

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. T. Ruzicka

**Aussagekraft der vertragenen Stichprovokation bei Patienten mit
Hymenopterengift-spezifischer Immuntherapie in Hinblick auf Feldstiche
während fortgesetzter Erhaltungstherapie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jarmila Liptak

aus Deutschendorf

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Franziska Ruëff

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Hans Starz

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2016

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Hymenopterengiftallergie	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Insektengift	7
1.2 Pathomechanismus	8
1.3 Symptomatik.....	9
1.4 Diagnostik	10
1.5 Therapie.....	12
1.6 Stichprovokation	14
1.7 Risikofaktoren für Patienten mit Insektengiftallergie.....	15
2 Fragestellung.....	18
3 Patienten und Methoden	19
3.1 Patientengut	19
3.2 Daten der Krankenakte	19
3.2.1 Anamnese	20
3.2.2 Parameter der Hymenopterengiftallergie.....	20
3.2.2.1 Spezifische Serum IgE-Antikörper gegen Hymenopterengifte.....	21
3.2.2.2 Pricktest mit Hymenopterengift	21
3.2.2.3 Atopische Diathese	21
3.2.2.4 Mastzelltryptase, Mastozytose.....	21
3.2.3 Spezifische Immuntherapie.....	22
3.2.4 Stichprovokation	23
3.3 Fragebogen	23
3.4 Statistische Auswertung	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Patienten	28
4.1.1 Spezifische Immuntherapie: Art des Insektengifts.....	29
4.1.2 Stichprovokation	30
4.1.3 Geschlechts- und Altersverteilung	31
4.1.4 Atopie.....	33
4.1.5 Schweregrad der ursprünglichen Stichreaktion.....	33
4.1.6 Mastozytose	34

4.2 Ausgang von Feldstichen bei Patienten während Erhaltungstherapie nach vertragener Stichprovokation.....	35
4.2.1 Insekt.....	36
4.2.2 Sensibilisierung auf Hymenopterengift vor Therapiebeginn	38
4.2.3 Medikation zum Zeitpunkt des Feldstiches.....	38
4.2.4 Klinische Daten bei Patienten mit neuerlicher Reaktion auf Feldstich während spezifischer Immuntherapie	40
4.3 Falldarstellungen von Patienten mit systemischer allergischer Reaktion auf Feldstich	41
4.3.1 Patientin 1	41
4.3.2 Patientin 2	42
4.4 Weitere teils retrospektiv, teils prospektiv gesammelte Fälle von Patienten mit neuerlichen systemischen Stichreaktionen nach vertragener Stichprovokation während fortgesetzter spezifischer Immuntherapie mit Insektenallergen.....	43
4.4.1 Prospektiv gesammelte Fälle	43
4.4.2 Retrospektiv gesammelte Fälle	44
4.4.2.1 Patient 3.....	44
4.4.2.2 Patient 4.....	45
4.4.2.3 Patientin 5.....	46
5 Diskussion	49
5.1 Patienten	50
5.2 Häufigkeit von Feldstichen	51
5.3 Einflussfaktoren auf die Feldstichreaktion	52
5.3.1 Geschlecht und Alter.....	53
5.3.2 Insektenallergen	55
5.3.3 Atopie.....	58
5.3.4 Schweregrad der vorangegangenen Reaktionen	58
5.3.5 Komorbidität und Medikamente	60
5.3.6 Verträglichkeit der ambulanten Erhaltungstherapie	61
5.3.7 Parameter der Insektenallergensensibilisierung: Insektenallergen-spezifische IgE-Antikörper und Hauttestreakтивität	62
5.3.8 Erhöhte basale Serumkonzentration der Mastzelltryptase, Mastozytose	63
5.4 Ausblick.....	64
6 Zusammenfassung.....	66
7 Literaturverzeichnis.....	68

8	Abbildungsverzeichnis.....	81
9	Tabellenverzeichnis	81
10	Abkürzungsverzeichnis	82
11	Danksagung.....	83

1 Einleitung

1.1 Hymenopterengiftallergie

Abhängig von der Klimaregion werden zwischen 56,6 und 94,5 % der Bevölkerung mindestens einmal im Leben von einem zu den Hymenopteren zählenden Insekt gestochen (Antonicelli 2002). Bei Bienen- oder Wespenstichen wird Gift in die Haut injiziert. Dies ist üblicherweise schmerhaft und führt zu einer umschriebenen örtlichen Reaktion. Die Gifte können bei zahlreichen zeitgleichen Stichen auch eine systemische toxische Wirkung hervorrufen. In Hinblick auf systemische toxische Reaktionen wird ein bzw. werden wenige Stiche in der Regel problemlos toleriert.

Die Gifte enthalten verschiedene Bestandteile, die bei einem Teil der Gestochenen eine Immunantwort in Form der Bildung Insekten-gift-spezifischer IgE-Antikörper hervorrufen können; das stellt die Basis einer allergischen Reaktionslage dar (Soforttypsensibilisierung). Bei einem neuerlichen Stichereignis kann bei vorbestehender Soforttypsensibilisierung die Giftexposition zu einer allergischen Reaktion vom Soforttyp führen, die sich dann als übersteigerte örtliche Stichreaktion oder als allergische Allgemeinreaktion (syn. Anaphylaxie) manifestieren kann. Besteht eine allergische Reaktionslage gegen Insekten-gift, kann ein einziger Stich bedeutsame Folgen haben. Zwar sind Todesfälle infolge Anaphylaxie („Allergieschock“) selten; doch sind die Patienten, die einmal eine allergische Allgemeinreaktion nach einem Insektenstich entwickelt haben, aus berechtigter Sorge, erneut eine systemische allergische Reaktion auf einen Stich zu erleiden, in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt. Deshalb ist es für die betroffenen Patienten äußerst wichtig, eine möglichst wirksame kausale Therapie ihrer Erkrankung zu erhalten, um bei einem neuerlichen Stich nicht noch einmal eine derartige Reaktion zu entwickeln.

1.1.1 Epidemiologie

In Zentraleuropa sind Hymenopterenstiche der häufigste Auslöser schwerer Anaphylaxien bei Erwachsenen, bei Kindern der zweithäufigste Auslöser (Worm 2012). Systemische anaphylaktische Reaktionen auf Hymenopterengift werden in der europäischen Gesamtbevölkerung mit einer Prävalenz von 0,3 – 7,5 % angegeben (Bilò 2008). Die Mortalität durch Insekten-gift-anaphylaxie ist zwar gering und wird mit 0,03 – 0,48

Todesfällen pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr berichtet (Bilò 2008); die tatsächliche Zahl liegt aber wahrscheinlich weitaus höher. In einer Studie wurden die spezifischen IgE-Antikörper an 94 im Freien eingetretenen ungeklärten Todesfällen untersucht. Dabei fanden sich in 23 % der Fälle Insektengift-spezifische IgE-Antikörper, wohingegen nur 6 % einer Vergleichsgruppe erhöhte Werte aufwiesen (Schwartz 1995).

Daneben kommt es möglicherweise auch durch eine nicht eindeutige Verschlüsselung von Todesursachen mit dem ICD-10 Code (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) zu Verzerrungen in der statistischen Erfassung von Todesfällen. Aufgrund ungenauer oder nicht zutreffender Verschlüsselung der todesursächlichen Diagnosen dürfen höhere Raten für (fatale) Anaphylaxien im Allgemeinen und Insektengiftanaphylaxien im Speziellen angenommen werden (Cetinkaya 2013; Tanno 2012).

1.1.2 Insektengift

Am häufigsten induzieren die Gifte von Honigbienen (*Apis mellifera*) oder Wespen (Kurzkopfwespen, z.B. *Vespula vulgaris* oder *Vespula germanica*) eine Hymenopterengiftsensibilisierung. Seltener sind Stiche von Hornissen (*Vespa crabro*), anderen Faltenwespen (Langkopfwespen, syn. *Dolichovespula spp.*) oder von Hummeln (*Bombus ssp.*), die ebenfalls zur Familie der Apidae gehören, Auslöser allergischer Reaktionen (Bilò 2005; Chinery 1984). Eine Übersicht zur Taxonomie der Hymenopteren bietet Abbildung 1.

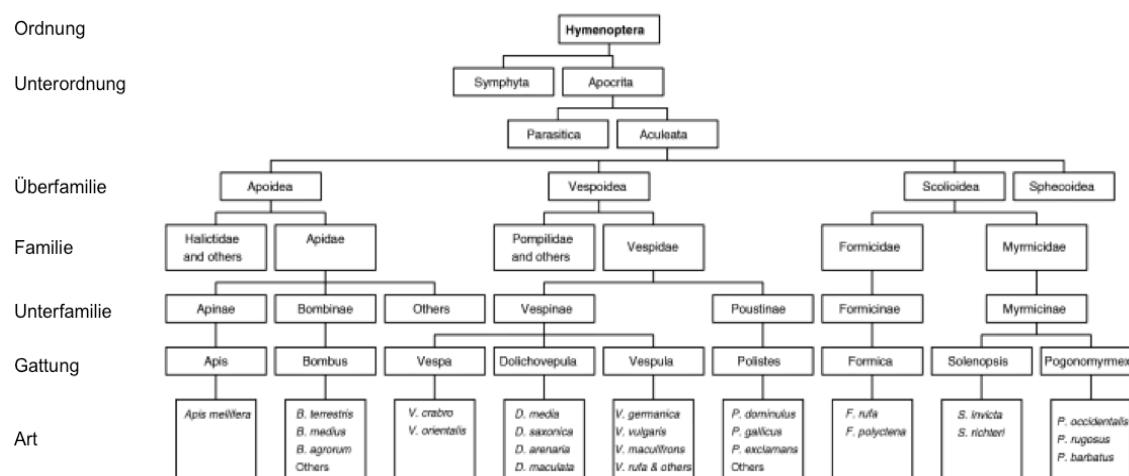


Abbildung 1: Taxonomie der Hymenopteren (Bilò 2005)

Bei einem Bienenstich werden durchschnittlich 50 µg (bis zu 140 µg) Protein abgegeben (Hoffman 1984; Schumacher 1994). Im Gegensatz dazu wird bei Wespen lediglich 1,7 – 5 µg Protein pro Stich freigesetzt. Im Unterschied zu Bienen verlieren Wespen ihren Stachel während des Stiches nicht und können so wiederholt zustechen (Hoffman 1984).

Bei den meisten Allergenen handelt es sich um Glykoproteine, bestehend aus 100 bis 400 Aminosäuren und mit einem Molekulargewicht von 10 – 50 kD (King 2000).

Bienengift enthält u.a. die Allergene Phospholipase A₂, Hyaluronidase, saure Phosphatase, Protease, Melittin und Api m 6 (Owen 1990; IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee 2013), wobei letztere beiden mit 2,9 kD und 7,9 kD wesentlich kleiner sind als die zuvor genannten. Wespengift enthält ebenfalls eine Hyaluronidase, die mit der Hyaluronidase des Bienengifts eine 50%ige Sequenzhomologie aufweist (Markovic-Housley 2000; King 1996). Weiter enthält Wespengift Phospholipase A₁, Serinprotease und Antigen 5 (IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee 2010).

1.2 Pathomechanismus

Bei systemischen anaphylaktischen Reaktionen handelt es sich typischerweise um IgE-vermittelte allergische Reaktionen vom Soforttyp (Reisman 1975; Reisman 1985; Lee 2011; Vadas 2013).

Voraussetzung hierfür ist zunächst ein Kontakt mit dem entsprechenden Allergen und eine darauf folgende Sensibilisierung. Dies erfolgt durch die Prozessierung des Allergens durch Antigen-präsentierende Zellen und deren Erkennung durch Th2-Zellen. Th2-Zellen schütteln daraufhin diverse Botenstoffe, u.a. Interleukin 4, aus, welche zu einer antigenspezifischen Produktion von IgE-Antikörpern in B-Lymphozyten führen. Diese nur gegen bestimmte Allergene gerichteten IgE-Antikörper binden an hochaffine IgE-Rezeptoren (FcεRI) auf Mastzellen und basophilen Granulozyten und sensibilisieren diese dadurch spezifisch (Biedermann 2012; Gould 2008). Kommt es dann bei erneutem Allergenkontakt im Rahmen eines Stiches zu einer Einbringung von Insektengiftallergenen in die Haut, so binden die spezifischen Antigene, d.h. die Allergene des Hymenopterengifts, an gegen diese Allergene gerichtete IgE-Antikörper auf Mastzellen und basophilen Granulozyten. Die Bindung des Allergens an spezifische IgE-Antikörper führt über eine Brückebildung zwischen

benachbarten IgE-Antikörpern zur Induktion einer intrazellulären Signalkaskade, an deren Ende die Degranulation der Zellen mit Freisetzung zahlreicher Mediatoren, wie Histamin, Tryptase, Leukotrienen, Prostaglandinen, Platelet-activating factor (PAF), Chemokinen und Zytokinen (Vadas 2013) stehen. Diese Mediatoren rufen letztlich die typischen klinischen Symptome der allergischen Reaktion hervor, die interindividuell und bei verschiedenen Stichereignissen auch intraindividuell besonders in ihrem Ausprägungsgrad und in geringerem Ausmaß auch in der zeitlichen Dynamik stark variieren können.

1.3 Symptomatik

Bei der systemischen allergischen Reaktion können sowohl milde, nur die Haut betreffende Symptome auftreten, wie Flush, generalisierte Urtikaria und Quincke-Ödem, als auch leichte kardiovaskuläre, respiratorische und gastrointestinale Probleme, bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Bewusstlosigkeit oder gar Herz-Kreislauf-Stillstand. Eine Darstellung der möglichen Symptome sowie die üblicherweise im deutschsprachigen Raum verwendete Einteilung des Schweregrades nach Ring und Meßmer zeigt Tabelle 1.

Grad	Haut	Gastrointestinal-trakt	Respirations-trakt	Herz-Kreislauf-System
I	Juckreiz Urtikaria Flush			
II*		Nausea	Dyspnoe	Tachykardie ($\Delta >20/\text{min}$) Hypotension ($\Delta >20\text{mmHg}$ systolisch)
III*		Erbrechen Defäkation	Bronchospasmus	Schock
IV*		Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

* zuzüglich Symptome der niedrigeren Schweregrade

Tabelle 1: Schweregradeinteilung zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Meßmer (Ring 1977)

Die Anaphylaxie ist definiert als eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion, die schnell fortschreitet und tödlich enden kann (Simons 2011). Zwei Drittel der Patienten entwickeln innerhalb der ersten 10 Minuten Symptome, fast alle innerhalb von 30 Minuten. Außer der Beteiligung des Hautorgans wird die Beteiligung von mindestens einem weiteren Organsystem gefordert, um die Diagnose einer Anaphylaxie stellen zu können (Simons 2011).

Im deutschsprachigen Raum wird die Anaphylaxie auch zur Bezeichnung des Mechanismus einer systemischen Reaktion vom Soforttyp verwendet und damit werden auch leichte, auf das Hautorgan beschränkte Soforttypereaktionen miteingeschlossen. In der Diagnostik und Therapie der Hymenopterengiftallergie hat sich diese Einteilung insofern bewährt, als dass es bei Patienten, die früher mit einer leichten Reaktion reagiert haben, beim nächsten Stich zu höheren Schweregraden kommen kann (Rueff 2009) und insofern auch leichte systemische Reaktionen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen Anlass geben.

1.4 Diagnostik

Eine Diagnostik wird bei Erstvorstellung vorgenommen; Verlaufsuntersuchungen erfolgen in regelmäßigen – meist jährlichen – Abständen während und nach der Therapie, vor Stichprovokation und nach zufällig erfolgten Hymenopterenstichen.

Eine ausführliche Anamnese stellt die Basis der Diagnostik dar. Gefragt werden muss unter anderem nach dem vom Patienten angeschuldigten Insekt – wobei diese Angabe oft nicht sehr verlässlich ist, nach der Anzahl sowie Lokalisation der Stiche, den Symptomen bei der Reaktion, möglichen Risikofaktoren sowie eventuell vertragenen Feldstichen nach der letzten anaphylaktischen Reaktion. Zusätzlich sollten regelmäßig oder bedarfsweise angewendete Medikamente, Vorerkrankungen, individuelles Freizeitverhalten und Beruf erfragt werden (Przybilla 2010; Bilò 2005). Durch eine Hautinspektion können Hautveränderungen einer Mastozytose (MIS, engl. mastocytosis in the skin) erkannt werden (Przybilla 2010).

Weiter wird frühestens eine Woche nach dem Stichereignis eine spezifische Diagnostik zur Feststellung einer Insektengiftsensibilisierung durchgeführt; ein zu früher Testzeitpunkt birgt das Risiko falsch negativer Ergebnisse, wie sie in der Refraktärperiode kurz nach einer

allergischen Allgemeinreaktion vorkommen können (Müller UR 1990; Goldberg 1997; Bilò 2005). Gegebenenfalls werden die Tests wiederholt, falls sie kurz nach dem Stichereignis nicht weiterführend waren (Bilò 2005; Przybilla 2011).

