallergen als von den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung.

4.2.6 Gesamt-IgE

Bei den Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest lag der Mittelwert für das spezifische IgE im Serum etwas höher als bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest. Ebenfalls fanden sich bei ersteren etwas häufiger erhöhte Werte für das Gesamt-IgE im Serum als bei den im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren jedoch jeweils nicht signifikant. Eine erhöhte Neigung zur IgE-Bildung scheint also bei unseren im Pricktest gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten nicht vorzuliegen.

4.2.7 Auslandsanamnese

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest bezogen auf stattgehabte Stichereignisse im Ausland. Von den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest war ein Patient im Mittelmeerraum von einem Insekt gestochen worden (Türkei), bei den Patienten ohne Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest 3 Patienten (Italien). Hinweise, dass bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest eine höhere Wahrscheinlichkeit der Polistesgiftsensibilisierung im Rahmen eines Insektenstichs im Ausland besteht, ergeben sich aus unseren Daten also nicht.

4.3 Vergleich der Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test und Pricktest

Tabelle 20 vergleicht die Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test mit den Unterschieden zwischen den Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest.

4.4 Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift

4.4.1 Pricktest und In-vitro-Test mit Polistesgift

Bei der Untersuchung auf einen Zusammenhang der Ergebnisse von Prick- und In-vitro-Test mit Polistesgift zeigte sich eine Tendenz der Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest zu häufigerer Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test im Vergleich zu den im Pricktest nicht gegen Polistesgift sensibilisierten Patienten, ein eindeutig signifikanter Zusammenhang zeigte sich jedoch nicht. Dies ist ein schwächerer Zusammenhang, als man bei einer primären Sensibilisierung gegen Polistesgift vermuten würde: Hoffman [29] zeigte in einer Studie an Insektengiftallergikern, dass Patienten, die im Hauttest eine Sensibilisierung gegen ein bestimmtes Insektengift zeigten, in 92% der Fälle auch im RAST gegen dieses Insektengift sensibilisiert waren. Navarro et al. [47] berichten sogar, dass unter den Patienten mit systemischer anaphylaktischer Reaktion nach Insektenstich alle sowohl einen positiven Hauttest als auch einen positiven RAST gegen mindestens ein Insektengift aufwiesen. Der Abstand zum letzten Stichereignis lag hier im Mittel bei 4 Jahren. Dies ist deutlich länger als bei unseren Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest, bei denen der Abstand zum letzten Stichereignis im Mittel bei 21 Monaten lag. Man würde also eigentlich bei unseren Patienten noch einen deutlicheren Zusammenhang erwarten, da die Reaktivität in Hauttest und RAST abnimmt, je länger das Intervall zwischen Stich und Diagnose ist [21, 45]. Dies bedeutet, dass bei den Patienten, bei denen eine Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest und im In-vitro-Test vorliegt, eine primäre Polistesgiftsensibilisierung am ehesten in Frage kommt, während bei den Patienten, die nur in einem Test gegen Polistesgift sensibilisiert sind, vermutlich andere Ursachen dem positiven Testergebnis zugrunde liegen.

Tabelle 20: Vergleich der Unterschiede der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung Pricktest mit den Unterschieden der Patienten mit und ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test

Merkmal	Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test	Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest
Alter	Kein signifikanter Unterschied	Kein signifikanter Unterschied
Geschlecht	Trend zu mehr männlichen Patienten	Kein signifikanter Unterschied
Abstand zwischen letztem Stich und Diagnostik	Signifikant kürzerer Abstand	Kein signifikanter Unterschied
Sensibilisierung im Hauttest	Signifikant häufiger Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift	Kein signifikanter Unterschied
Sensibilisierung im In-vitro-Test	Hochsignifikant häufiger anteilige Wespengiftsensibilisierung ----- Signifikant häufiger Sensibilisierung gegen mind. ein weiteres Insektengift ----- Hochsignifikant häufiger Mehrfachsensibilisierung (Bienen- und Wespengift)	Signifikant häufiger anteilige Wespengiftsensibilisierung
Hauttest mit Aeroallergenen	Signifikant häufiger Sensibilisierung gegen mindestens ein Aeroallergen	Kein signifikanter Unterschied
Atopie	Signifikant häufiger Atopie	Kein signifikanter Unterschied
Gesamt-IgE	Hochsignifikant höherer Mittelwert	Kein signifikanter Unterschied
Auslandsanamnese	Kein signifikanter Unterschied	Kein signifikanter Unterschied

Für den eher schwachen Zusammenhang zwischen den In-vitro- und Pricktestergebnissen gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Zum einen könnte die Begründung darin liegen, dass für den Pricktest Gift von *Polistes dominulus* verwendet wurde, der In-vitro-Test dagegen mit Gift von *Polistes spp.* durchgeführt wurde. Genaue Informationen über die Zusammensetzung waren nicht verfügbar. Die beiden Giftmischungen unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung der enthaltenen Allergenmischung, wodurch abweichende Ergebnisse zustande kommen können. Zum anderen wäre es möglich, dass der Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test eine andere Ursache zugrunde liegt als der Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest. Dies wird im Abschnitt 4.4.2 diskutiert.

4.4.2 Sensibilisierungsmuster der Patienten mit Prick- und In-vitro-Test mit Polistesgift

Von den 8 Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung nur im Pricktest (Pt. 1-8, siehe Tabelle 7) lag bei allen Patienten im Pricktest eine Sensibilisierung gegen mindestens ein weiteres Insektengift vor, mit einer niedrigeren oder gleichen Hauttestschwelle wie für Polistesgift. In einer Arbeit von Severino et al. [64] wurden Patienten untersucht, bei denen eine primäre Sensibilisierung gegen Polistesgift vorlag. Von denjenigen, die im Intrakutantest gleichzeitig gegen *Vespula spp.* und *Polistes dominulus* sensibilisiert waren, zeigten außer einem alle Patienten eine niedrigere Hauttestschwelle im Intrakutantest mit Polistesgift als im Intrakutantest mit Vespulagift. Geht man bei unseren Patienten von einer Kreuzreaktion auf Proteinebene als Ursache der Mehrfachsensibilisierung im Hauttest aus (siehe 4.2.3) wäre somit eine primäre Sensibilisierung mit Bienen- bzw. Wespengift und nicht mit Polistesgift zu postulieren, da die Hauttestschwelle für Polistesgift nie niedriger lag als bei den anderen Insektengiften. Zur Möglichkeit einer Kreuzreaktion auf Proteinebene zwischen *Vespula*- und Polistesgift passt auch, dass alle Patienten eine Sensibilisierung gegen Wespengift im In-vitro-Test zeigten und bei 6 Patienten die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift alleine gestellt worden war.

Alle 7 Patienten, die nur im In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisiert waren (Pt. 9-15, siehe Tabelle 7), wiesen für Polistesgift eine niedrigere CAP-Klasse auf als für Wespengift. Blanca et al. [4] untersuchten Patienten mit In-vitro-Positivität gegen *Vespula*- und Polistesgift. Sie stellten mittels RAST-Inhibition fest, dass bei 7 der 8 Patienten, bei denen ein höherer Wert für das spezifische IgE gegen Wespengift als gegen Polistesgift gemessen

wurde, eine primäre Sensibilisierung mit Vespulagift und Kreuzreaktion mit Polistesgift vorlag. Bei ähnlicher Konstellation liegt daher möglicherweise auch bei unseren Patienten in den meisten Fällen eine primäre Sensibilisierung gegen Vespulagift vor, und die Sensibilisierung gegen Polistesgift ist durch eine Kreuzreaktion bedingt. Die meisten Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test waren gegen Bienen- und Wespengift im In-vitro-Test sensibilisiert. Möglicherweise ist auch eine Kreuzreaktion durch kreuzreagierende Kohlenhydratkomponenten, welche durch multiple Sensibilisierungen gegen unterschiedliche Allergene im In-vitro-Test gekennzeichnet ist, Ursache der Sensibilisierungen im In-vitro-Test bei diesen Patienten [24, 39-41] (siehe 4.1.4). Zudem fällt auf, dass alle Patienten eine starke Sensibilisierung gegen Wespengift aufwiesen, 6 der 7 Patienten atopisch veranlagt waren und der Mittelwert des Gesamt-IgE deutlich erhöht war. Möglicherweise spielt also auch die erhöhte Neigung zur IgE-Bildung eine Rolle bei der Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test.