Die Hauttestung mittels Prick- und/oder Intradermaltest sollte auch bei eindeutiger Anamnese stets mit beiden Giften erfolgen (Bilò 2005; Przybilla 2011). Des Weiteren bestimmt man zunächst die Insektengift-spezifischen IgE-Antikörper im Serum des Patienten. Sequentielle Untersuchungen können hilfreich sein, um das ursächliche Gift zu ermitteln, da die Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper gegen das krankheitsursächliche Gift nach einem Stich innerhalb weniger Tage bis Wochen ansteigt und später wieder abfällt (Goldberg 1997; Mosbech 1986; Ruëff 2003; Riegler-Ziegler 1999). Bei nur einmaligem Test können häufig Doppelsensibilisierungen gegen beide Gifte festgestellt werden, obwohl nur eine systemische Reaktion in der Vorgeschichte aufgetreten war (Müller UR 2009; Stoevesandt 2013).

Diese Doppelsensibilisierung kann „echt“ sein, d.h. sich spezifisch gegen beide Insektengiftbestandteile richten; es gibt andererseits auch die Möglichkeit von Doppelsensibilisierungen, die auf Basis strukturell ähnlicher Bestandteile gegen die entsprechenden Allergene im „anderen“ Insektengift beruhen oder auf einer Allergenverwandtschaft mit Bestandteilen anderer Allergenträger beruhen (Aalberse 2001; Müller UR 2009; Spillner 2014). Eine solche Kreuzreakтивität wird häufig verursacht durch die sogenannten „cross-reactive carbohydrate determinants“ (CCD), die im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet sind. Die CCD sind spezifische IgE-Antikörper-bindende Kohlenhydratseitenketten (Hemmer 2001; Jappe 2006) und zeigen eine klinisch meist nicht relevante Sensibilisierung gegen zahlreiche Allergene an. Eine genauere Spezifität ist durch die Testung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen rekombinante Bestandteile der Hymenopterengifte möglich, die jeweils spezifisch für Bienen- oder Wespengift und frei von CCDs sind (Ves v1, Ves v5, Api m1) (Ruëff, Jappe 2010; Mitterman 2010).

Bei unklaren Ergebnissen können noch zelluläre Tests, in erster Linie der Basophilien-Aktivierungstest oder ein Histamin- bzw. Leukotrienfreisetzungstest nach Stimulation mit Insektengift vorgenommen werden (Przybilla 2004; Eberlein 2012; Korosec 2009; Maly 1997; Sainte-Laudy 2000).

Bei allen genannten Tests ist zu beachten, dass diese zwar eine Sensibilisierung gegen Hymenopterengift nachweisen können, aber keine Rückschlüsse auf die Reaktion auf zukünftige Stichereignisse zulassen (Golden 2001). Dies trifft sowohl bei Erstdiagnostik wie auch während und nach Therapie der Insektengiftallergie zu.

1.5 Therapie

Die Akuttherapie der anaphylaktischen Reaktion soll leitliniengerecht erfolgen und ist abhängig vom Schweregrad des Ereignisses (Ring 2014; Muraro 2014).

Für die langfristige Versorgung soll der Patient hinsichtlich der Vermeidung weiterer Stiche sowie zum Verhalten im Falle eines erneuten Stiches geschult werden (Ring 2012; Brockow 2014). Ein Notfallset zur Selbstmedikation muss rezeptiert und der Patient in den Gebrauch eingewiesen werden (Ring 2014). Das Notfallset besteht aus (Przybilla 2011):

- einem schnellwirkenden H1-blockierenden Antihistaminikums (per os in bis zu vierfacher Tagesdosis),
- einem Glukokortikoid (100 mg Prednisolonäquivalent per os),
- einem Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären Applikation (300 µg ab 30 kg KG)
- und, bei Patienten mit bekanntem Asthma oder deutlicher Bronchialobstruktion bei früherer Anaphylaxie, zusätzlich einem rasch wirkenden β2-Sympathomimetikum zur Inhalation.

Langfristig kann nur eine spezifische Immuntherapie (SIT) mit dem krankheitsursächlichen Hymenopterengift den Patienten vor erneuten, potentiell lebensbedrohlichen anaphylaktischen Stichreaktionen schützen. Die Wirksamkeit wurde durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen (Hunt 1978; Müller U 1979). Während der Therapie konnte bei 75 – 85 % der Bienengiftallergiker und ca. 90 – 95 % der Wespengiftallergiker ein Schutz vor erneuten anaphylaktischen Reaktionen erzielt werden (Ruëff 2005). Auch im direkten Vergleich der SIT mit Bienen- und Wespengift zeigte sich eine deutliche Überlegenheit für die Therapie mit Wespengiftextrakten (Müller U 1992; Ruëff 2014; Ruëff 2013).

Eine spezifische Immuntherapie wird von manchen Autoren für alle erwachsenen Patienten unabhängig vom Schweregrad der systemischen Reaktion empfohlen (Przybilla 2011;

Moffitt 2004). Hintergrund ist, dass es bei wiederholten Stichen im Erwachsenenalter zu einer Steigerung des Schweregrades kommen kann (Rueff 2009). Gemäß der europäischen Leitlinie kann auch im Erwachsenenalter bei milden Systemreaktionen auf eine Insektengift-Hyposensibilisierung verzichtet werden, wenn Risikofaktoren für schwere anaphylaktische Reaktionen fehlen (Bonifazi 2005). Bei Kindern zwischen dem 2. und 16. Lebensjahr, die eine ausschließlich auf das Hautorgan beschränkte systemische Reaktion hatten (Grad I nach Ring und Meßmer) kann generell auf eine SIT verzichtet werden; Hintergrund ist die Beobachtung, dass in dieser Konstellation eine erneute systemische Reaktion nur in unter 20% der wieder gestochenen Patienten auftrat und auch dann nicht in schwererer Ausprägung (Valentine 1990).

Relative Kontraindikationen für eine Hyposensibilisierung stellen kardiovaskuläre Erkrankungen, maligne Tumoren sowie Autoimmunerkrankungen dar. Auch die Medikation mit β -Blockern oder ACE-Hemmern stellt eine relative Kontraindikation dar. Falls möglich, sollte die Medikation zumindest in der Anfangsphase umgesetzt werden. Ist dies aufgrund der Komorbiditäten des Patienten nicht durchführbar, kann die SIT unter erhöhter Vorsicht trotzdem eingeleitet werden. Während einer Schwangerschaft sollte keine Hyposensibilisierung begonnen werden, allerdings ist die Fortführung bei guter Verträglichkeit möglich (Przybilla 2011).

Bei der Behandlung werden zunächst ganz geringe Mengen des krankheitsursächlichen Giftes in allmählich ansteigender Dosis subkutan injiziert (Anfangsbehandlung) und dann die erreichte Höchstdosis in regelmäßigen Abständen weiter verabreicht (Erhaltungstherapie). Für die Anfangsbehandlung gibt es verschiedene Steigerungsschemata. Die Einleitung der SIT erfolgt unter klinischen Bedingungen in der Regel stationär nach einem sogenannten Rush-Schema über drei bis fünf Tage und wird mit wässrigen Allergenzubereitungen durchgeführt. Eine ambulante Einleitung der Hyposensibilisierung über mehrere Wochen bis Monate ist möglich, sollte aber nicht bei Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Reaktionen auf die Immuntherapie und nicht während der Insektenflugzeit durchgeführt werden (Przybilla 2011). Nach Erreichen der Erhaltungsdosis können die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen auf 4 – 6 Wochen ausgedehnt werden. Wird die Behandlung mit Depot-präparaten vorgenommen, ist im Verlauf ein Injektionsintervall von acht Wochen möglich (Bonifazi 2005; Przybilla 2011).

Liegen keine speziellen Risikofaktoren vor, so ist eine Erhaltungsdosis von 100 µg Gift ausreichend (Golden 1997). Bei erhöhter Serumtryptase, Mastozytose, gesteigerter Exposition sowie schweren Nebenwirkungen während der Steigerungsphase ist eine Erhaltungsdosis von 200 µg anzustreben (Bonifazi 2005; Przybilla 2011). Insbesondere bei Bienengift-allergischen Patienten ist die Standarddosis oft nicht ausreichend, so dass hier eher auf eine erhöhte Erhaltungsdosis gewechselt wird.

Eine Therapie über drei bis fünf Jahre ist in der Regel ausreichend und erzeugt bei der Mehrheit der Patienten, auch nach Absetzen der SIT, einen über zumindest mehrere Jahre anhaltenden Schutz. Bei Patienten mit speziellen Risikofaktoren erfolgt wegen des möglichen Risikos eines Wiedereintretens der allergischen Reaktionslage sicherheitshalber eine lebenslange Hyposensibilisierung (Przybilla 2011).

Ziel ist, den Patienten mit der SIT dauerhaft gegen systemische Stichreaktionen zu schützen. Da es die Möglichkeit eines Therapieversagens gibt, soll der Patient im Falle eines erneuten Stiches sein Notfallset nach Anweisung anwenden und ggf. ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, sofern nicht bereits durch einen vertragenen Stich der Erfolg der Hyposensibilisierung nachgewiesen wurde.

1.6 Stichprovokation

Zur Sicherung des Therapieerfolgs sollte 6 bis 18 Monate nach Beginn der SIT eine Stichprovokation mit einem lebenden Insekt vorgenommen werden (Ruëff 1996). Kommt es hierbei erneut zu einer systemischen Reaktion, muss die Erhaltungsdosis von 100 µg auf 200 µg - ggf. auch noch höher - gesteigert werden und im Verlauf eine erneute Stichprovokation zur Erfolgskontrolle durchgeführt werden. Fast immer werden die Provokationen nach nochmaliger Dosissteigerung problemlos vertragen, nur selten ist danach nochmal ein Therapieversagen evident und damit eine weitere Dosissteigerung auf eine noch höhere Erhaltungsdosis notwendig (Ruëff 2001).

Das gleiche Vorgehen gilt für auch für akzidentelle Stiche (sog. Feldstiche), auf die der Patient während der SIT eine systemische allergische Reaktion entwickelt hat.

Der Ausgang einer Stichprovokation kann durch verschiedene Variablen beeinflusst werden, was zwangsläufig die Frage nach Sensitivität und Reproduzierbarkeit der Stichprovokation

aufwirft. Eine schlechte Sensitivität würde bedeuten, dass der Patient – obwohl noch manifest allergisch – bei einer Stichprovokation nicht reagiert und bei einem späteren Stichereignis dann doch wieder systemische Symptome entwickelt. Das kann mit der Insektenbiologie in Zusammenhang stehen, z.B. durch wechselnde Giftzusammensetzung im Laufe des Sommers (Van Vaerenbergh 2013; Ferreira 2010) oder mit Änderungen auf Patientenseite. So werden bei der elektiven Maßnahme einer Stichprovokation die Patienten in Hinblick auf Grunderkrankungen optimal eingestellt, eventuell auch Medikamente abgesetzt, die einen Risikofaktor für ein Therapieversagen darstellen (Ruëff 1996). Wird dann nach vertragener Stichprovokation das betreffende Medikament wieder angesetzt, könnte es erneut bei einem Stich wieder zu einer systemischen allergischen Reaktion kommen. Das wäre als „falsch negatives“ Testergebnis einer Stichprovokation zu bezeichnen. Andererseits wäre vorstellbar, dass der Patient bei der Stichprovokation nicht reagiert hat und dies auch korrekt die zu diesem Zeitpunkt bestehende klinische Reaktionslage widergespiegelt hat. Doch der Stich bei der vertragenen Provokation oder andere Faktoren können zu einem Wiederaufleben der allergischen Reaktionslage führen (Booster) und bei einem späteren Stich kommt es dann erneut zu einer Überempfindlichkeitsreaktion. Auch dies würde eine schlechte Reproduzierbarkeit der Stichprovokation bedeuten.

1.7 Risikofaktoren für Patienten mit Insektengiftallergie

Verschiedene Risikofaktoren können die Ausprägung anaphylaktischer Reaktionen bei noch nicht immuntherapierten Patienten beeinflussen. Dazu zählen insbesondere vorangegangene schwere Stichreaktionen (Reisman 1992), ein kurzer zeitlicher Abstand zwischen Stichen (Pucci 1994) und ein höheres Alter des Betroffenen (Lantner 1989). Kardiovaskuläre Erkrankungen oder die Einnahme von ACE-Hemmern (Ruëff 2009), erhöhte Serumtryptasewerte und/oder Mastozytose (Ludolph-Hauser 2001; Ruëff 2009) können außerdem verstärkte systemische Reaktionen zur Folge haben. Die Rolle von β -Blockern als risikoverstärkender Faktor bei Patienten mit Insektengiftallergie wird widersprüchlich beurteilt (Ruëff 2009; Lantner 1989). Dennoch sollten diese Arzneistoffe aus forensischen Gründen sicherheitshalber abgesetzt werden.

Auffallend ist, dass das Risiko für eine schwere systemische Reaktion bei Wespengiftallergie sowie bei männlichem Geschlecht erhöht ist (Ruëff 2009). Dass Männer ein höheres Risiko haben, wird auf häufigere Stichexpositionen zurückgeführt. Im Gegensatz dazu scheinen sehr häufige Stiche (mehr als 200 pro Jahr), wie sie bei manchen Imkern vorkommen, durch Ausbildung einer Toleranz protektiv zu wirken (de la Torre-Morin 1995).

Verschiedene Faktoren sind mit einer schlechteren bzw. verbesserten Wirksamkeit der Insektengift-SIT assoziiert. So ist die Wirksamkeit einer SIT dosisabhängig (Golden 1981; Bousquet 1988; Müller U 1992; Ruëff 2001). Eine erhöhte Erhaltungsdosis von 200 µg erwies sich als unabhängiger Prädiktor für einen besseren Therapieeffekt (Ruëff 2014).

Der schützende Effekt einer hochdosierten SIT ist nicht strikt spezifisch für das verwendete Insektengift. Da Bienen- und Wespengift verschiedene Sequenzhomologien aufweisen, kann eine SIT mit einem der beiden Hymenopterengifte einen schützenden Effekt auch auf das jeweils andere Insektengift bewirken. So scheint eine hochdosierte Monotherapie ähnlich wirksam zu sein wie eine SIT mit beiden Insektengiften (Ruëff 2014). Umgekehrt ist bei Patienten die eine Doppeltherapie erhalten, eine Steigerung der Wirksamkeit in Hinblick auch auf die jeweils andere Therapie zu erwarten.

Bei erst kurz durchgeföhrter Erhaltungsphase der SIT wird häufiger Therapieversagen beobachtet (Ruëff 2014). Je länger eine SIT durchgeföhrt wird, desto geringer wird der zusätzliche positive Effekt auf die Schutzwirkung.

Offensichtlich weisen Patienten, die wiederholt Nebenwirkungen auf die SIT zeigen, keine ausreichende Toleranz gegenüber dem verwendeten Allergenextrakt auf. Das Auftreten systemischer anaphylaktischer Reaktionen während der Hyposensibilisierung ist mit dem Versagen der SIT assoziiert (Bousquet 1988; Ruëff 2014).

Die Therapie mit Bienengift ist der Therapie mit Wespengift hinsichtlich der Effektivität deutlich unterlegen (Müller U 1992; Haeberli 2003; Ruëff 2013; Ruëff 2014). Fasst man die Daten aus allen zur Verfügung stehenden Studien zusammen, so zeigten 18,0 % der Bienengiftallergiker eine systemische Reaktion auf die Stichprovokation im Vergleich zu nur 4,3 % der Wespengiftallergiker (Ruëff, Przyilla in press).

Unter den Patienten mit Hymenopterengiftallergie leidet ein hoher Prozentsatz derjenigen, die erhöhte Werte für die basale Serumtryptase ($> 11,4 \mu\text{g/l}$) aufweisen, auch an

Mastozytose (Bonadonna 2009; Ruëff 2014). Die Diagnose einer Mastozytose erhöht das Risiko für das Versagen einer SIT (Niedoszytko 2009; Ruëff 2014), wohingegen eine erhöhte basale Serumtryptase nicht direkt mit dem Risiko korreliert. Wenn eine gründliche weiterführende Untersuchung nicht möglich ist und eine durch Interferenz mit heterophilen Antikörpern bedingte falsch positiv erhöht gemessene Serumtryptase ausgeschlossen werden kann, gilt eine erhöhte basale Mastzelltryptase als Ersatzmarker für die Diagnose einer Mastozytose (Sargur 2011). Damit besteht indirekt eine Korrelation auch zwischen erhöhter basaler Serumtryptase und Therapieversagen.

Ein starker Prädiktor für das Versagen einer SIT ist die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern (Ruëff 2013; Ruëff 2014). ACE-Hemmer interagieren mit dem Kinin-Angiotensin-System und bedingen wahrscheinlich durch die Hemmung der Inaktivierung des Kinins eine Umwandlung von subklinischen allergischen Reaktionen zu apparenten Reaktionen.

Die Frage ist, ob solche Faktoren für schwerere Reaktionen oder für ein Therapieversagen einer Insektengift-SIT auch möglicherweise eine schlechtere Reproduzierbarkeit der Stichprovokation bedingen.