Alle 5 Patienten, die im Pricktest und In-vitro-Test gegen Polistesgift sensibilisiert waren (Pt. 16-20, siehe Tabelle 7), zeigten eine Sensibilisierung gegen Wespengift im Pricktest, wobei die Hauttestschwelle bei 4 Patienten für beide Gifte gleich war, bei einem Patient lag eine niedrigere Hautschwelle für Polistesgift als für Wespengift vor. Im Pricktest mit Bienengift zeigten nur 2 Patienten eine Sensibilisierung, ein Patient war im Intrakutantest gegen Bienengift sensibilisiert. Dies legt wieder einen Zusammenhang der Testergebnisse für Wespen- und Polistesgift nahe, entweder im Rahmen einer Kreuzreaktion oder aufgrund einer tatsächlichen Doppelsensibilisierung gegen Polistes- und Wespengift. Die Hauttestergebnisse lassen keine Schlüsse bezüglich einer Kreuzreaktion bzw. primären Sensibilisierung gegen ein Insektengift zu, da sie sich bezüglich der Reaktionsstärke kaum unterscheiden. Die Ergebnisse der In-vitro-Tests dagegen könnten darauf hinweisen, dass die Sensibilisierung eher primär gegen Wespengift gerichtet ist – bei 3 Patienten lag für Wespengift eine höhere CAP-Klasse vor als für Polistesgift. Zudem wurde bei allen Patienten die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift gestellt. Auch die Möglichkeit, dass die Sensibilisierung gegen Polistesgift im Prick- und In-vitro-Test durch eine erhöhte IgE-Bildung der Patienten verursacht ist, ist nicht auszuschließen. Es fand sich zwar kein gehäuftes Auftreten von Atopie, der Mittelwert für das Gesamt-IgE im Serum war jedoch mit $215,5 \text{ kU/l} \pm 165,5 \text{ kU/l}$ deutlich erhöht.

4.4.3 Stichereignisse im Ausland bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift

Da die Gattung *Polistes* im Europa vor allem im Mittelmeerraum vorkommt [8, 44], sind bei der Untersuchung von möglichen Ursachen einer Polistesgiftsensibilisierung vor allem stattgehabte Stiche in dieser Region von Interesse. Zwei der 23 Patienten (8,7%) mit Polistesgiftsensibilisierung, bei denen Informationen über ein Stichereignis im Ausland verfügbar waren, waren in dieser Gegend von einem Insekt gestochen worden, einer in Italien (Patient 7 in Tabelle 7) und einer in der Türkei (Patient 22 in Tabelle 7). Beide Patienten waren weiblichen Geschlechts.

Bei Patient 7 hatte sich im Hauttest eine Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift bei einer Schwellendosis von 100 µg/ml gezeigt, ein Hauttest mit Polistesgift war nicht durchgeführt worden. Im In-vitro-Test hatte sich eine starke Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift (CAP-Klassen 4 und 3) bei einer leichten Sensibilisierung gegen Polistesgift (CAP-Klasse 2) gezeigt. Es wurde die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift gestellt. Der Patient zeigte eine atopische Diathese, die Konzentration des Gesamt-IgE im Serum war erhöht. Anhand der Daten kann man vermuten, dass die Neigung zur IgE-Bildung oder eine Kreuzreaktion als Ursache der Polistesgiftsensibilisierung eher in Frage kommt als eine primäre Sensibilisierung gegen Polistesgift nach einem Auslandsstich.

Bei Patient 22 hatte sich eine Sensibilisierung gegen Polistes- und Wespengift im Hauttest bei einer Schwellendosis von jeweils 100 µg/ml gezeigt. Im In-vitro-Test hatte sich lediglich eine starke Sensibilisierung gegen Wespengift gezeigt (CAP-Klasse 3). Es wurde die Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift gestellt. Es lag eine atopische Diathese bei normalen Gesamt-IgE-Werten vor. Hier ist wohl am ehesten eine Kreuzreaktion auf Proteinebene Ursache der Doppelsensibilisierung im Hauttest zu diskutieren.

4.4.4 Korrelation des spezifischen IgE für Bienen- bzw. Wespengift mit den Werten für Polistesgift

Die Korrelationsanalyse für das spezifische IgE gegen Wespengift mit dem gegen Polistesgift ergab einen signifikanten gleichsinnigen Zusammenhang, hohe Werte für das spezifische IgE gegen Wespengift gehen also tendenziell mit hohen Werten für das spezifische IgE gegen Polistesgift einher. Puyana et al. [55] berichten ebenfalls über einen gleichsinnigen

Zusammenhang der RAST-Ergebnisse von Vespula- und Polistesgift. In ihrer Studie fand sich ein Korrelationskoeffizient von 0,797, der noch deutlich über unserem Korrelationskoeffizient von 0,48 lag. Nach Durchführung eines RAST-Inhibitionstests kommen sie zu dem Schluss, dass die Ursache für die Doppelsensibilisierung bei den meisten ihrer Patienten durch eine Kreuzreaktion verursacht sein müsste.