2 Fragestellung

Die Stichprovokation soll dazu dienen, ein Therapieversagen nachzuweisen. Eine vertragene Stichprovokation führt zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität (Fischer 2013). Der artifizielle Charakter der Stichprovokation birgt dabei einige Besonderheiten, deren Effekte auf die Reaktion des Patienten nicht unterschätzt werden dürfen. So wird die Provokation grundsätzlich nur durchgeführt, wenn der Patient sich in einem guten Allgemeinzustand befindet, nicht an einem Infekt leidet und nüchtern ist, womit auch der Konsum von Alkohol ausgeschlossen ist. Zusätzlich werden potentiell risikosteigernde Medikamente wie β -Blocker und ACE-Hemmer für den Zeitraum der Testung möglichst umgestellt. Weitere Kofaktoren, die bei einem Feldstich eine reaktionsverstärkende Rolle spielen könnten, wie ASS-Einnahme oder körperliche Anstrengung sind ebenfalls absent.

Eine Stichprovokation mit lebendem Insekt kann die Immunitätslage des Patienten verändern. Der Stich kann als Booster auf das Immunsystem wirken und dadurch trotz der einmalig guten Verträglichkeit die Bereitschaft zu weiteren Reaktionen erhöhen. Eine mögliche iatrogene Steigerung des Risikos für folgende Stichreaktionen ist also zu bedenken.

Bisher wurden keine Daten zur Verlässlichkeit der Stichprovokation während fortgesetzter SIT veröffentlicht. Mit der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie verlässlich eine vertragene Stichprovokation in Hinblick auf nachfolgende Stichereignisse während der Erhaltungstherapie der SIT mit Insektengift ist, d.h. wie sicher Patienten mit vertragener Stichprovokation vor Reaktionen bei weiteren Feldstichen während fortlaufender SIT geschützt sind.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientengut

Es wurde eine retrospektive, konsekutive Fragebogen-unterstützte Untersuchung aller Patienten durchgeführt, die an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München zwischen den Jahren 1999 und 2003 eine Stichprovokation mit lebender Biene oder Wespe erhalten und vertragen haben. Darunter waren auch Patienten, bei denen zuvor nach zunächst nicht vertragener Stichprovokation eine Dosissteigerung durchgeführt worden war und die im oben angegebenen Zeitraum eine erneute Stichprovokation vertrugen.

Die Daten wurden mittels der Dokumentation in den Krankenakten, einem eigens entworfenen Fragebogen und, wenn nötig, durch persönlich durchgeführte Telefongespräche erhoben. Bei Patienten, die verzogen waren, wurden die neuen Adressen über die Einwohnermeldeämter ermittelt und die Patienten dort kontaktiert.

Zusätzlich zum Fragebogen erhielten die Patienten ein Aufklärungsschreiben, in welchem sie über den Sinn und Zweck der Datenerhebung aufgeklärt wurden. Insbesondere wurde darauf eingegangen, dass es sich um eine freiwillige Untersuchung handelt und der vertrauliche Umgang mit den Daten und die Anonymisierung zugesichert.

Für die Analyse von Besonderheiten bei Patienten, die nach vertragener Stichprovokation während fortgesetzter SIT wieder auf einen Feldstich reagiert hatten, wurden zusätzlich weitere Patienten der allergologischen Ambulanz näher betrachtet, bei denen dies der Fall war.

3.2 Daten der Krankenakte

Zunächst wurden die Patienten identifiziert, auf die die Einschlusskriterien zutrafen. Dazu wurden die Krankenakten aller Patienten ausgewertet, bei denen im Zeitraum von 1999-2003 eine Stichprovokation erfolgte. In die Untersuchung eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen es dabei nicht zu einer objektivierbaren systemischen Reaktion gekommen war.

In Hinblick auf eine Assoziation mit möglichen neuerlichen Stichreaktionen wurden verschiedene Parameter dokumentiert, die im Folgenden detailliert dargestellt sind. Im Einzelnen handelte es sich um anamnestische Angaben zur Reaktion auf vorhergegangene Insektenstiche, Ergebnisse der diagnostischen Testungen, Verträglichkeit der SIT, Medikation und Allgemeinerkrankungen jeweils zum Zeitpunkt des ursprünglichen Feldstiches, der Stichprovokation sowie des evtl. erlittenen neuerlichen Feldstichs.

3.2.1 Anamnese

Alle Patienten wurden bei Erstvorstellung in der Allergieabteilung detailliert mittels eines standardisierten Fragebogens zu Anzahl und Art der Reaktionen auf vorangegangene Insektenstiche, zur Lokalisation des Stiches sowie zum auslösenden Insekt befragt. Auch im Verlauf (vor Stichprovokation, nach Feldstichen) wurde die Anamnese komplett bzw. teilweise wiederholt. Es wurden sowohl objektive als auch subjektive Symptome nach Stich erfasst. Außerdem wurden Daten zur Latenzzeit zwischen Stichereignis und Patientenvorstellung, zur erfolgten Notfallbehandlung, zu bestehenden Komorbiditäten und zur Begleitmedikation erhoben. Die Umstände der jeweiligen Reaktionen wurden dokumentiert sowie mögliche individuelle Risikofaktoren (z.B. gesteigerte Exposition durch Beruf oder Freizeitverhalten) erfragt. Weiter wurde erhoben, ob eine Mastozytose bekannt war.

Der Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion wurde mittels der Skala nach Ring und Meßmer (Ring 1977) ermittelt. Hatte der Patient mehrere anaphylaktische Reaktionen erlitten, so wurde für diese Untersuchung jeweils die schwerste erfasst, bei Reaktionen gleicher Intensität die letzte.

Zur Erfassung der atopischen Diathese wurde danach gefragt, ob der Patient zu irgendeinem Zeitpunkt an atopischem Ekzem, allergischer Rhinokonjunktivitis und/oder allergischem Asthma gelitten hatte oder noch litt.

3.2.2 Parameter der Hymenopterengiftallergie

Bei allen Patienten wurden vor Beginn der Hypo sensibilisierung sowie am Tag der Stichprovokation Haut- und In-vitro-Tests mit Bienen- und/oder Wespengift vorgenommen.

3.2.2.1 Spezifische Serum IgE-Antikörper gegen Hymenopterengifte

Die serologische Untersuchung der spezifischen IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift erfolgte bis Ende der neunziger Jahre mittels Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST; Phadia, Freiburg), welcher für die Konzentration der gemessenen IgE-Antikörper eine Unterteilung in Klasse 0-4 aufwies. Danach wurden die Werte mittels Fluoroimmunoassay bestimmt, bei dem die Allergene auf einem Zelluloseschwämmchen fixiert waren (capsulated hydrophilic carrier polymer; abgekürzt CAP-FEIA, Pharmacia & Upjohn, Freiburg) und die Ergebnisse in CAP-Klasse 0-6 eingeteilt.

3.2.2.2 Pricktest mit Hymenopterengift

Bei allen Patienten wurde ein Prickschwellentest mit Bienen- und Wespengift (Reless®, ab Ende der neunziger Jahre vorwiegend ALK, beide von Firma Scherax, später ALK-Scherax, Hamburg) durchgeführt. Dabei wurde auf der Volarseite eines Unterarmes jeweils ein Tropfen der Lösung aufgetragen und mit einer Pricktest-Lanzette angeritzt. Getestet wurde in 15-minütigen Abständen mit aufsteigenden Konzentrationen von 0,1 µg Insektengift/ml, 1,0 µg/ml, 10 µg/ml und 100 µg/ml, sofern es jeweils nach 15 Minuten zu keiner positiven Hauttestreaktion gekommen war. Eine positive Reaktion war definiert als eine Quaddel mit einem Durchmesser von ≥ 3 mm. Falls es auch bei der höchsten Konzentration von 100 µg Gift/ml zu keiner positiven Reaktion gekommen war, wurde mit dem betreffenden Gift ein Intradermaltest mit einer Konzentration von 0,1 µg/ml durchgeführt. Dieser galt bei einem Quaddeldurchmesser von ≥ 5 mm als positiv.

3.2.2.3 Atopische Diathese

Eine atopische Diathese wurde angenommen, wenn der Patient eine positive Eigenanamnese einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis (atopisches Ekzem, Rhinoconjunctivitis allergica, Asthma bronchiale) hatte und/oder eine positive Pricktestreaktion gegen Gräserpollen, Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides pteronyssinus*) oder Katzenallergene hatte (Extrakte der Firma Scherax, später ALK Scherax, Hamburg).

3.2.2.4 Mastzelltryptase, Mastozytose

Bei allen Patienten erfolgte routinemäßig am Tag der Erstvorstellung eine Bestimmung der Mastzelltryptase. Als verdächtig für eine systemische Mastozytose galt eine Erhöhung der Mastzelltryptase von > 20 µg/l, bei einer 95ten Perzentile von < 11,4 µg/l. Bei stationärer

Aufnahme erfolgte bei allen Patienten eine Ganzkörperinspektion der Haut. Fielen bei Hautinspektion Veränderungen auf, die verdächtig für eine Mastozytose der Haut waren oder wenn die Mastzelltryptase $> 11,4 \mu\text{g/l}$ war, wurden weiterführende Untersuchungen (Hautbiopsie, Beckenkammbiopsie mit histologischen, immunhistochemischen und molekulargenetischen Untersuchungen) zur Feststellung einer Mastozytose vorgenommen.

3.2.3 Spezifische Immuntherapie

Die Indikation zur SIT wurde gestellt, wenn die Patienten anamnestisch eine systemische allergische Reaktion \geq Grad I erlitten hatten und eine Sensibilisierung (positive Prick- oder Intradermaltestreaktion oder Nachweis spezifischer IgE-Antikörper $> 0,35 \text{ kU/ml}$) auf das angeschuldigte Insektengift nachweisbar war. Zeigte sich eine Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift und war das angeschuldigte Insekt unklar, so wurde eine SIT mit beiden Giften durchgeführt. Bei Kindern mit systemischen Reaktionen vom Schweregrad I wurde, falls keine besonderen Risikofaktoren vorlagen und keine bedeutsame Einschränkung der Lebensqualität von Kind oder Erziehungsberechtigten bestand, auf eine SIT verzichtet.

Die Einleitung der SIT erfolgte stationär meist über fünf (Rush) und bei wenigen Patienten über ein bis zwei Tage (Ultra-rush). Verwendet wurden filtrierte sowie von niedermolekularen Bestandteilen befreite lyophilisierte Bienen- und Wespengifte der Firma Scherax Arzneimittel GmbH (später ALK Scherax bzw. ALK-Abelló, Hamburg) oder weniger aufgereinigte Gifte desselben Herstellers (Reless®). In der Regel wurde eine Erhaltungsdosis von $100 \mu\text{g}$ verabreicht. Während der Erhaltungsphase wurde bei einem Teil der Patienten auf einen Depotextrakt umgestellt (ALK depot®). Bei Risikopatienten (Mastozytose, besondere Exposition, z.B. Imker) wurde die Erhaltungsdosis bereits bei Einleitung der Therapie auf bis zu $200 \mu\text{g}$ gesteigert. Ebenso wurde im Falle einer nicht vertragenen Stichprovokation beziehungsweise eines nicht vertragenen Feldstiches die Erhaltungsdosis der SIT von $100 \mu\text{g}$ auf $200 \mu\text{g}$, bzw. falls die Erhaltungsdosis bereits vor der Provokation bei $200 \mu\text{g}$ lag, auf $300 \mu\text{g}$ Insektengift gesteigert.

Die Gesamtdauer der SIT war je nach Schweregrad der anamnestischen Reaktion auf mindestens drei bis fünf Jahre festgelegt, in manchen Fällen (z.B. Mastozytose, β -Blocker-Einnahme) auch lebenslang bzw. bis zur Aufgabe der risikosteigernden Tätigkeit (z.B. Imker) oder bis zum Absetzen der als potentielles Risiko beurteilten Medikation.

3.2.4 Stichprovokation

Die Durchführung der Stichprovokation erfolgte gemäß der europäischen Leitlinie (Ruëff 1996). Kurz gefasst wurde frühestens ein halbes Jahr nach Beginn der SIT eine Stichprovokation mit einem lebendem Insekt durchgeführt. Die Provokation erfolgte unter anästhesiologischer Notfallbereitschaft. Die Patienten mussten sich in gutem Allgemeinzustand befinden, falls möglich wurde auch eine potentiell Risiko-steigernde Begleitmedikation (β -Blocker, ACE-Hemmer) dauerhaft oder vorübergehend umgesetzt. Das angeschuldigte Insekt wurde mittels eines Netzes auf den Oberarm des Patienten aufgesetzt und, falls erforderlich, mit einer Pinzette zum Stich angeregt. Sowohl objektive Symptome (Verlauf von Blutdruck und Puls, Hautsymptome) als auch subjektive Symptome (Juckreiz, Angstgefühl, Herzrasen, Schwindel etc.) wurden genau dokumentiert. Zeigten sich objektive Symptome oder musste eine Notfallbehandlung durchgeführt werden, galt die Stichprovokation als nicht vertragen.

Bei Patienten, die wegen einer systemischen Stichreaktion unter SIT mit erhöhter Erhaltungsdosis weiterbehandelt worden waren, wurde im Prinzip gleichartig verfahren. In der Regel wurde sechs bis zwölf Monate nach Erhöhung der Erhaltungsdosis eine weitere Stichprovokation durchgeführt. Zeigte sich abermals eine objektivierbare systemische Reaktion, so wurde die Erhaltungsdosis weiter gesteigert und zur Kontrolle des Therapieerfolges wieder eine Stichprovokation durchgeführt.

3.3 Fragebogen

Alle Patienten erhielten entweder bei einem persönlichen Besuch in der Allergieabteilung oder per Post den in Abb. 2 dargestellten Fragebogen.

Im Einzelnen enthielt der „Fragebogen Insektengiftallergie nach erfolgter Stichprovokation“ Fragen nach:

- der Dauer der SIT (Fortführung / ggf. Zeitpunkt des Absetzens);
- dem Zeitintervall zwischen den einzelnen Erhaltungsbehandlungen;
- der Verträglichkeit der Behandlung;
- erlittenen Feldstichen.

Im Falle eines nach vertragener Stichprovokation stattgehabten Feldstiches wurden Angaben erhoben zu:

- dem genauen Datum der/des Stiche/s;
- dem ursächlichen Insekt;
- der Lokalisation des Stichs und dem Verbleib des Stachels;
- der Dauermedikation zum Zeitpunkt des Stiches;
- den genauen Umständen des Stichereignisses;
- der lokalen und systemischen Reaktion auf den Stich (subjektive und objektive Symptome);
- der erfolgten Selbstmedikation mittels Notfallset;
- einer ggf. stattgehabten ärztlichen Behandlung.

Waren die Angaben unklar oder nicht kohärent mit den in der Krankenakte dokumentierten Informationen oder bestand Verdacht auf eine bisher nicht dokumentierte systemische Reaktion, wurde die/der Patient/in zusätzlich telefonisch befragt.

War es in Hinblick auf das stechende Insekt nicht sicher ausschließbar, dass es sich nicht um das krankheitsursächliche Insekt gehandelt hatte, wurde angenommen, dass es sich um das krankheitsursächliche Insekt handelte und die Stichereignisse wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Abbildung 2: Fragebogen zur Insektengiftallergie

**Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie**

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. G. Plewig
Frauenlobstraße 9-11 · 80337 München · Allergologie · Prof. Dr. med. B. Przybilla · Telefon (0 89) 51 60-61 61

Fragebogen Insektengiftallergie

nach erfolgter Stichprovokation

Name:	Vorname:	Geb.-Datum:	
Wohnort:	Straße:		
Telefon:	Datum des Ausfüllens:		
Wird die Hyposensibilisierung weiter durchgeführt?			
ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	, beendet	
Wenn ja, mit welchem Zeitabstand erfolgt die Erhaltungsbehandlung?			
Alle Wochen			
Wie wird die Behandlung vertragen?			
<hr/> <hr/>			
Wurden Sie nach der hier vertragenen Stichprovokation noch einmal von einer Biene oder Wespe gestochen?			
ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	→ Vielen Dank, die weitere Beantwortung des Fragebogens entfällt.	
Datum des Stiches?	1. Stich	2. Stich	3. Stich

Welches Insekt vermuten Sie?			
Biene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wespe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges
An welcher Körperstelle erfolgte der Stich?			
Verblieb der Stachel in der Haut?			
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dauermedikation	1. Stich	2. Stich	3. Stich
zum Zeitpunkt des Stiches:			
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angewandte Medikamente:
Ort und Umstände des Ereignisses:			
(z.B. Gartenarbeit, Picknick, beim Radfahren, etc.)
Örtliche Reaktion auf den Stich:			
kleiner als 10cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
größer als 10cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allgemeine Beschwerden nach dem Stich			
Juckreiz am ganzen Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautausschlag am ganzen Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atemnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kreislaufstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewußtlosigkeit (Dauer?)	<input type="checkbox"/> min	<input type="checkbox"/> min	<input type="checkbox"/> min
Sonstiges
Haben Sie ihr Notfallset angewendet?			
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angewandte Medikamente:
Erfolgte eine ärztliche Behandlung?			
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 22.0. Für die Analyse und Darstellung aller relevanten Daten wurden die relativen Häufigkeiten sowie die Mittelwerte herangezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Im Zeitraum von 1999 - 2003 erhielten in der dermatologischen Klinik und Poliklinik der LMU München 598 Patienten eine Stichprovokation mit einer lebenden Biene oder Wespe. Von diesen Patienten hatten 585 (97,8 %) den Stich gut vertragen und erfüllten somit das wesentliche Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Nachuntersuchung. Bei 13 Patienten (2,2 %) kam es zu systemischen Reaktionen, die eine Steigerung der Erhaltungsdosis notwendig machten.

Bei 8 Patienten wurde im gleichen Zeitraum auf eine geplante Stichprovokation verzichtet, da sie Feldstiche durch das angeschuldigte Insekt erlitten und vertragen hatten. Diese wurden bei der Nachuntersuchung ebenfalls nicht berücksichtigt.

Der in Abb. 1 (S.25-26) abgebildete Fragebogen, wurde von 439 Patienten (75,0 %) vollständig beantwortet. In einem Fall (0,17 %) wurden keine Angaben gemacht und der Patient von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Von den 439 Patienten, von welchen weitere Daten erhoben werden konnten, wurden 108 Patienten (24,6 %) während laufender SIT mindestens einmal erneut von einer Biene oder Wespe gestochen.

Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen Patienten.

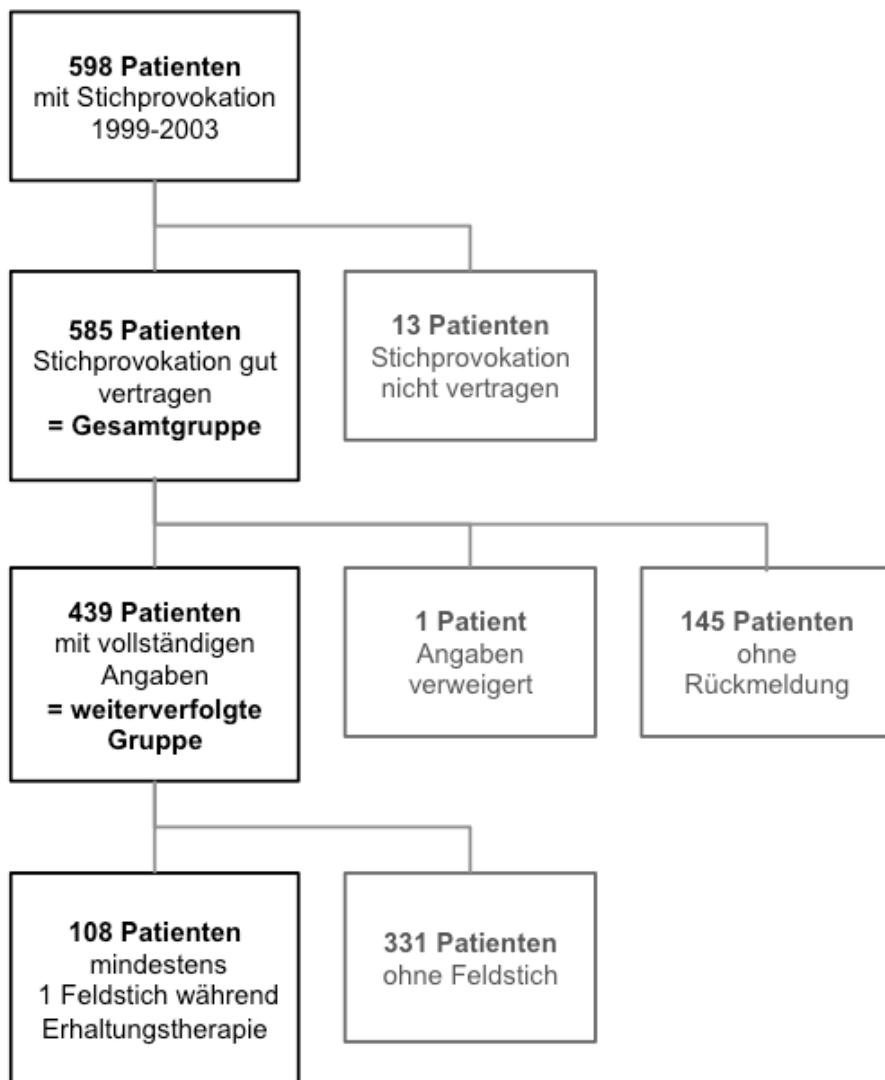


Abbildung 3: Patientenkollektiv

4.1.1 Spezifische Immuntherapie: Art des Insektengifts

In der gesamten in die Nachuntersuchung eingeschlossenen Gruppe wurden 397 Patienten (67,9 %) mit Wespengift behandelt, darunter ein Patient, der ursprünglich nur eine gesteigerte örtliche Reaktion auf Wespengift zeigte. Bei sechs der mit Wespengift behandelten Patienten wurde die SIT durchgeführt, weil ursprünglich eine systemische Reaktion auf einen Hornissenstich erfolgt war. Unter den Patienten, die eine SIT mit Bienengift erhielten, hatte einer initial eine Reaktion auf einen Hummelstich berichtet.

In der Gruppe der Patienten, bei der Fragebogen-gestützt weitere Daten erhoben werden konnten, hatten 4 der 296 Patienten (1,4 %), die eine SIT mit Wespengift erhielten, initial auf

einen Hornissenstich reagiert und ein Patient (0,3 %) hatte eine gesteigerte örtliche Reaktion auf Wespengift entwickelt.

In der Gruppe der Patienten, die nach vertragener Stichprovokation und während fortgesetzter Erhaltungstherapie erneut gestochen wurden, wurden 66 Patienten (61,1 %) mit Wespengift behandelt; darunter befand sich kein Patient mit ursprünglicher Reaktion auf Hornisse oder einer gesteigerten örtlichen Reaktion in der Vorgeschichte.

Eine Übersicht der zur SIT verwendeten Insektenextrakte zeigt Tabelle 2.

	Gesamtgruppe	Rücklauf Fragebogen	Feldstich während Erhaltungstherapie
Bienengift	97 (16,6 %)	72 / 97 (74,2 %)	18 / 97 (18,6 %)
Wespengift	397 (67,9 %)	296 / 397 (74,6 %)	66 / 397 (16,6 %)
Bienen- und Wespengift	91 (15,6 %)	71 / 91 (78,0 %)	24 / 91 (26,4 %)
Gesamt	585 (100%)	439 / 585 (75,0 %)	108 / 585 (18,5 %)

Tabelle 2: Zur spezifischen Immuntherapie verwendetes Hymenopterengift

4.1.2 Stichprovokation

Die Stichprovokation bei den 585 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten wurde bei allen Patienten, die eine Monotherapie mit Bienen- oder Wespengift erhielten, mit dem entsprechenden Insekt durchgeführt.

In der Gruppe der 91 Patienten, die mit beiden Giften hyposensibilisiert wurden, erhielten 82 Patienten (90,1 %) eine Stichprovokation mit beiden Insekten, 5 Patienten (5,5 %) eine Provokation nur mit Biene und 4 Patienten (4,4 %) eine Provokation nur mit Wespe. Insgesamt erhielten die 585 Patienten damit 667 Stiche, wobei insgesamt 184 Stiche durch eine Biene und 483 durch eine Wespe erfolgten. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 3.

	Gesamtgruppe	Rücklauf Fragebogen	Feldstich während Erhaltungstherapie
Biene	102 (17,4%)	74 / 102 (72,5 %)	18 / 102 (17,6 %)
Wespe	401 (68,5%)	298 / 401 (74,3 %)	67 / 401 (16,7 %)
Biene und Wespe	82 (14,0%)	67 / 82 (81,7 %)	23 / 82 (28,0 %)
Gesamt	585 (100%)	439 / 585 (75,0 %)	108 / 585 (18,5 %)

Tabelle 3: Zur Stichprovokation verwendetes Insekt

In der Gruppe der Patienten, die den Fragebogen beantwortet hatten, wurde ebenfalls bei Monotherapie mit dem entsprechenden Insekt provoziert. Von 71 Patienten, die eine SIT mit beiden Giften erhielten, wurden jeweils zwei Patienten (2,2 %) nur mit einer Biene bzw. nur mit einer Wespe provoziert. Unter den 24 Patienten, die erneut gestochen wurden und die eine Doppelimmuntherapie erhielten, waren 23 (95,8 %) mit beiden Insekten provoziert worden; ein Patient mit Doppeltherapie erhielt nur eine Stichprovokation mit Wespe.

4.1.3 Geschlechts- und Altersverteilung

In der Gesamtgruppe überwogen mit 56,2 % zu 43,8 % Frauen bzw. Mädchen. Unter den 439 Patienten, von denen weitere Daten erhoben werden konnten, waren 246 Frauen bzw. Mädchen (56,0%) sowie 193 Männer bzw. Buben (44,0%) (siehe Tabelle 4).

In der Gruppe der erneut gestochenen Patienten überwogen mit 53,7 % Männer bzw. Buben.

	Gesamtgruppe	Rücklauf Fragebogen	Feldstich während Erhaltungstherapie
Männlich	256 (43,8%)	193 / 256 (75,4 %)	58 / 256 (22,7 %)
Weiblich	329 (56,2%)	246 / 329 (74,8 %)	50 / 329 (15,2 %)
Gesamt	585 (100%)	439 / 585 (75,0 %)	108 / 585 (18,5 %)

Tabelle 4: Geschlechterverteilung

Das mittlere Alter in der Gruppe, die den Fragebogen beantwortet hatte, lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 49,2 Jahren mit einer Standardabweichung (σ) von $\pm 16,4$ Jahren. Es zeigte sich eine annähernde Normalverteilung der Werte. Der jüngste Patient war 13 Jahre alt, der älteste 84. Die Frauen waren im Mittel mit 51,6 Jahren ($\sigma \pm 15,4$ Jahre) etwas älter als die Männer mit einem mittleren Alter von 46,2 Jahren ($\sigma \pm 17,3$ Jahre) (siehe Tabelle 5).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
männlich	193	13	78	46,24	17,273
weiblich	246	13	84	51,55	15,376

Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Altersverteilung von Patienten mit erfolgtem Fragebogenrücklauf zum Zeitpunkt der Datenerhebung

In der Gruppe der erneut gestochenen Patienten lag der Altersdurchschnitt insgesamt bei 52,2 Jahren ($\sigma \pm 15,2$ Jahre), wobei das mittlere Alter der Männer mit 48,2 Jahren ($\sigma \pm 16,8$ Jahre) niedriger war als das der Frauen mit 56,9 Jahren ($\sigma \pm 11,5$ Jahre) (siehe Tabelle 6).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
männlich	58	13	76	48,17	16,84
weiblich	50	28	79	56,94	11,54

Tabelle 6: Alter der Patienten mit Feldstich zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach Geschlecht

4.1.4 Atopie

Bei den 585 Patienten der Gesamtgruppe liegen bei 572 Patienten (97,8 %) Angaben zur Atopie vor. In 265 dieser Fälle (45,3 %) wurde eine atopische Diathese diagnostiziert. In der Gruppe, von der ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, wurden in 429 von 439 Fällen (97,7 %) Daten zur Atopie erfasst. Bei 201 Patienten (45,8 %) lag eine atopische Diathese vor.

Bei den Patienten, die während fortgesetzter Therapie erneut einen Feldstich erlitten, konnten von 107 Patienten (99,1 %) Daten zur atopischen Diathese erhoben werden. 56 Patienten (51,9 %) gaben an, mindestens an einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis zu leiden oder zeigten eine Sensibilisierung in der orientierenden Pricktestung mit verbreiteten Aeroallergenen und wurden somit als atopisch beurteilt.

4.1.5 Schweregrad der ursprünglichen Stichreaktion

Die Schweregrade der ursprünglichen Stichreaktion vor Hyposensibilisierung sind in Tabelle 7 dargestellt. Bei mehreren Reaktionen auf einen Feldstich wurde die jeweils schwerste gewertet. Auch Patienten mit ursprünglich schweren Reaktionen waren während fortgesetzter Therapie erneut gestochen worden, prozentual sogar häufiger als Patienten mit ursprünglich leichten oder mittelschweren Reaktionen.

Schweregrad	Gesamtgruppe	Rücklauf Fragebogen	Feldstich während Erhaltungstherapie
I	77 (13,2%)	66 / 77 (85,7 %)	12 / 77 (15,6 %)
II	388 (66,3%)	276 / 388 (71,1 %)	60 / 388 (15,5 %)
III	119 (20,3%)	96 / 119 (80,7 %)	36 / 119 (30,3 %)
LLR*	1 (0,2%)	1 / 1 (100,0 %)	0 / 1 (0,0 %)
Gesamt	585 (100%)	439 / 585 (75,0 %)	108 / 585 (18,5 %)

*LLR: Large local reaction, d.h. verstärkte örtliche Reaktion

Tabelle 7: Schwerste Reaktion auf einen Feldstich vor spezifischer Immuntherapie

4.1.6 Mastozytose

Bei den 585 in die Nachtuntersuchung eingeschlossenen Patienten war bei insgesamt 22 Patienten (3,8 %) eine Mastozytose bekannt, von diesen hatten 19 (86,4 %) in der Vorgesichte eine systemische allergische Reaktion auf einen Feldstich vom Schweregrad III erlitten. Von den 530 Patienten ohne Mastozytose hatten 97 (18,3 %) eine Reaktion auf einen Feldstich vom Schweregrad III. Einen Überblick gibt Tabelle 8.

Unter den 22 Patienten mit Mastozytose haben 9 (40,9 %) während fortgesetzter SIT nach vertragener Stichprovokation erneut einen Feldstich berichtet. Darunter waren zwei Patienten mit einer kutanen Mastozytose, fünf mit einer systemischen Mastozytose und in zwei Fällen war unklar, ob es sich um eine kutane oder systemische Mastozytose handelte. Diese neun Patienten mit Mastozytose hatten alle vor Einleitung der SIT eine Stichreaktion Grad III erlitten.

Von 530 Patienten ohne Mastozytose wurden 99 erneut während der Erhaltungstherapie gestochen (18,7 %); nur 27 (5,1 %) hatten eine Reaktion des Schweregrades III auf einen Feldstich vor Therapie.

Mastozytose	Gesamtgruppe	Rücklauf Fragebogen	Feldstich während Erhaltungstherapie
Ja	22 (3,8%)	22 / 22 (100,0 %)	9 / 22 (40,9 %)
Nein	530 (90,6%)	394 / 530 (74,3 %)	99 / 530 (18,7 %)
Unklar	33 (5,6%)	23 / 33 (70,0 %)	0 / 33 (0,0 %)
Gesamt	585 (100%)	439 / 585 (75,0 %)	108 / 585 (18,5 %)

Tabelle 8: Diagnose einer Mastozytose in den einzelnen Gruppen

4.2 Ausgang von Feldstichen bei Patienten während Erhaltungstherapie nach vertragener Stichprovokation

108 Patienten wurden während laufender SIT mindestens einmal erneut von einer Biene oder Wespe gestochen. Dabei erlitten 71 Patienten (16,2 %) nur einen Stich, 22 Patienten (5,0 %) zwei Stiche, 11 Patienten (2,5 %) drei Stiche und 4 Patienten (0,9 %) mehr als drei Stiche. 331 Patienten (75,4 %) gaben an, nicht mehr gestochen worden zu sein.

Zwei der 108 Patienten (1,9 %) wurden vermutlich nicht wieder durch das ursprünglich krankheitsverursachende Insekt gestochen und werden im Folgenden nicht weiter in die Auswertung erneut gestochener Patienten mit einbezogen. Im Einzelnen handelt es sich um zwei Patienten mit Bienengiftallergie die nach ihren Angaben sicher von einer Wespe gestochen wurden.

Von den 106 sicher oder wahrscheinlich durch das jeweils Allergie-relevante Insekt gestochenen Patienten gaben 102 (96,2 %) an, die Stiche problemlos vertragen zu haben. Von den vier Patienten (3,8 %), die über eine Reaktion berichteten, handelte es sich in zwei Fällen (1,9 %) um eine objektivierbare systemische allergische Reaktion. Bei zwei Patienten traten nicht objektivierbare Symptome auf (Atemnot, Schwindel, Kreislaufprobleme), die als psycho-vegetative Reaktionen gedeutet wurden.

4.2.1 Insekt

Insgesamt erlitten von den 106 Patienten 18 mindestens einen Feldstich durch eine Biene (17,0 %), 66 Patienten durch eine Wespe (62,3 %), 3 Patienten (2,8 %) sowohl durch eine Biene wie auch Wespe, 3 Patienten (2,8 %) durch eine Biene und zusätzlich auch durch ein unklares Insekt (Biene oder Wespe), 4 Patienten (3,8 %) durch eine Wespe und zusätzlich auch durch ein unklares Insekt (Biene oder Wespe), 2 Patienten (1,9 %) durch eine Biene wie auch Wespe und zusätzlich auch durch ein unklares Insekt und ein Patient durch eine Hummel (0,9 %). In 9 Fällen (8,5 %) war es unklar, ob die Patienten durch eine Biene oder Wespe gestochen wurden. Eine Aufstellung zeigt Tabelle 9.