Die Tatsache, dass bei unseren Patienten *keine* Korrelation zwischen dem spezifischen IgE für Polistesgift und dem spezifischen IgE für Bienengift festgestellt werden konnte, würde auch zur Vermutung einer Kreuzreaktion zwischen Wespen- und Polistesgift passen.

5 Zusammenfassung

Allergische Reaktionen auf Insektenstiche in Deutschland sind vor allem auf Stiche von Angehörigen der Gattung *Vespula* oder *Apis* zurückzuführen. In den letzten Jahren hat sich jedoch die Gattung *Polistes* von Südeuropa aus nach Norden, unter anderem auch Deutschland, ausgebreitet. Daher wäre es denkbar, dass mittlerweile zunehmend Insektenstiche der Gattung *Polistes* als Auslöser einer allergischen Reaktion vorkommen. Dies zu wissen ist wichtig, damit die Patienten mit der für sie richtigen spezifischen Immuntherapie behandelt werden können.

Wir führten bei 151 Patienten zusätzlich zu den standardmäßig durchgeführten allergologischen Tests mit Bienen- und Wespengift eine Bestimmung des spezifischen IgE gegen Polistesgift im Serum durch. Bei 65 dieser Patienten wurde zudem ein Pricktest mit Polistesgift durchgeführt. Ziel der Arbeit war es, Hinweise darauf zu erhalten, ob Allergien gegen Polistesgift im süddeutschen Raum bereits eine Rolle spielen.

Es zeigten 28 von 151 Patienten (18,5%) eine Sensibilisierung gegen Polistesgift im In-vitro-Test, 13 von 65 getesteten Patienten (20%) eine Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest.

Bei den Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test kommen mehrere Möglichkeiten als Ursache dieser Sensibilisierung in Betracht. Zum einen liegt bei diesen Patienten eine erhöhte Bereitschaft zur IgE-Bildung vor, die Patienten waren signifikant häufiger atopisch veranlagt als die Patienten der Vergleichsgruppe ($p=0,048$), zudem bestand signifikant häufiger eine Sensibilisierung gegen Aeroallergene ($p=0,022$). Des Weiteren zeigten die Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test einen hochsignifikant höheren Mittelwert für das Gesamt-IgE im Serum ($p<0,001$).

In dieselbe Richtung weist der Befund, dass die Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test im Hauttest signifikant ($p=0,023$) und im In-vitro-Test hochsignifikant ($p=0,007$) häufiger eine Mehrfachsensibilisierung gegen Bienen- und Vesputagift zeigten als die Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test. Bei den Ergebnissen des In-vitro-Tests fiel zudem auf, dass die Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test zu signifikant bis hochsignifikant stärkeren Sensibilisierungen gegen Bienen- und Wespengift im Sinne hoher CAP-Klassen neigen als die im In-vitro-Test nicht gegen Polistesgift

sensibilisierten Patienten. Auch dies wäre durch die erhöhte Bereitschaft zur IgE-Bildung dieser Patienten erklärbar.

Eine weitere potentielle Ursache der Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test liegt in einer Kreuzreaktion durch kreuzreaktive Kohlenhydratkomponenten. CCD-vermittelte Sensibilisierungen sind gekennzeichnet durch multiple Sensibilisierungen im In-vitro-Test, bei unseren gegen Polistesgift im In-vitro-Test sensibilisierten Patienten kamen Mehrfachsensibilisierungen gegen Bienen- und Wespengift im In-vitro-Test hochsignifikant häufiger vor als in der Vergleichsgruppe.

Auch eine Kreuzreaktion zwischen Vespula- und Polistesgift auf Proteinebene kommt als Ursache der Sensibilisierung in Frage. Im In-vitro-Test lag bei allen Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test eine beteiligte Wespengiftsensibilisierung vor, was im Vergleich zu den Patienten ohne Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test einen hochsignifikanten Unterschied darstellte ($p=0,004$). Auch im Hauttest zeigten viele Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test eine anteilige Wespengiftsensibilisierung. Hierzu passt die gleichsinnige signifikante Korrelation zwischen den spezifischen IgE-Antikörpern gegen Wespen- und Polistesgift.

Bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest ist eine Kreuzreaktion auf Proteinebene als Ursache der Polistesgiftsensibilisierung zu vermuten. Alle unsere Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest waren im In-vitro-Test anteilig gegen Wespengift sensibilisiert, was einen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe darstellte ($p=0,015$). Auch im Hauttest zeigte eine hohe Anzahl der Patienten mit Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest anteilig eine Sensibilisierung gegen Wespengift, auch wenn dies keinen signifikanten Unterschied darstellte. Eine erhöhte Neigung zur IgE-Bildung im Sinne einer atopischen Diathese, häufiger positiver Ergebnisse im Hauttest mit Aeroallergenen oder eines erhöhten Gesamt-IgE-Spiegels ließ sich bei den Patienten mit Sensibilisierung gegen Polistesgift im Pricktest nicht nachweisen.

Stichereignisse im Ausland mit einhergehender Sensibilisierung scheinen insgesamt keine Rolle zu spielen.

Insgesamt liegt bei unseren Patienten eine primäre Sensibilisierung und somit Allergie gegen Polistesgift nicht vor. Die Ursache der Polistesgiftsensibilisierung im Pricktest ist vermutlich am ehesten in der Kreuzreaktion zwischen Vespula- und Polistesgift zu suchen. Bei der

Polistesgiftsensibilisierung im In-vitro-Test spielen wohl mehrere Faktoren eine Rolle - eine erhöhte Bereitschaft zur IgE-Bildung sowie eine Kreuzreaktion durch CCD-Antikörper oder auf Proteinebene. Zur genaueren Klärung sind hier weitere Untersuchungen erforderlich.

Die Relevanz von Sensibilisierungen gegen Polistesgift bei unseren Patienten ist also derzeit als gering einzustufen. Dennoch sollte weiter auf potentielle Sensibilisierungen gegen Polistesgift untersucht werden, da es durchaus möglich ist, dass allergische Reaktionen auf Stiche von Polistinae in den nächsten Jahren zunehmend auftreten.

6 Literaturverzeichnis

1. Andersen KE, Lowenstein H (1978) An investigation of the possible immunological relationship between allergen extracts from birch pollen, hazelnut, potato and apple. *Contact Dermatitis* 4:73-79
2. Bilò BM, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN (2005) Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 60:1339-1349
3. Blanca M, Garcia F, Miranda A, Carmona MJ, Garcia J, Fernandez J, Terrados S, Vega JM, Juarez C (1991) Determination of IgE antibodies to *Polistes dominulus*, *Vespula germanica* and *Vespa crabro* in sera of patients allergic to vespids. *Allergy* 46:109-114
4. Blanca M, Miranda A, Fernandez J, Terrados S, Vela JM, Vega JM, Gonzalez JJ, Juarez C (1988) Allergic reactions to vespids: comparison of sensitivities to two species in a Mediterranean area. *Clin Allergy* 18:21-27
5. Capron M, Capron A (1994) Immunoglobulin E and effector cells in schistosomiasis. *Science* 264:1876-1877
6. Caruso B, Bonadonna P, Severino MG, Manfredi M, Dama A, Schiappoli M, Rizzotti P, Senna G, Passalacqua G (2007) Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. *Allergy* 62:561-564
7. Egner W, Ward C, Brown DL, Ewan PW (1998) The frequency and clinical significance of specific IgE to both wasp (*Vespula*) and honey-bee (*Apis*) venoms in the same patient. *Clin Exp Allergy* 28:26-34
8. Fernandez J (2004) Distribution of vespid species in Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:319-324
9. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C (1999) Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 29:1069-1074
10. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M (2005) Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 35:179-185
11. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A (2004) Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 59:243-267
12. Georgitis JW, Reisman RE (1985) Venom skin tests in insect-allergic and insect-nonallergic populations. *J Allergy Clin Immunol* 76:803-807

13. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, Lichtenstein LM (1989) Epidemiology of insect venom sensitivity. *Jama* 262:240-244
14. Grant JA, Rahr R, Thueson DO, Lett-Brown MA, Hokanson JA, Yunginger JW (1983) Diagnosis of *Polistes* wasp hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 72:399-406
15. Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D (1997) Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy* 52:51-57
16. Habermann E (1972) Bee and wasp venoms. *Science* 177:314-322
17. Hamilton RG (2002) Diagnosis of Hymenoptera venom sensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2:347-351
18. Hamilton RG, Adkinson NF, Jr. (2003) 23. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 111:S687-701
19. Hamilton RG, Wisenauer JA, Golden DB, Valentine MD, Adkinson NF, Jr. (1993) Selection of Hymenoptera venoms for immunotherapy on the basis of patient's IgE antibody cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 92:651-659
20. Hannuksela M, Lahti A (1977) Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Dermatitis* 3:79-84
21. Harries MG, Kemeny DM, Youlten LJ, Mills MM, Lessof MH (1984) Skin and radioallergosorbent tests in patients with sensitivity to bee and wasp venom. *Clin Allergy* 14:407-412
22. Hemmer W (2005) Kreuzreaktionen zwischen Bienen- und Wespengift - Rolle von Hyaluronidasen und kreuzreaktiven Kohlenhydratstrukturen. *Allergo Journal* 14:553-559
23. Hemmer W (2008) Kreuzreaktivität auf Bienen- und Wespengift. *Hautarzt* 59:194-199
24. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Dalik I, Gotz M, Jarisch R (2004) Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy* 34:460-469
25. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wohrl S, Gotz M, Jarisch R (2001) Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 108:1045-1052
26. Hoffman DR (1985) Allergens in Hymenoptera venom XV: The immunologic basis of vespid venom cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 75:611-613

27. Hoffman DR (1981) Allergens in hymenoptera venom. VI. Cross reactivity of human IgE antibodies to the three vespid venoms and between vespid and paper wasp venoms. *Ann Allergy* 46:304-309
28. Hoffman DR (1986) Allergens in Hymenoptera venom. XVI: Studies of the structures and cross-reactivities of vespid venom phospholipases. *J Allergy Clin Immunol* 78:337-343
29. Hoffman DR (1979) Comparison of the radioallergosorbent test to intradermal skin testing in the diagnosis of stinging insect venom allergy. *Ann Allergy* 43:211-213
30. Hoffman DR, Jacobson RS (1996) Allergens in Hymenoptera venom. XXVII: bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 97:812-821
31. Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA (1997) Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy* 52:680-681
32. Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hubsch-Muller C, Enk A (2006) In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 61:1220-1229
33. Juarez C, Blanca M, Miranda A, Sanchez F, Carmona MJ, Avila MJ, Fernandez S, Fernandez J, Terrados S (1992) Specific IgE antibodies to vespids in the course of immunotherapy with *Vespula germanica* administered to patients sensitized to *Polistes dominulus*. *Allergy* 47:299-302
34. Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, Astori M, Roggero M, Spertini F, Corradin G (2001) Api m 6: a new bee venom allergen. *J Allergy Clin Immunol* 107:914-920
35. King TP, Joslyn A, Kochoumian L (1985) Antigenic cross-reactivity of venom proteins from hornets, wasps, and yellow jackets. *J Allergy Clin Immunol* 75:621-628
36. King TP, Kochoumian L, Lam T (1987) Immunochemical observation of Antigen 5, a major venom allergen of hornets, yellow jackets and wasps. *Mol Immunol* 24:857-864
37. King TP, Sobotka AK, Alagon A, Kochoumian L, Lichtenstein LM (1978) Protein allergens of white-faced hornet, yellow hornet, and yellow jacket venoms. *Biochemistry* 17:5165-5174
38. King TP, Spangfort MD (2000) Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 123:99-106
39. Kochuyt AM, Van Hoeyveld EM, Stevens EA (2005) Prevalence and clinical relevance of specific immunoglobulin E to pollen caused by sting- induced specific