Angabe zum Insekt	Stich vertragen	Stich subjektiv nicht vertragen	Stich objektiv nicht vertragen
Biene	18 (17,6%)	-	-
Wespe	63 (61,8%)	1 (50,0%)	2 (100%)
Biene und Wespe	3 (2,9%)	-	-
Biene und unklares Insekt	3 (2,9%)	-	-
Wespe und unklares Insekt	4 (3,9%)	-	-
Biene, Wespe und unklares Insekt	1 (1,0%)	1 (50,0%)	-
Hummel	1 (1,0%)	-	-
Unklares Insekt	9 (8,8%)	-	-
Gesamt	102 (100%)	2 (100%)	2 (100%)

Tabelle 9: Stechendes Insekt bei Feldstich(en) während Erhaltungstherapie

In beiden Fällen, in denen die Patienten mit einer objektiven Reaktion auf Stiche reagiert hatten, bestand eine Wespengiftallergie und die Reaktion trat auf Feldstiche durch Wespen auf. Bei den Fällen mit subjektiver Reaktion auf den Feldstich wurde in einem Fall ein Wespenstich berichtet, im anderen Fall trat die Reaktion nach einem Feldstich durch ein

unklares Insekt (Biene oder Wespe) auf. Im zweiten Fall erlitt die Patientin noch zwei weitere Stiche zu einem späteren Zeitpunkt, je durch eine Biene und eine Wespe, die problemlos vertragen wurden.

Die 26 Patienten, bei denen insgesamt 35 Feldstiche durch eine Biene erfasst wurden, vertrugen diese ausnahmslos alle gut. Drei der 25 Patienten mit Bienengiftallergie (12,0 %) hatten sicherheitshalber prophylaktisch Bestandteile des Notfallsets angewendet, obwohl sie keine Symptome entwickelt hatten. Somit wurden insgesamt 34 Feldstiche durch eine Biene bei 25 Patienten mit Bienengiftallergie gut vertragen.

Ein Stich durch eine Hummel wurde von einem Bienengiftallergiker ebenfalls problemlos vertragen, auch hier wurde das Notfallset sicherheitshalber prophylaktisch angewendet.

Unter den 75 Patienten, die insgesamt 99 Feldstiche durch eine Wespe erlitten hatten, waren 71 Patienten (94,7 %) die eine SIT mit Wespengift erhielten. Auf diese entfielen 91 (91,9 %) der Stiche. Unter den 71 Patienten mit Wespengiftallergie gaben 68 Patienten (95,8 %) an, 88 Feldstiche problemlos toleriert zu haben. Unter diesen Patienten hatten 13 (19,1 %) sicherheitshalber Teile ihres Notfallsets angewendet, in 4 Fällen (5,9 %) erfolgte vorsorglich eine ärztliche Vorstellung. Drei Patienten (4,3 %) gaben an, eine allergische Allgemeinreaktion erlitten zu haben, wobei eine der Reaktionen als subjektiv gewertet wurde.

Weiter erfolgten bei 18 Patienten (2 Patienten mit Bienengiftallergie, 11 Patienten mit Wespengiftallergie, 5 Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie) 20 Stiche durch ein unbekanntes Insekt (Biene oder Wespe). Von diesen wurden bis auf einen Stich (5 %) bei einer Patientin mit Bienen- und Wespengiftallergie alle Stiche gut vertragen. In vier Fällen (20,0 %) wurde eine prophylaktische Selbstmedikation durchgeführt.

Insgesamt hat nur ein einziger Patient mit Bienengiftallergie bzw. haben nur neun Patienten mit Wespengiftallergie angegeben, nicht ganz sicher wieder mindestens einmal durch das jeweils krankheitsursächliche Insekt gestochen worden zu sein, da dieses nicht sicher identifiziert werden konnte. Alle anderen Patienten gaben an, sicher wieder durch das oder die krankheitsursächliche/n Insekt/en gestochen worden zu sein.

4.2.2 Sensibilisierung auf Hymenopterengift vor Therapiebeginn

Von den 106 Patienten, die sicher oder mit Wahrscheinlichkeit durch das für sie Allergie-relevante Insekt wiedergestochen worden waren, waren von 104 Patienten (98,1 %) die Ergebnisse der Insekten-gift-spezifischen IgE-Antikörper vor Beginn der Therapie verfügbar. Bei zwei Patienten die von auswärts für jeweils eine Bienenstich- und eine Wespenstichprovokation zugewiesen wurden, lagen keine Daten vor.

Bei den Patienten ohne objektivierbare systemische Reaktion auf den Feldstich zeigten sich folgende Ergebnisse:

In der Gruppe der 25 Patienten mit Bienengiftallergie oder Bienen- und Wespengiftallergie, die erneut sicher von einer Biene gestochen wurden, zeigten 18 Patienten (72,0 %) spezifische IgE-Antikörper in CAP-Klasse ≤ 3 und 7 Patienten (28,0 %) in CAP-Klasse ≥ 4 auf Bienengift.

In der Gruppe der 69 Patienten, die eine SIT mit Wespengift erhielten und erneut ohne objektivierbare Reaktion sicher von einer Wespe gestochen wurden, zeigten 57 Patienten (82,6 %) eine CAP-Klasse ≤ 3 und 12 Patienten (17,4 %) eine CAP-Klasse ≥ 4 auf Wespengift.

Die beiden Patienten, die mit objektiven Symptomen auf den Feldstich reagiert haben, zeigten zu Beginn der Therapie beide spezifische IgE-Antikörper in CAP-Klasse ≥ 4 auf Wespengift (100%), in einem Fall in CAP-Klasse 4, im anderen in CAP-Klasse 5.

4.2.3 Medikation zum Zeitpunkt des Feldstiches

Zum Zeitpunkt des Feldstiches hatten 28 von 106 Patienten (26,4 %) Medikamente als Dauer- oder Bedarfsmedikation eingenommen. In 73 von 106 Fällen (68,9 %) wurde keine Dauermedikation eingenommen und in 5 Fällen (4,7 %) war nicht mehr eruierbar, ob zum Zeitpunkt des Stiches eine Medikation und, wenn ja, welche angewendet wurde.

Von den 26 Patienten ohne Reaktion auf den Feldstich, die eine Medikation zum Zeitpunkt des Feldstichs angegeben hatten, gaben 11 Patienten Blutdruckmedikamente einschließlich Diuretika an; darunter nahm nur ein einziger Patient einen ACE-Hemmer. β -Blocker wurden von keinem Patienten eingenommen. In einem Fall ist die Blutdruckmedikation unklar. ASS wurde in vier Fällen eingenommen. In einem Fall wurde ein nicht näher bezeichnetes Mittel

zur Blutverdünnung angegeben. Im Übrigen wurden v.a. Thrombozytenaggregationshemmer, Asthmamedikamente, Schilddrüsenmedikamente, Schmerzmittel, Cholesterinsenker und Antidepressiva/Neuroleptika sowie pflanzliche Präparate angegeben. Eine detaillierte Übersicht findet sich in Tabelle 10.

Medikation bei ohne objektivierbare systemische Reaktion vertragenem Feldstich (n=26)	
1	Lecarnidipin, Levothyroxin/Iodid
2	Mesalazin, Levothyroxin, Proglumetacin
3	Levothyroxin
4	Digoxin
5	Budesonid/Formoterol inhalativ, Acetylcystein
6	Acetylsalicylsäure
7	Candesartan, Doxazosin
8	Hormonelles Kontrazeptivum
9	Sulpirid, Vertigoheel® (Homöopathikum)
10	Acetylsalicylsäure, Blutdruckmittel n.n.b.
11	HCT/Triamteren
12	Verapamil
13	Diclofenac
14	Cholesterinsenker n.n.b., Schilddrüsenhormone n.n.b.
15	Etilefrin
16	Diclofenac, Astemizol b.B.
17	Valsartan
18	Amitriptylin, Risperidon, Blutverdünner n.n.b.
19	Asthmamedikament n.n.b.
20	Simvastatin, Allopurinol
21	Tamoxifen
22	Fenoterol/Ipratropiumbromid Spray
23	Nisoldipin, Candesartan
24	Acetylsalicylsäure, Losartan
25	Enalapril, Hydrochlorothiazid
26	Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Atorvastatin, Clonidin

Tabelle 10: Medikation bei ohne objektivierbare systemische Reaktion vertragenem Feldstich

Die Medikation der beiden Patientinnen, die eine objektivierbare systemische Reaktion auf einen Feldstich entwickelt hatten, ist in Tabelle 11 bzw. gesondert im Abschnitt 4.3 dargestellt.

4.2.4 Klinische Daten bei Patienten mit neuerlicher Reaktion auf Feldstich während spezifischer Immuntherapie

Insgesamt berichteten vier der 106 Patienten (3,8 %), die einen oder mehrere Feldstiche vermutlich durch das krankheitsverursachende Insekt erlitten hatten, erneut eine systemische Reaktion entwickelt zu haben.

Bei diesen vier Patienten handelte es sich in allen Fällen um Frauen. Nach weiterer Anamnese wurden die Reaktionen zweier Patientinnen als psycho-vegetative Reaktionen eingestuft; die berichteten Beschwerden werden nachfolgend dargestellt.

Bei einer Patientin (bei Feldstich 66 Jahre alt, Allergie gegen Wespengift) kam es nach einem Stich durch eine Wespe in den Oberarm zu Atemnot und Schwindel. Objektivierbare Symptome wie z.B. Urtikaria zeigten sich nicht. Die Patientin hatte Berodual® Spray (Fenoterol/Ipatropiumbromid) angewendet, das sie als Dauermedikation bei bekannter COPD verordnet bekommen hatte. Weder wurden andere Bestandteile des Notfallsets angewendet, noch erfolgte eine ärztliche Vorstellung.

Bei einer weiteren Patientin (40 Jahre alt, Behandlung mit Bienen- und Wespengift) kam es nach Stich durch eine Biene oder Wespe in den Fuß zu Schwindel und Kreislaufproblemen. Auch in diesem Fall zeigten sich keine objektivierbaren Symptome wie z.B. Urtikaria. Die Patientin hatte nach Beginn der Beschwerden die halbe empfohlene Dosis des Antihistaminikums und des Kortikosteroids aus ihrem Notfallset eingenommen. Eine ärztliche Vorstellung erfolgte nicht. Im folgenden Jahr wurde sowohl ein Feldstich von einer Biene als auch von einer Wespe problemlos vertragen.

Es wurden in beiden Fällen keine Konsequenzen für die Therapie der Patientinnen gezogen, also keine Steigerung der Erhaltungsdosis durchgeführt.

Zwei weitere Patientinnen berichteten objektivierbare Symptome nach Feldstich. In beiden Fällen lag eine Wespengiftallergie vor und in beiden Fällen war die Wespe das für den Feldstich berichtete Insekt. Eine Mastozytose lag bei keiner dieser Patientinnen vor. Beide

Patientinnen wendeten zu dem Zeitpunkt eine Dauermedikation an, die zusammen mit anderen Charakteristika in Tabelle 11 dargestellt ist.

Patientin Nr.	1	2
Alter bei Feldstich	64	70
Angeschuldigtes Insekt	Wespe	Wespe
Bienen- oder Wespengiftallergie	WG	WG
Mastozytose	nein	nein
Schweregrad der ursprünglichen Reaktion vor Therapie	II	III
Dauermedikation	"Asthmaspray" (Handelsname nicht bekannt) Budesonid/Formoterol-Spray Simvastatin Benserazid/Levodopa Candesartan/HCT Clopidogrel Metformin	Verapamil HCT/Triamteren Allopurinol Calcium Fexofenadin

Tabelle 11: Klinische Daten von Patienten, die eine systemische allergische Stichreaktion auf den Feldstich entwickelten

4.3 Falldarstellungen von Patienten mit systemischer allergischer Reaktion auf Feldstich

4.3.1 Patientin 1

August 2001: Die damals 61-jährige Patientin erleidet eine Anaphylaxie Schweregrad II nach Stich eines unbekannten Insekts in den Kopfbereich. Zu diesem Zeitpunkt nimmt die Patientin einen β -Blocker sowie einen Cholesterinsenker ein.

September 2001: Bei Erstvorstellung Wespengift-spezifische IgE-Antikörper in CAP-Klasse 4 und in CAP-Klasse 0 gegen Bienengift nachweisbar. In der Hauttestung Sensibilisierungen auf beide Gifte, wobei die Sensibilisierung auf Wespengift

bereits in der Pricktestkonzentration (100 µg Gift/ml), die auf Bienengift erst in der Intradermaltestung mit 1 µg Gift/ml) nachweisbar ist. Die Mastzelltryptase ist mit 3,29 µg/l im Normbereich.

Oktober 2001: Komplikationsfreie Einleitung einer SIT mit einer Erhaltungsdosis von 100 µg Wespengift (ALK lyophilisiert®).

September 2002: Stichprovokation mit lebender Wespe; Reaktion mit generalisiertem Juckreiz, Urtikaria, Flush, Atemnot und Benommenheit (Schweregrad II). Dauermedikation mit Simvastatin, Madopar® und Atacand®.

Daraufhin Steigerung der Erhaltungsdosis der SIT auf 200 µg Wespengift.

Oktober 2002: Systemische anaphylaktische Reaktion Grad I-II auf die auswärtig durchgeführte Erhaltungstherapie mit 200 µg Wespengift, die eine ärztliche Notfallversorgung notwendig macht.

September 2003: Zweite Stichprovokation mit lebender Wespe wird bei Erhaltungsdosis von 200 µg problemlos toleriert. Dauermedikation wurde zusätzlich um HCT, Iscover® und Metformin erweitert.

August 2004: Nach Stich von Wespe in den Finger in der eigenen Küche erneut generalisierter Juckreiz, „Flecken“ am Dekolleté und Atemnot. Das Notfallset wurde angewendet. Zu diesem Zeitpunkt wurden als Dauermedikation zusätzlich Symbicort® und ein weiteres Asthmaspray verwendet.

September 2004: Steigerung der Erhaltungsdosis auf 250 µg Wespengift.

Juli 2009: Dritte Stichprovokation mit lebender Wespe wird problemlos vertragen.

Sommer 2011: Hyposensibilisierung wird gegen ärztlichen Rat beendet.

4.3.2 Patientin 2

Sommer 1999: Die 64-jährige Patientin mit multiplen Vorerkrankungen (s.u.) erleidet eine Stichreaktion vom Schweregrad III auf einen Wespenstich, welche eine stationäre Behandlung notwendig macht. Damals Dauermedikation mit ASS und Atorvastatin.

Oktober 1999: Monosensibilisierung auf Wespengift im Hauttest, Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Wespengift in CAP Klasse 5. Die Mastzelltryptase befindet sich bei Erstdiagnostik mit 5,60 µg/l im Normbereich.

Januar 2000: Einleitung einer SIT mit einer Erhaltungsdosis von 100 µg Wespengift (ALK lyophilisiert®) ohne Probleme.

August 2002: Stichprovokation mit lebender Wespe wird problemlos vertragen.

August 2005: Feldstich durch Wespe in die Hand, danach Juckreiz am ganzen Körper, Quincke-Ödeme der Lider und Ohren, Schwindel sowie Kreislaufproblemen (Schweregrad II). Es erfolgt eine ärztliche Behandlung.

Als Dauermedikation wurden zu diesem Zeitpunkt Verapamil, Triarese® (HCT/Triamteren), Allopurinol, Actonel® (Risedronat), Sogoon® (Teufelskrallenwurzeltrockenextrakt), Magnesium, Calcium und Telfast® (Fexofenadin) bei Bedarf eingenommen. An Vordiagnosen bekannt waren arterielle Hypertonie, COPD, Rhinokonjunktivitis allergica, Arthrose, Osteoporose, Hyperurikämie, sowie Z.n. Pankreatitis 2004 und Z.n. Knie-TEP.

September 2005: Erstdiagnose eines bullösen Pemphigoids; die SIT wird zunächst pausiert.

Im Verlauf Fortführung mit einer gesteigerten Erhaltungsdosis von 200 µg Wespengift.

2012: Erneute Stichprovokation mit lebender Wespe wird gut toleriert.

4.4 Weitere teils retrospektiv, teils prospektiv gesammelte Fälle von Patienten mit neuerlichen systemischen Stichreaktionen nach vertragener Stichprovokation während fortgesetzter spezifischer Immuntherapie mit InsektenGift

4.4.1 Prospektiv gesammelte Fälle

Auch bei Routinebesuchen nach vertragener Stichprovokation wurden Patienten der allergologischen Ambulanz gefragt, wie sie auf spätere Feldstiche während fortgesetzter InsektenGift-SIT reagiert hatten. Insgesamt wurden zusätzliche 144 Fragebogen ausgefüllt. 18 der 144 Patienten gaben an, noch während der SIT mindestens einmal von einer Biene

oder Wespe gestochen worden zu sein. Drei der Patienten gaben an, erneut eine systemische Reaktion erlitten zu haben. Alle drei Reaktionen wurden als subjektiv bewertet: Eine Patientin berichtete eine Reaktion mit Kribbeln an den Unterschenkeln nach Wespenstich in die Hand, ein zweite Patientin Unwohlsein nach Stich durch eine Wespe in den Bauch. Ein Notfallset wurde in beiden Fällen nicht verwendet, die Beschwerden klangen ohne ärztliche Versorgung spontan wieder ab. Die dritte Patientin berichtete über rheumatische Beschwerden der Finger nach Stich durch ein unbekanntes Insekt in den Finger. Vorsichtshalber wurden 40 Tropfen Fenistil® eingenommen.