- immunoglobulin E to cross-reacting carbohydrate determinants in Hymenoptera venoms. *Clin Exp Allergy* 35:441-447
40. Mari A (2002) IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 129:286-295
 41. Mari A, Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Di Felice G, Pini C (1999) Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 103:1005-1011
 42. Marsh DG, Lichtenstein LM, Norman PS (1972) Induction of IgE-mediated immediate hypersensitivity to group I rye grass pollen allergen and allergoids in non-allergic man. *Immunology* 22:1013-1028
 43. Mauss V (2008) Bionomics and defensive behaviour of bees and diplopterous wasps (Hymenoptera, Apidae, Vespidae) causing venom allergies in Germany. *Hautarzt* 59:184-193
 44. Mauss V (2003) Diversität, Vorkommen, Sammel- und Abwehrverhalten von allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen in Deutschland. *Allergo Journal* 12:S7-15
 45. Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Soborg M (1986) Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three-year follow-up study. *Clin Allergy* 16:433-440
 46. Mueller UR (1988) *Insektenstichallergie: Klinik, Diagnostik und Therapie*. Urban & Fischer Verlag, Stuttgart, New York
 47. Navarro LA, Pelaez A, de la Torre F, Tenias Burillo JM, Megias J, Martinez I (2004) Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 14:134-141
 48. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, Vierucci A (1998) Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 28:834-838
 49. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Bindslev-Jensen C (2005) The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 60:218-225
 50. Pantera B, Hoffman DR, Carresi L, Cappugi G, Turillazzi S, Manao G, Severino M, Spadolini I, Orsomando G, Moneti G, Pazzagli L (2003) Characterization of the major allergens purified from the venom of the paper wasp *Polistes gallicus*. *Biochim Biophys Acta* 1623:72-81

51. Panzani R, Blanca M, Sanchez F, Juarez C (1994) Sensitivity to European wasps in a group of allergic patients in Marseille: preliminary results. *J Investig Allergol Clin Immunol* 4:42-46
52. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B (1991) Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 46:570-576
53. Przybilla B, Ring J., Ruëff F. (2007) Anaphylaxie - Klinisches Bild und Diagnose. *Hautarzt* 58:1025-1031
54. 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 Journal*:186-190
55. Puyana J, Diez-Gomez ML, Cuevas M, Quirce S, Fernandez Rivas M, Hinojosa M (1990) Stinging insect allergy: sensitization to vespids in Madrid and surroundings. Cross-reactivity study. *Allergy* 45:126-129
56. Reimers A, Müller U (2002) Labordiagnostik bei der Insektengift-Allergie. *Laboratoriums Medizin* 26:115-119
57. Renner M, Jacobs W, Holomichl K (1998) *Biologie und Ökologie der Insekten*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm
58. Ring J (2004) *Angewandte Allergologie*. Urban & Vogel Medien und Medizin Verlag, München
59. Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I, Kapp A, Klimek L, Müller U, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Rebien W, Rietschel E, Ruëff F, Schnadt S, Tryba M, Worm M, Sitter H, Schultze-Werninghaus G (2007) Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). *Allergo Journal* 6:420-434
60. Ruëff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D (2000) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo Journal* 8:458-472
61. Sanchez F, Blanca M, Fernandez J, Miranda A, Terrados A, Torres MJ, Del Cano A, J.J. G, Juarez C (1995) Comparative study between European and American species of *Polistes* using sera from European sensitized subjects. *Clin Exp Allergy* 25:281-287

62. Schafer T, Przybilla B (1996) IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 51:372-377
63. Settupane GA, Carlisle CC (1980) A critical evaluation of RAST to venoms of Hymenoptera. *Clin Allergy* 10:667-673
64. Severino MG, Campi P, Macchia D, Manfredi M, Turillazzi S, Spadolini I, Bilò MB, Bonifazi F (2006) European Polistes venom allergy. *Allergy* 61:860-863
65. Steiner A (1930) Die Temperaturregulierung im Nest der Feldwespe (*Polistes gallica* var. *biglumis* L.). *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 11:461-502
66. Straumann F, Bucher C, Wüthrich B (2000) Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting ige antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol* 123:268-274
67. Strupler W, Wüthrich B, Schindler C, SAPALDIA-Team (1997) Prävalenz der Hymenopterengiftallergien in der Schweiz: eine epidemiologische und serologische Studie der SAPALDIA-Stichprobe. *Allergo Journal* 6 (Suppl. 1):S7-S11
68. Trautmann A (2006) *Allergiediagnose, Allergitherapie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
69. Turillazzi S (2006) Polistes venom: a multifunctional secretion. *Annales Zoologici Fennici* 43:488-499
70. van Ree R (2004) Clinical importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:235-240
71. Weber RW (2006) On the cover. Paper wasp. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97:A4
72. Zollner TM, Spengler K, Podda M, Ergezinger K, Kaufmann R, Boehncke WH (2001) The Western blot is a highly sensitive and efficient technique in diagnosing allergy to wasp venom. *Clin Exp Allergy* 31:1754-1761

7 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka bedanke ich mich für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. med. B. Przybilla danke ich für die Überlassung des Themas und seine richtungweisenden Vorschläge zum Entstehen der Arbeit.