4.4.2 Retrospektiv gesammelte Fälle

Zwei weitere Patienten der allergologischen Ambulanz konnten identifiziert werden, bei denen es während fortgesetzter SIT nach vertragener Stichprovokation zu systemischen Reaktionen nach Feldstich durch das angeschuldigte Insekt kam, bzw. bei einer Patientin mit Mastozytose nach vertragener Stichprovokation anaphylaktische Reaktionen bei SIT auftraten.

4.4.2.1 Patient 3

August 1996: Der 33-jährige Hobbyimker erleidet eine systemische Reaktion vom Schweregrad II bei Arbeit am Bienenstock. 30 Minuten nach dem Stich kommt es zu Juckreiz und Hautausschlag am ganzen Körper sowie Rhinitis.

Frühjahr 1997: Ein weiterer Stich einer Biene wird zunächst reaktionslos vertragen, danach gleiche Symptomatik wie im Vorjahr nach drei Bienenstichen in den Fuß. Es erfolgte jeweils eine Selbstmedikation mit einem Antihistaminikum, eine Dauermedikation wurde nicht eingenommen. Danach noch weitere Stiche ohne bzw. mit milderer Reaktionen.

Mai 1997: In der Hauttestung Sensibilisierung auf Biene in der Prick-, auf Wespe nur fraglich in der Intradermaltestung. In der Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper zeigte sich eine Monosensibilisierung auf Biene, CAP-Klasse 2. Die Tryptase lag mit 5,29 µg/l im Normbereich. Rhinokonjunktivitis allergica bekannt.

Juli 1997: Einleitung SIT mit Erhaltungsdosis von 200 µg.

Mai 1998: Eine Stichprovokation mit lebender Biene wird problemlos vertragen. Bereits einen Monat vorher wurde ein Feldstich am Bienenstock ohne Anwendung des Notfallsets gut toleriert.

Mai 2000: Auf eine reguläre Injektion der Erhaltungstherapie mit der Dosis 200 µg reagiert der Patient 3-4 Stunden später mit Konjunktivitis und Unwohlsein und nimmt daraufhin ein Antihistaminikum.

Juni 2000: Eine Stunde nach einem Bienenstich an seinem Stock kommt es zu massiver Rhinitis und Magendruck, weshalb der Patient das Antihistaminikum und Glukokortikosteroid aus seinem Notfallset anwendet. Der Patient ist zu diesem Zeitpunkt gesund und nimmt keine Dauermedikation, die Tryptase liegt mit 4,80 µg/l weiterhin im Normbereich.

August 2000: Steigerung der Erhaltungsdosis auf 300 µg Bienengift.

2004: Nach mehreren Stichen am Bienenstock kommt es zu leichter Rhinitis. Es erfolgt eine Selbstmedikation.

2005: Mehrere Stiche von Bienen wurden ohne Selbstmedikation problemlos toleriert. Die SIT wird fortgesetzt, solange die Imkerei weiter betrieben wird.

4.4.2.2 Patient 4

Juni 2007: Der 55-jährige Patient wird bei der Gartenarbeit von einer Wespe am Hals gestochen und reagiert 3-4 Stunden später mit Juckreiz am ganzen Körper. Es erfolgt eine Selbstbehandlung mit einer Tablette Loratadin.

Eine Woche später kommt es 12 Stunden nach einem Wespenstich am Körper zu Juckreiz und Hautausschlag am ganzen Körper sowie Atemnot (Schweregrad II). An Begleitmedikamenten wird bei beiden Stichen Diclofenac und Tolperison eingenommen.

August 2007: Nachweis spezifischer IgE-Antikörper in CAP-Klasse 4 gegen Wespen- und CAP-Klasse 2 gegen Bienengift. In der Pricktestung zeigte sich lediglich eine positive Reaktion auf Wespengift, in der Intradermaltestung auf beide Gifte. Die Tryptase liegt mit 1,29 µg/l im Normbereich. Eine Rhinokonjunktivitis allergica ist bekannt.

Februar 2008: Einleitung der SIT mit Wespengift mit einer Erhaltungsdosis von 100 µg.

Juli 2008: Stichprovokation mit lebender Wespe wird problemlos vertragen.

Juni 2014: Unter laufender SIT kommt es zu einem Feldstich durch ein unbekanntes Insekt während der Gartenarbeit in die Ferse. Nach 15 Minuten Reaktion Grad II mit Juckreiz, Hitzegefühl, Hautausschlag, Übelkeit, Engegefühl im Hals mit Hustenreiz bis hin zu Atemnot.

Es erfolgt ausschließlich eine Selbstmedikation mit dem Notfallset ohne Anwendung des Adrenalin-Autoinjektors. Keine weitere Medikamentenanwendung.

Juli 2014: Die Kontrolle zeigt spezifische IgE-Antikörper in CAP-Klasse 3 gegen Wespen-, Dolichovespula (Langkopfwespe)- und Hornissengift sowie in CAP-Klasse 0 gegen Bienengift. In der Pricktestung keine Reaktion auf Bienengift und nur eingeschränkt auf Wespengift bei 100 µg/ml. Die Intradermaltestung zeigt eine deutlich positive Reaktion auf Wespengift und eine eingeschränkt positive Reaktion auf Bienengift. Die Serumtryptase liegt mit 1,41 µg/l weiterhin im Normbereich. Aufgrund der systemischen Reaktion Grad II auf den Feldstich wird eine Aufdosierung der Erhaltungsdosis auf 200 µg Wespengift vorgenommen.

4.4.2.3 Patientin 5

August 2009: Bei der Gartenarbeit Stich ins Dekolleté durch ein unbekanntes Insekt. 15 Minuten danach kommt es bei der damals 53-Jährigen zu einer anaphylaktischen Reaktion vom Schweregrad III (Übelkeit, Erbrechen, Defäkation, Atemnot, Schwindel, Kreislaufbeschwerden). Vermutlich ist auch eine kurze Bewusstlosigkeit eingetreten. Zum Zeitpunkt des Stiches werden keine Medikamente eingenommen. Eine atopische Diathese besteht nicht.

November 2009: In der allergologischen Diagnostik Bienengift-spezifische IgE-Antikörper in CAP-Klasse 2 und Wespengiftspezifische IgE-Antikörper in CAP-Klasse 1 nachweisbar. Auch in der Pricktestung zeigt sich eine Doppelsensibilisierung mit einer positiven Reaktion für Bienengift bei 100 µg/ml und Wespengift bei

10 µg/ml. Die basale Serumtryptasekonzentration ist mit 18,6 µg/l deutlich erhöht.

Dezember 2009: Beginn einer SIT mit Wespengift bis zur Erhaltungsdosis von 100 µg.

Februar 2010: Zusätzlich Einleitung einer SIT mit Bienengift, welche aufgrund von Kribbeln im Mund während der Aufdosierungsphase auf 200 µg gesteigert wird. Vorab erfolgt daraufhin eine Prämedikation mit Telfast® 180 mg.

2010: Im weiteren Verlauf wird eine Beckenkammpunktion vorgenommen und eine histologische, immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchung des Knochenmarks vorgenommen. Bei Nachweis einer c-KIT-Mutation und einer Knochenmarksinfiltration durch Mastzellen wird die Diagnose einer idiopathischen systemischen Mastozytose gestellt. Die Patientin hat keine Hautsymptome der Mastozytose.

September 2010: Die Stichprovokation mit einer lebenden Wespe wird problemlos vertragen. Als Dauermedikation wird nun Amlodipin aufgrund einer arteriellen Hypertonie eingenommen.

Februar 2011: Zehn Minuten nach gleichzeitiger Verabreichung von 100 µg Wespengift und 200 µg Bienengift kommt es zu einem Schweißausbruch, Kreislaufproblemen, Übelkeit, Erbrechen und Stuhldrang (Grad II). Die Behandlung erfolgt mittels Adrenalin-Autoinjektor und intravenös durch den Notarzt. Als Dauermedikation wird Amlodipin und Calcium eingenommen.

März 2011: Reguläre Fortführung der SIT mit Wespengift, das Bienengift wird fraktioniert stationär verabreicht und wieder ambulant unter Prämedikation mit Telfast®180 mg weitergeführt.

September 2011: Die Patientin reagiert auf einen Bienenstich in die Hand mit Übelkeit, Unruhe und Schwitzen. Das Notfallset ohne Adrenalin-Autoinjektor wird angewendet.

Oktober 2011: Fünf Minuten nach der Spritze mit 200 µg Bienengift beim Hausarzt kommt es zu Schweißausbruch und einem generalisierten Erythem. Es erfolgt eine Notfalltherapie mittels i.m. Adrenalingabe und Infusionen.

April 2012: Aufgrund von wiederholten Reaktionen auf die SIT mit Bienengift wird eine Steigerung der Erhaltungsdosis unter zusätzlicher Begleitmedikation mit Omalizumab 150 mg s.c. alle 4 Wochen vorgenommen.

Insgesamt wird Omalizumab über 6 Monate verabreicht, nach 3 Monaten kann Telfast® 180mg als zusätzliche Prämedikation abgesetzt werden. Unter dieser Therapie kommt es zu keinen weiteren systemischen anaphylaktischen Reaktionen, auch nicht nach Absetzen von Omalizumab. Bei systemischer Mastozytose sollte die SIT lebenslang fortgeführt werden.

5 Diskussion

Bisher wurden keine Daten systematischer Untersuchungen veröffentlicht, die die Verlässlichkeit einer Stichprovokation in Hinblick auf den Ausgang von späteren Reaktionen auf Feldstiche während fortgesetzter Erhaltungstherapie zum Gegenstand hatten. Es ist gut bekannt, dass die Reproduzierbarkeit systemischer Stichreaktionen bei nicht hyposensibilisierten Patienten mit früheren systemischen Reaktionen in gepoolten Daten nur bei etwa 25% der Wespengift-allergischen Patienten und nur bei etwa 45 % der Bienengift-allergischen Patienten liegt. D.h. nur jeder zweite unbehandelte Patient mit Bienengiftallergie und nur jeder vierte mit Wespengiftallergie erleidet bei Stichreexposition durch das krankheitsursächliche Insekt erneut eine systemische Reaktion. Auch bei behandelten Patienten wäre während nach nicht vertragtem Stich dennoch unverändert fortgesetzter Insektengift-SIT anzunehmen, dass es bei weiteren Stichen nicht jedes Mal erneut zu einer systemischen allergischen Reaktion kommt.

Die Fragestellung konnte nur lauten, inwieweit eine vertragene Stichprovokation verlässlich ist, denn bei einer nicht vertragenen Stichprovokation würde man im Sinne des Patientenwohls durch eine Erhöhung der Erhaltungsdosis eine Wirksamkeit der SIT herzustellen versuchen. Das Risiko wäre unvertretbar, dass es im Rahmen eines Feldstiches eines auf sich alleine gestellten Patienten erneut zu einer systemischen allergischen Reaktion kommt, die unter Umständen auch schwerer ausfallen kann als frühere Stichreaktionen.

Die Frage, die mit der vorgelegten Arbeit untersucht werden sollte, ist somit die Verlässlichkeit einer vertragenen Stichprovokation in Hinblick auf spätere Feldstiche während fortgesetzter Therapie.

In mehreren Studien wurde bereits das Anhalten des Therapieerfolges nach abgeschlossener SIT mittels Stichprovokation überprüft (Urbanek 1985; Golden 1989; Haugaard 1991; Müller U 1991; Keating 1991; Van Halteren 1997; Kucera 2010; Erzen 2012). Grundsätzlich ist möglich, dass es nach Absetzen einer zunächst erfolgreichen Insektengift-SIT zu einem tatsächlichen Wiederaufleben der vorher unterdrückten allergischen Reaktionslage kommt und damit eine Feldstichexposition nach Therapieende Auskunft über die langfristige Wirkung einer Insektengift-SIT gibt. Damit kann aber nicht die Verlässlichkeit der Methode Stichprovokation untersucht werden. Um also die Verlässlichkeit einer vertragenen

Stichprovokation zu erfassen, musste dies an Patienten während fortgesetzter SIT untersucht werden.

Bei den wenigen veröffentlichten Daten zu wiederholten Stichen während fortgesetzter SIT handelt es sich nicht um systematische Untersuchungen mit der Frage nach der Verlässlichkeit vertragener Stichprovokationen. Vielmehr wurden wiederholte Stichereignisse im Rahmen der Studien eher zufällig miterfasst oder es handelte sich um Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen (Thurnheer 1983; Lantner 1989; Wyss 1993; Carballada 2010; Patella 2012). Patienten, die während der Erhaltungstherapie erneut gestochen wurden, wurden bis auf den Schweregrad der Reaktion kaum näher beschrieben. Ein Stichprovokationstest wurde vorher nicht durchgeführt worden. In einigen Fällen wurden ausschließlich Kinder untersucht (Valentine 1990; Graft 1987; Schuberth 1983).

5.1 Patienten

Von 598 Patienten, die zwischen 1999 und 2003 eine Stichprovokation erhalten haben, haben 585 (97,8 %) diese gut vertragen. Nur 2,2 % der Patienten erlitten erneut eine systemische anaphylaktische Reaktion. In der Literatur wird diese Zahl wesentlich höher angegeben. In einem kürzlich überarbeiteten Positionspapier zur Stichprovokation (Ruëff in Vorbereitung) wurden die Daten zur Rate weiter bei Stichprovokation während Insektengift-SIT systemisch reagierender Patienten aus allen relevanten publizierten Studien zusammengefasst. Für Bienengiftallergiker war das Risiko eines nicht ausreichenden Schutzes mit 18,0 % im Vergleich zu Wespengiftallergikern (4,3 %) deutlich höher. In Studien, in denen Daten von Bienen- und/ oder Wespengiftallergikern zusammengefasst waren, wurde die Häufigkeit für eine systemische Reaktion mit 9,3 % angegeben.

Das ausgezeichnete Ergebnis in dem untersuchten Kollektiv dürfte zum einen an einem mit 67,9 % hohen Anteil an Patienten liegen, die ausschließlich mit Wespengift behandelt wurden, zum anderen an einer möglicherweise sorgfältigeren Vorauswahl der Patienten, die sich für eine Stichprovokation eignen. So wurde streng darauf geachtet, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Provokation gesund waren und ggf. wurden für ein Therapieversagen Risiko-steigernde Medikamente vorher abgesetzt. Des Weiteren wurden Patienten mit

einem besonderen Risiko für Therapieversagen häufig bereits von Anfang an mit einer erhöhten Erhaltungsdosis therapiert, was zu einer besseren Schutzwirkung führt.

Zudem wurde bei der Beurteilung des Ausgangs der Stichprovokation versucht, subjektive Reaktionen (z.B. Panikattacken, psycho-vegetative Reaktionen) auch streng von tatsächlichen allergischen Reaktionen zu differenzieren. Bei Patienten ohne objektivierbare Reaktion wurde die Provokation im Allgemeinen als vertragen gewertet. Auch deshalb war die Rate an systemischen Stichreaktionen in dem untersuchten Kollektiv vergleichsweise niedrig.

Ungewöhnlich scheint in dem hier ausgewerteten Patientengut im Vergleich zu anderen Autoren die mit mehr als zwei Dritteln große Gruppe der Wespengiftallergiker. Auch in der Gruppe der Patienten, die Fragebogen-gestützt weiter ausgewertet werden konnten, war der Anteil an Patienten, die nur mit Wespengift behandelt wurden mit 67,4 % vergleichbar hoch und damit repräsentativ für die Gesamtgruppe. 16,4 % erhielten eine Hyposensibilisierung mit Bienengift und 16,2 % mit beiden Giften.

In vielen Studien wird der Anteil der Bienengiftallergiker meist deutlich höher als der der Wespengiftallergiker angegeben (Lang 2006; Müller U 1992; Haeberli 2003). In einer großen multizentrischen Studie lag der Anteil der Wespengiftallergiker hingegen bei 70 % (Ruëff 2009), wobei in diese Studie auch ein relativ hoher Anteil an Patienten der LMU München einging.

5.2 Häufigkeit von Feldstichen

In der vorgelegten Studie wurden nur 24,6 % der befragten Hymenopterengiftallergiker während der SIT noch einmal von einer Biene oder Wespe gestochen, davon die meisten - mehr als 65 % - auch nur einmal. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag nach Stichprovokation mit einer Biene bei 60 Monaten ($\sigma \pm 19,7$ Monate), nach Stichprovokation mit einer Wespe bei 57,6 Monaten ($\sigma \pm 18,4$ Monate).

Für Patienten mit einer Anaphylaxie auf Insektengift in der Vorgeschichte ist dies oft ein so beängstigendes Ereignis, dass häufig erhebliche Anstrengungen unternommen werden, um weitere Stiche zu vermeiden (Oude Elberink 2003). Jeder Patient erhält bei Erstvorstellung in der allergologischen Ambulanz der dermatologischen Klinik und Poliklinik der LMU

München ein Merkblatt zu Verhaltensweisen, durch die weitere Stiche möglichst vermieden werden sollen. Auch nach vertragener Stichprovokation erfolgt die Beratung der Patienten hinsichtlich der weiteren Vermeidung von Stichen, keinesfalls sollten diese mutwillig herbeigeführt werden. Wie sich an der geringen Quote an wiedergestochenen Patienten in einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich etwa fünf Jahren zeigt, haben die Patienten die Vorsichtsmaßnahmen ganz offensichtlich erfolgreich umgesetzt.

In der Literatur lagen die Häufigkeiten von Feldstichen weit darüber, mit 31,4 % erneut gestochenen Patienten während der Erhaltungstherapie bei Wyss et al. (Wyss 1993) bis 52,4 % bei Thurnheer et al. (Thurnheer 1983; Lantner 1989; Carballada 2010).

Die Wahrscheinlichkeit von Feldstichen ist dabei stark mit dem Beruf und den Freizeitaktivitäten assoziiert. So zeigte sich für Patienten, die im Freien arbeiten, eine halb so lange Latenzzeit bis zum nächsten Wespenstich im Vergleich zu Patienten mit Indoor-Berufen (von Moos 2013). Analog dazu verhält es sich mit Patienten, die als Imker tätig sind bzw. in der Nähe eines Bienenstocks wohnen, im Vergleich zu Patienten, bei denen dies nicht der Fall ist (von Moos 2013).

5.3 Einflussfaktoren auf die Feldstichreaktion

Da nur zwei Patienten bei Feldstich erneut allergisch reagierten, war aufgrund der kleinen Anzahl an Ereignissen eine statistische Analyse von Risikofaktoren nicht möglich. Um einen Eindruck über die Charakteristika der Patienten zu bekommen, bei denen sich eine Stichprovokation in Hinblick auf spätere Feldstichreaktionen nicht als verlässlich erwies, wurden auch außerhalb der Nachuntersuchung identifizierte Patienten mit neuerlichen Stichreaktionen näher betrachtet. Wenn nachfolgend über Besonderheiten dieser Patienten gesprochen wird, dann bezieht sich dies sowohl auf die beiden Patientinnen aus der Gruppe der nach vertragener Stichprovokation nachuntersuchten Patienten wie auch die anderweitig identifizierten Patienten mit systemischen Reaktionen auf Feldstiche trotz vorher vertragener Stichprovokation. Eine Übersicht über die Charakteristika dieser vier Patienten gibt Tabelle 12.

Patienten-Nr.	1	2	3	4
Geschlecht	weiblich	weiblich	männlich	männlich
Alter bei Feldstich während SIT	64	70	37	62
Angeschuldigtes Insekt	Wespe	Wespe	Biene	Unbekannt
Bienen- oder Wespengiftallergie	WG	WG	BG	WG
Schweregrad bei Feldstich	II	II	II	II
Atopie	ja	ja	ja	ja
Mastozytose	nein	nein	nein	nein
Schweregrad der ursprünglichen Reaktion vor Therapie	II	III	II	II
Dauermedikation	“Asthmaspray” (Handelsname nicht bekannt) Budesonid/ Formoterol inhalativ Simvastatin Benserazid/ Levodopa Candesartan/ HCT Clopidogrel Metformin	Verapamil HCT/ Triamteren Calcium Allopurinol Fexofenadin	Keine	Keine

Tabelle 12: Übersicht der Patienten mit objektivierbarer Reaktion auf Feldstich während Hyposensibilisierung

5.3.1 Geschlecht und Alter

Die Geschlechterverteilung der Gruppe, die den Fragebogen beantwortet hatte und somit weiter ausgewertet werden konnte, war annähernd gleich, mit einem etwas höheren

Frauenanteil (56,2 % in der gesamten Gruppe bzw. 56 % Frauen, die den Fragebogen beantwortet hatten), als es der ursprünglich in die Auswertung einbezogenen Gruppe entsprach. In dieser Beziehung ist die mit Fragebogen nachverfolgte Gruppe also repräsentativ für das Gesamtkollektiv.

Allerdings überwogen Männer (53,7 %) in der Gruppe der 108 Patienten, die während der Erhaltungstherapie einen Feldstich erlitten hatten. Männer scheinen also häufiger akzidentell gestochen zu werden. Das passt zur Beobachtung aus demographischen Studien in denen vorwiegend Männer an einer Hymenopterengiftallergie leiden, wahrscheinlich bedingt durch eine vermehrte Exposition und dadurch bedingt häufigere Sensibilisierung und allergische Reaktionslage (Lockey 1988).

Über eine weiterreichende Reaktion auf einen Feldstich berichteten in der eigenen Nachuntersuchung ausschließlich Frauen, wovon nur zwei von vier über eine Symptomatik berichteten, die anamnestische Anhaltspunkte für eine objektivierbare systemische anaphylaktische Reaktion bot. Zusätzlich wurden zwei männliche Patienten der allergologischen Ambulanz identifiziert, die eine objektivierbare Reaktion auf einen Feldstich erlitten.

In Hinblick auf die Hymenopterengiftallergie haben diverse Studien keine Bevorzugung eines Geschlechts gefunden; allerdings erwies sich männliches Geschlecht als Risikofaktor für schwerere anaphylaktische Reaktionen (Fernandez 2005; Kalyoncu 1997; Ruëff 2009). Aufgrund der kleinen Fallzahl von wiedergestochenen Patienten, darf der Befund, dass in unserem Kollektiv nur zwei Frauen erneut systemische Stichreaktionen auf einen Feldstich entwickelten, nicht überbewertet werden. Es könnte sich um einen Zufall handeln. Die Patienten, die außerhalb des nachuntersuchten Kollektivs im Laufe der Zeit trotz vertragener Stichprovokation mit neuerlichen Stichreaktionen auf Feldstiche auffällig wurden, belegen, dass solche Ereignisse nicht ausschließlich bei Frauen beobachtet werden.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag das mittlere Alter bei 49,2 Jahren ($\sigma \pm 16,4$ Jahre). In der Gruppe der Patienten, die einen Feldstich erlitten lag das Durchschnittsalter mit 52,2 Jahren ($\sigma \pm 15,2$ Jahre) etwas höher als in der Gruppe, die nicht wieder gestochen wurde. Dort lag das mittlere Alter bei 48,2 Jahren ($\sigma \pm 16,7$ Jahre). Mit 64 bzw. 70 Jahren befand sich das Alter der beiden Patientinnen, die wieder anaphylaktisch reagiert hatten, eher über

dem weiblichen Durchschnittsalter. Dieses lag bei den wiedergestochenen Frauen bei 56,9 Jahren ($\sigma \pm 11,5$ Jahre).

Man könnte vermuten, dass ältere Patienten – möglicherweise, weil sie nicht mehr berufstätig sind - mehr Zeit im Freien verbringen können und dadurch häufiger gestochen werden.

Wenn auch nicht statistisch signifikant, so scheint höheres Alter in der eigenen Nachuntersuchung ein möglicher Risikofaktor für erneute systemische anaphylaktische Reaktionen trotz zuvor vertragener Stichprovokation zu sein. Die Fallzahl der Patienten, die während der Erhaltungstherapie erneut gestochen wurden und reagiert haben, ist allerdings zu klein, um eine Aussage in Hinblick auf die Rolle des höheren Lebensalters als Risikofaktor für die Fragestellung dieser Arbeit zu erlauben. Eingeschränkt wird dies durch die Beobachtung, dass einer der beiden Patienten der allergologischen Ambulanz mit neuerlicher Stichreaktion zum Zeitpunkt der Reaktion auf den Feldstich deutlich jünger war.

Zumindest für den Ausgang von Feldstichen nach Beendigung der SIT konnten mehrere Autoren keinen Anhalt für einen Zusammenhang von Lebensalter und Wiederaufleben der allergischen Reaktionslage nach Therapieende finden (Lerch 1998; Müller U 1992; Van Halteren HK, 1997). Mittlerweile wurden einige Daten veröffentlicht, die ein hohes Alter als Risikofaktor für schwerere anaphylaktische Reaktionen zeigen (Worm 2012; Ruëff 2009; Brown 2004). Auch die Mortalität nach Stichreaktionen ist im Alter erhöht (Müller UR 1990).

Letztlich sagt dies aber nichts für die aktuelle Fragestellung aus, da derselbe Confounder bei multivarianten Analysen einen anderen Effekt haben kann. So ist ein höheres Lebensalter weder ein Risikofaktor für schwere Nebenwirkungen (Ruëff, Przybilla 2010), noch für eine schlechtere Wirksamkeit der Insektengift-spezifischen Immuntherapie (Ruëff 2014).

5.3.2 Insektengift

In der eigenen Nachuntersuchung waren beide Patientinnen, die anamnestisch eine systemische Reaktion auf den Feldstich zeigten, allergisch auf Wespengift. Eine Wespe war auch in beiden Fällen das die Reaktion auslösende Insekt. Rechnet man die beiden Patienten außerhalb der Nachuntersuchung mit ein, waren Patienten mit Wespengiftallergie

vorherrschend, wobei dies auch für das Gesamtkollektiv galt, das die übliche Zusammensetzung insektengiftallergischer Patienten der allergologischen Ambulanz der LMU widerspiegelt.

Auch scheinen sich entsprechend Wespenstiche bei den befragten Patienten häufiger zu ereignen als Bienenstiche: so wurden insgesamt 71,3 % der Patienten mindestens einmal sicher von einer Wespe gestochen, während nur 24,1 % der Patienten mindestens einmal von einer Biene gestochen wurden. Die Gesamtzahl der Wespenstiche im untersuchten Kollektiv liegt somit weitaus höher.

Bisher ging man davon aus, dass eher Bienengiftallergiker in verschiedenen Aspekten der Behandlung mit Komplikationen rechnen müssen: Während der Erhaltungstherapie kommt es häufiger zu Nebenwirkungen als bei Wespengift-SIT (Müller U 1992; Patella 2012; Ruëff, Przybilla 2010). Auch die Wahrscheinlichkeit bei bekannter Hymenopterengiftallergie erneut eine Reaktion auf einen Stich durch das angeschuldigte Insekt zu entwickeln, zeigte sich sowohl bei Stichprovokationen ungeschützter Patienten ohne SIT als auch bei geschützten Patienten während SIT für die Biene deutlich höher (Blaauw 1985; van der Linden 1994; Müller U 1992; Ruëff 1996; Ruëff 2013; Ruëff 2014; Ruëff in Vorbereitung).

Zur Reaktionslage nach Ende der Immuntherapie existieren nur spärliche und widersprüchliche Daten. Für Patienten mit Wespengiftallergie wird die Wahrscheinlichkeit nach Ende der Behandlung systemisch auf eine Stichprovokation zu reagieren mit Häufigkeiten von 0 – 8 % angegeben (Golden 1989; Keating 1991; Van Halteren 1997; Eržen 2012). Bei Patienten mit Bienengiftallergie scheint es insgesamt häufiger zu systemischen Reaktionen auf eine Stichprovokation nach abgeschlossener SIT zu kommen, die Häufigkeiten werden mit 0 – 23,8 % angegeben (Golden 1989; Keating 1991; Müller U 1991; Kucera 2010; Eržen 2012).

Dass in dieser Arbeit mehr Wespengift-allergische Patienten von neuerlichen Stichreaktionen betroffen waren, gibt allerdings doch Anlass zu einigen Überlegungen: in hiesigen Breitengraden sind verschiedene Wespenarten heimisch. Aufgrund der Art und Weise des Bezugs ihrer Nahrungsquellen sind hierzulande vor allem die Kurzkopfwespen *Vespa vulgaris* und *Vespa germanica* häufige Verursacher von Stichen. Langkopfwespen (*Dolichovespula spp.*) sind demgegenüber friedfertiger und stechen üblicherweise seltener (Mauss 2008). Weiter gibt es Papierwespen (*Polistes*), die sich mit der globalen Erwärmung

von Süd nach Nord ausbreiten, bislang aber noch nicht weit verbreitet sind. Die Insekten selbst sind nur von Fachleuten auseinanderzuhalten; Patienten können von einem Feldstich zwar zutreffend berichten, dass sie von einer Wespe gestochen wurden, sind aber nicht in der Lage die Subspecies auseinanderzuhalten.

Das Gift der verschiedenen Wespen *Vespula*, *Dolichovespula* und *Polistes* weist zwar eine gewisse Kreuzreaktivität (King 1985; King 1996) auf; grundsätzlich darf man aber nicht davon ausgehen, dass man einen Patienten mit *Dolichovespula*-Allergie durch den Standardtherapieextrakt, der Gift verschiedener *Vespula*-Arten enthält, auch sicher vor systemischen Stichreaktionen durch *Dolichovespula* schützt. Die Sequenzhomologie zwischen den Hauptallergenen der beiden Gifte beträgt bei den Hauptallergenen Phospholipase A1 und Antigen 5 nur 64 - 67 % (Hemmer 2014). Dies bedeutet, dass eine eventuelle Feldstichreaktion auf *Dolichovespula* bei einem Patienten, der gegen *Dolichovespula* allergisch ist und nach einer vertragenen Stichprovokation mit *Vespula* spp. nicht und nach *Dolichovespula*-Stich wieder allergisch reagiert, nicht die Unzuverlässigkeit der Methode Stichprovokation, sondern die Unzuverlässigkeit einer Therapie mit dem nicht exakt das individuelle Allergenprofil des Patienten abdeckenden Behandlungsextrakt anzeigt.

Bei den beiden Patientinnen der konsekutiven Kohorte gibt es keinerlei Möglichkeiten, eine evtl. bestehende *Dolichovespula*-Allergie abzuklären. Bei den beiden beschriebenen Patienten außerhalb des Kollektivs leidet Patient 4 ebenfalls an einer Wespengiftallergie. Aufgrund der anaphylaktischen Reaktion auf einen Feldstich durch eine Wespe nach vertragener Wespenstichprovokation wurde die in vitro-Testung erweitert. Der Patient zeigte spezifische IgE-Antikörper in CAP-Klasse 3 gegen Wespe (inklusive Ves v5), *Dolichovespula maculata* und Hornisse (*Vespa crabro*). Letztlich konnte die Frage, ob der Patient an einer echten Mehrfachsensibilisierung litt, nicht abschließend geklärt werden.

Auffällig ist bei unserem Patientengut die hohe „Trefferquote“: die meisten Patienten erlitten nach eigener Angabe einen Feldstich durch das krankheitsursächliche oder ein unbekanntes Insekt. Lediglich zwei der 108 wiedergestochenen Patienten (1,9 %) gaben an, durch ein anderes Insekt gestochen worden zu sein. Hier zeigt sich eine mögliche Fehlerquelle dieser Arbeit. Viele Patienten können das stechende Insekt nicht sicher identifizieren und es ist anzunehmen, dass diese dann eher dazu neigen, ihr

bekanntermaßen allergieauslösendes Insekt in die Stichsituation zu projizieren. Letztlich wäre eine entomologische Untersuchung nötig, um die stechenden Insekten sicher zu identifizieren. Dazu müsste man die Patienten auffordern, das stechende Insekt einzufangen und zur Untersuchung mitzubringen.

5.3.3 Atopie

In der hier vorgenommenen Untersuchung zeigte sich mit 45,3 % in der Gesamtgruppe bzw. 45,8 % im Kollektiv mit erfolgreichem Fragebogenrücklauf ein hoher Anteil an Atopikern. Allerdings wurde das Vorhandensein einer Atopie in dieser Studie im Vergleich zu Fragebogen-gestützten epidemiologischen Studien genauer untersucht. So wurde eine Atopie nicht nur bei einer anamnestisch angegebenen Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis angenommen, sondern auch bei einer positiven Reaktion in der durchgeführten Routine-Pricktestung mit verbreiteten Aeroallergenen.

Beide Patientinnen, die eine systemische Reaktion zeigten, litten an Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, eine davon an Asthma bronchiale. Auch die beiden Patienten außerhalb des eigentlich in die Nachuntersuchung eingeschlossenen Kollektivs litten an einer Rhinoconjunctivitis allergica.

Mehrere Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen einer atopischen Diathese der Patienten und dem Schweregrad der Reaktion auf einen Feldstich nach SIT (Lerch E, 1998; Müller U 1991) bzw. der Häufigkeit schwerer Reaktionen auf einen Feldstich ohne SIT (Przybilla 1991; Birnbaum 1994). Auch ein Zusammenhang zwischen der Reaktivität auf InsektenGift im Hauttest und im RAST und einer atopischen Diathese konnte nicht gefunden werden (Przybilla 1991). Andere Autoren fanden jedoch speziell für Astmatiker eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für schwere Reaktionen - vornehmlich mit Beteiligung des Respirationstraktes - im Vergleich zu Atopikern ohne Asthma und der Normalbevölkerung (Settipane 1978; Settipane 1980; Pumphrey 2000; Gonzalez-Perez 2010).