Für die freundliche Betreuung während meiner Arbeit und stete Hilfestellung sowie zahlreiche wertvolle Hinweise zur Auswertung der Daten danke ich Frau Dr. med. Helen-Caroline Räwer ganz herzlich.

Zudem sei dem Team der allergologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München für die Unterstützung bei der Datenerhebung herzlich gedankt.

Bei meinem Freund, Christian Wawra, der mich immer wieder motiviert und bestärkt hat, bedanke ich mich für all seine wertvolle Unterstützung und Geduld.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie für ihre immerwährende Unterstützung in allen Belangen des Lebens bedanken.

8 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Gabriela Oehl
Geburtsdatum	31. 01. 1983
Geburtsort	Augsburg

Schulbildung

1989-1993	Grundschule Stadtbergen
1993-2002	Gymnasium des A.B.v. Stettenschen Instituts, Augsburg

Studium

10/2002	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09/2004	Ärztliche Vorprüfung
08/2007 - 07/2008	Praktisches Jahr
12/2008	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation

Beruf

01/2009 – 02/2010	Assistenzärztin Innere Medizin, Klinik Augustinum München
seit 05/2010	Assistenzärztin Anästhesie, Schön Klinik München Harlaching

9 Anhang

Fragebogen Insektengiftallergie

Sie kommen zu uns zur Abklärung einer allergischen Reaktion auf einen Insektenstich. Die nachfolgenden Fragen legen die Grundlage für die Behandlung. Bitte lesen Sie den Bogen in Ruhe durch und beantworten Sie möglichst alle Fragen genau. Sie helfen damit, die Ursachen Ihrer Beschwerden zu entdecken. Bei mehreren Stichen mit allergischer Reaktion füllen Sie bitte die Zeilen oder Spalten entsprechend aus (Datum, Beschwerden und Umstände beim 1., 2. oder 3. Stich).

Name:	Vorname:	Geb.-Datum:
Wohnort:		Straße:
Telefon:		Datum des Ausfüllens:

1. Können Sie uns die Einzelheiten der Stichereignisse, die bei Ihnen zu allergischen Reaktionen geführt haben, schildern?			
	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Datum des Stiches (Monat/Jahr)
Stechendes Insekt:			
	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Biene	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich
Wespe	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich
Sonstige(s) <input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich <input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich <input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich
Unbekannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ort des Stiches:			
	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Gesicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Stelle
Blieb der Stachel in der Haut stecken?			
	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

In welcher Umgebung wurden Sie gestochen?

In der Nähe waren:	1. Stich	2. Stich	3. Stich
- Abfall/ Abfallkörbe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Nahrungsmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Blumen/Blüten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sonstiges

Wie kam es zum Stich?

	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Beim Setzen auf das Insekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beim Marmeladekochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei der Gartenarbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Am Bienenstock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges

Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt des Stiches:

	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Name des Präparats:

Örtliche Reaktion auf den Stich:

	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Nach wie vielen Minuten/Stunden?
Größe der Schwellung etwa: cm cm cm
Falls unbekannt:			
Kleiner als 10 cm im Durchmesser:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Größer als 10 cm im Durchmesser:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Allgemeine Beschwerden nach dem Stich:

	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Juckreiz am ganzen Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hitzegefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautausschlag am ganzen Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesichtsschwellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schnupfen, Naselaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Welchen Beruf üben Sie aus und seit wann?

.....

6. Befindet sich eine Imkerei in Ihrer Umgebung?

Nein Ja

7. Bestehen oder bestanden bei Ihnen folgende Krankheitserscheinungen?

Heuschnupfen Nein Ja

Asthma Nein Ja

Neurodermitis (atopisches Ekzem) Nein Ja

Andere bei Ihnen bekannte Erkrankungen

.....

8. Liegt eine Schwangerschaft vor?

Nein Ja , in der Woche

9. Nehmen Sie derzeit Medikamente ein ?

Nein Ja , Präparat Dosis

.....

10. Wurde bereits ein Allergietest durchgeführt?

Nein Ja

Wann (Monat/Jahr)?

Ergebnis

.....

11. Wurde bereits eine Hyposensibilisierung durchgeführt?

Nein Ja

Von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

Mit welchem Präparat/Allergen?

Ergebnis

.....

Wissenschaftliche Beratung: Prof. Dr. Med. B. Przybilla, Dermatologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Bemerkungen:

.....

Art.-Nr. 61000594
U-640-D