5.3.4 Schweregrad der vorangegangenen Reaktionen

Beide Patientinnen, die auf einen Feldstich während der Erhaltungstherapie reagiert haben, zeigten eine systemische Reaktion vom Schweregrad II. Der ursprüngliche Schweregrad war

in einem Fall Grad III, im anderen Fall Grad II. Die Patienten 3 und 4 erlitten in der Vorgeschichte ebenfalls beide eine Reaktion vom Schweregrad II. Aufgrund der geringen Fallzahl kann man hieraus keine Aussage machen, inwieweit der frühere Schweregrad von Stichreaktionen das Risiko erhöht, dass es trotz zunächst vertragener Stichprovokation und fortgesetzter SIT zu neuerlichen Stichreaktionen kommt.

Ob ein ursprünglich hoher Schweregrad der allergischen Reaktion einen Risikofaktor für eine neuerliche Systemreaktion auf einen nach abgeschlossener SIT erfolgten Feldstich darstellt, wird kontrovers diskutiert. Viele Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen der Reaktion auf einen Feldstich vor bzw. auf einen Feldstich oder eine Stichprovokation nach abgeschlossener SIT finden (Lerch 1998; Müller U 1991; Van Halteren 1997). Im Gegensatz dazu berichten andere Arbeiten, dass schwere systemische Reaktionen vor einer SIT ein erhöhtes Risiko im Hinblick auf weitere systemische Reaktionen nach abgeschlossener SIT bergen (Keating 1991; Reisman 1992). Beschrieben wurde auch, dass schwere systemische Reaktionen vor Beginn der SIT ein höheres Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen nach abgeschlossener SIT bergen, ohne jedoch die Häufigkeit deren Auftretens zu erhöhen (Golden 1998).

Daneben untersuchten mehrere Autoren auch Risikofaktoren für eine schwere Reaktion auf Feldstiche generell. Hier zeigte sich, dass bei nicht hyposensibilisierten Patienten vorhergehende anaphylaktische Reaktionen auf einen Feldstich das Risiko, beim nächsten Stich eine schwere anaphylaktische Reaktion zu erleiden, deutlich erhöhen (Ruëff 2009; Lockey 1988). Man vermutet, dass es sich um eine Art Booster-Effekt handelt, der durch die aufeinanderfolgenden Stiche aufgebaut wird (Ruëff 1996). Für die Wirksamkeit der SIT mit Hymenopterengift scheint der Schweregrad der früheren Stichreaktionen aber keine Rolle zu spielen (Ruëff 2013; Ruëff 2014).

Auffällig war noch ein anderer Gesichtspunkt: überraschenderweise war der Anteil der Patienten, die ursprünglich eine Reaktion vom Schweregrad III erlitten haben unter denen, die erneut gestochen wurden mit 33,3 % höher als im Gesamtkollektiv (20,3 %). So scheinen diese Patienten trotz der schweren Reaktion in der Vorgeschichte keine wirksamen Maßnahmen zur Stichprophylaxe zu ergreifen.

5.3.5 Komorbidität und Medikamente

Bei beiden Patientinnen, die eine systemische Reaktion auf einen Feldstich zeigten, lagen nicht nur eine höheres Alter, sondern auch multiple Vorerkrankungen vor, wie arterielle Hypertonie, COPD, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Asthma bronchiale. Die beiden Patienten außerhalb des Kollektivs hatten weder Medikamente eingenommen, noch waren außer einer Rhinoconjunctivitis allergica relevante Vorerkrankungen bekannt.

Von den 108 Patienten, die erneut gestochen wurden, hatten die 74 Patienten ohne Dauermedikation (68,5 %) keine systemische Reaktion auf einen neuerlichen Feldstich gezeigt. Von 28 der 108 Patienten (25,9 %), die zum Zeitpunkt des Feldstichs sicher Medikamente eingenommen haben, erlitten zwei (7,1 %) Patientinnen systemische anaphylaktische Reaktionen. Medikamente könnten hier ein Risikofaktor für das Auftreten systemischer anaphylaktischer Reaktionen unter Erhaltungstherapie zu sein, obwohl keine der beiden Patientinnen β -Blocker, ACE-Hemmer oder ASS einnahm, die in dieser Hinsicht als besonderes Risiko gelten.

Lange galten β -Blocker (Toogood 1988; Jacobs 1981; Lantner 1989) und ACE-Hemmer (Brown 2001; Tunon-de-Lara 1992) als Risikofaktoren für schwere anaphylaktische Reaktionen. Für Feldstiche konnte ein häufigeres Auftreten schwerer Reaktionen (Grad III und IV) bei Patienten unter Therapie mit ACE-Hemmern - unabhängig vom Alter - beobachtet werden. In dieser großen Multicenter Studie mit 962 Patienten zeigten sich hingegen Therapien mit β -Blockern und anderen antihypertensiven Medikamenten nicht als unabhängige Risikofaktoren (Ruëff 2009). Daher geht man davon aus, dass auch arterielle Hypertonie allein ebenfalls keinen Risikofaktor darstellt.

In einer anderen Studie zu anaphylaktischen Reaktionen zeigten sich weder eine Therapie mit ACE-Hemmer noch mit β -Blockern, noch kardiovaskuläre und respiratorische Begleiterkrankungen als unabhängige Risikofaktoren für schwere Reaktionen bei Patienten mit verschiedenen Anaphylaxie-Auslösern (Brown 2004). Auch unter den 2012 Patienten (Erwachsene und Kinder) mit Anaphylaxie auf unterschiedliche Auslöser konnten in einer Auswertung der Daten des Anaphylaxieregisters kardiovaskuläre Begleiterkrankungen oder ACE-Hemmer nicht als Risikofaktor für die Entwicklung besonders schwerer anaphylaktischer Symptome nachgewiesen werden (Worm 2012). Einschränkend ist bei den Daten des Anaphylaxieregisters zu sagen, dass nur systemische Reaktionen mindestens vom

Schweregrad II nach Ring und Messmer aufgenommen werden, so dass eine Risikofaktorenanalyse besonders schwerer Reaktionen erschwert ist.

Für Insektengiftallergiker haben sich ACE-Hemmer in verschiedenen Aspekten als Risikofaktoren erwiesen, sowohl was den Schweregrad der Stichreaktion anbetrifft (Ruëff 2009) wie auch für ein Therapieversagen bei SIT mit Insektengift (Ruëff 2014). In univarianten Analysen ließ sich dies nicht reproduzieren (Stoevesandt 2012; Stoevesandt 2014). Mittlerweile gibt es allerdings auch Hinweise im Tiermodell, dass ACE-Hemmer eine anaphylaktische Reaktion fördern (Nassiri 2015). Ebenso wurden in dieser Studie auch beim Menschen begünstigende Effekte einer gleichzeitigen Einnahme von ACE-Hemmern auf die Schwere der anaphylaktischen Reaktion beschrieben; vermutet wird, dass ACE-Hemmer die Schwelle der Mastzellaktivierung herabsetzen können (Nassiri 2015) und so eine Anaphylaxie mit verschlimmern können. Da ACE-Hemmer auch die Kininase hemmen, könnte der Abbau von bei Anaphylaxie freigesetzten Kininen blockiert werden, was sowohl das Auftreten als auch die Schwere einer anaphylaktischen Reaktion begünstigen könnte.

5.3.6 Verträglichkeit der ambulanten Erhaltungstherapie

Die SIT wurde von den meisten Patienten ohne Probleme vertragen. Von den 108 Patienten, die erneut gestochen wurden, hatten 100 (92,6 %) die Hymenopterengift-SIT ohne objektivierbare Reaktion toleriert. Insgesamt waren bei 42 Therapien mit Bienengift vier (9,5 %) und bei 90 Therapien mit Wespengift ebenfalls vier (4,4 %) objektivierbare Reaktionen aufgetreten.

Auch in der Literatur werden wesentlich häufiger objektivierbare systemische Reaktionen auf die SIT mit Bienengift angegeben (Patella 2012; Carballada 2010), etwa 21 % auf Biene vs. 4 % auf Wespe in der Studie von Müller et al. (Müller U 1992).

Von den 104 Patienten, die den Feldstich durch das vermutlich krankheitsverursachende Insekt toleriert hatten, kam es während der SIT bei 7 Patienten (6,7 %) zu anaphylaktischen Reaktionen. Sechs dieser sieben Patienten (85,7 %) zeigten während der SIT lediglich Reaktionen vom Schweregrad I, einer (14,3 %) hatte eine Reaktion vom Schweregrad II. Im Vergleich dazu, erlitt eine der beiden Patientinnen, die anaphylaktisch auf den Feldstich reagiert haben, bereits während der SIT eine anaphylaktische Reaktion vom Schweregrad I-

II. Auch einer der beiden Patienten außerhalb des Kollektivs (Patient 3) reagierte auf eine reguläre Injektion der Erhaltungstherapie mit Konjunktivitis und Unwohlsein, dies allerdings erst nach der vertragenen Stichprovokation.

Dass eine schlechte Verträglichkeit der SIT das Risiko für neuerliche Stichreaktionen trotz zunächst vertragener Stichprovokation erhöht, kann aufgrund der geringen Fallzahl allerdings nicht konstatiert werden. Umgekehrt hatte sich bei der nachuntersuchten Kohorte und bis auf eine unten besprochene Ausnahme kein Hinweis dafür gezeigt, dass eine Stichprovokation zu einer Boosterung der Reaktionslage mit anschließend schlechter Verträglichkeit der SIT führt.

5.3.7 Parameter der Insektengiftsensibilisierung: Insektengift-spezifische IgE-Antikörper und Hauttestreakтивität

Optimal für die vorliegende Fragestellung wäre es, Sensibilisierungsparameter zum Zeitpunkt des neuerlichen Feldstiches zur Verfügung zu haben. Da der Feldstich zufällig erfolgte, ist dies naturgemäß nicht möglich. Daher wurden die Befunde vor und während Therapie begutachtet.

Beide Patientinnen, die anaphylaktisch auf den Feldstich reagierten, hatten vor Beginn der Therapie hochtitrig spezifische IgE-Antikörper auf Wespengift, einmal in CAP-Klasse 4 bzw. einmal in CAP-Klasse 5. Im Verlauf der SIT mit Hymenopterengift zeigten beide Patientinnen einen Abfall der spezifischen IgE-Antikörper auf Wespengift. Auch der Patient mit Wespengiftallergie außerhalb des nachuntersuchten Kollektivs zeigte zu Beginn Wespengiftspezifische IgE-Antikörper in CAP-Klasse 4, welche im Verlauf leicht abfielen. Im Vergleich dazu zeigten sich bei den übrigen Patienten mit ausschließlicher Wespengiftallergie nur bei 22,2 % der Patienten spezifische IgE-Antikörper gegen Wespengift in ähnlich hoher Konzentration (CAP-Klasse ≥ 4). Patient 3 (Bienengiftallergie) zeigte lediglich spezifische IgE-Antikörper auf Bienengift in CAP-Klasse 2 vor Therapie.

Möglicherweise ist eine hohe Konzentration spezifischer IgE-Antikörper vor Beginn der Therapie - zumindest für Wespenstiche - ein Risikofaktor für ein Wiedereintreten einer allergischen Reaktionslage trotz zuvor vertragener Stichprovokation.

In der Hauttestung mit Wespen- und Bienengift zeigten die Patienten bei Erstdiagnostik keine erhöhte Reaktivität auf das jeweils angeschuldigte Insekt im Vergleich zu den übrigen Patienten.

In vielen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der späteren klinischen Reaktion auf einen Bienen- oder Wespenstich und dem Sensibilisierungsgrad nachgewiesen werden (Reisman 1981; Reisman 1985; Keating 1991; van der Linden 1994). Nach einem Stich durch eine Biene oder Wespe kommt zu einem Anstieg der IgE-Titer und der Hauttestreakтивität gegen das jeweilige Gift, so dass ein nach dem Stichereignis durchgeföhrter Test nicht notwendigerweise den Zustand der InsektenGiftsensibilisierung anzeigen, der vor der Stichreaktion vorhanden war (Heinig 1988; Rieger-Ziegler 1999).

Für Patienten mit hoher IgE-Konzentration gegen das betreffende InsektenGift vor wie auch nach SIT wurde ein höheres Risiko für anaphylaktische Stichreaktionen nach Ende der SIT beschrieben (Van Halteren 1997). In der gleichen Studie zeigten sich bei Patienten ohne nachweisbare Sensibilisierung nach der SIT keine systemischen Reaktionen mehr.

Üblicherweise kommt es während der SIT zu einem Abfall der spezifischen IgE-Titer gegen das zur Therapie verwendete Allergen (Van Halteren 1997; Carballada 2010) und einer Abnahme der Reaktivität im Hauttest. Auch nach Ende der SIT fallen die IgE-Titer für die Hauptallergene noch weiter ab, ebenso die Hauttestreakтивität (Carballada 2010).

Ein hoher Sensibilisierungsgrad vor Beginn der SIT scheint also kein Risikofaktor in Hinblick auf den Ausgang späterer Stichereignisse darzustellen, im Gegensatz zu hohen spezifischen IgE-Titern nach Ende der Hypo-sensibilisierung.

5.3.8 Erhöhte basale Serumkonzentration der Mastzelltryptase, Mastozytose

Eine erhöhte Konzentration der basalen Mastzelltryptase bzw. eine Mastozytose lag bei keiner der beiden Patientinnen vor, die eine systemische Reaktion auf den Feldstich zeigten; ebenso wenig bei den beiden Patienten außerhalb der Studie.

Neun der 104 Patienten (8,7 %), die einen neuerlichen Stich während fortgesetzter SIT vertrugen, litten an einer kutanen oder systemischen Mastozytose. Bei 11 Patienten (10,6 %) lagen erhöhte Werte der basalen Mastzelltryptase vor. Somit erwiesen sich in dieser Nachuntersuchung auch Patienten mit Mastozytose als verlässlich durch die SIT gegen

systemische Stichreaktionen geschützt. Eine erhöhte Mastzelltryptase bzw. eine Mastozytose als Risikofaktor für systemische Reaktionen auf einen Feldstich konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Eine Patienten (Patientin 5) mit systemischer Mastozytose, für die streng genommen nicht die Einschlusskriterien für diese Untersuchung galten, wurde dennoch in der Fallserie näher darstellt. Sie hatte nach vertragener Bienenstichprovokation wiederholt systemische anaphylaktische Reaktionen auf die zuvor vertragene SIT mit Bienengift entwickelt. Sie wurde zwar während der schlecht vertragenen Erhaltungstherapie nicht erneut gestochen, in dieser Konstellation ist aber mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass sie auch einen Feldstich durch eine Biene nicht vertragen hätte. Somit zeigt sich, dass es in einzelnen Fällen durch eine Stichprovokation zu einer Boosterung der allergischen Reaktionslage kommen kann. Es ist auffällig, dass dies bei Behandlung mit Bienengift und bei einer Patientin mit Mastozytose auftrat. Da es sich nur um einen Fall gehandelt hatte, ist kein Rückschluss möglich, dass bei Bienengiftallergie und/oder Mastozytose ein erhöhtes Risiko für das Wiederaufleben einer allergischen Reaktionslage nach vertragener Stichprovokation besteht.

5.4 Ausblick

Letztlich zeigt sich sowohl im untersuchten Kollektiv als auch bei den zusätzlich ausgewerteten Fragebögen und im klinischen Alltag eine sehr geringe Zahl von objektivierbaren Reaktionen auf Feldstiche nach vertragener Stichprovokation während der Erhaltungsphase der SIT. Tendenziell scheinen systemische Stichreaktionen in dieser Konstellation eher mild zu verlaufen. In unserer Studie haben von den 106 Patienten, die vermutlich erneut durch das krankheitsursächliche Insekt gestochen wurden, nur 2 (1,9 %) mit objektivierbaren Symptomen auf einen Feldstich reagiert. 22 der 104 Patienten (21,2 %), die nicht allergisch reagiert haben, haben beim Feldstich vorsorglich Teile des medikamentösen Notfallsets (Antihistaminika und/ oder Kortikosteroide) angewendet, was möglicherweise auch allergische Reaktionen unterdrückt haben könnte. Damit kann eine gute Reproduzierbarkeit der stationären Stichprovokation in Hinblick auf weitere Feldstiche unter Alltagsbedingungen - wozu auch die vorsorgliche Anwendung eines Notfallsets gehört - angenommen werden.

Dieses Wissen ermöglicht es auch den betroffenen Patienten nach stationär vertragener Stichprovokation ein gesteigertes Sicherheitsgefühl zu vermitteln. Bereits gezeigt werden konnte, dass allein die Durchführung einer SIT bei Patienten mit Hymenopterengiftallergie die Lebensqualität signifikant verbessert (Oude Elberink 2002; Oude Elberink 2003). Analog dazu kann auch durch eine vertragene Stichprovokation mit lebendem Insekt, speziell in dem Wissen, dass diese im Feld eine sehr gute Reproduzierbarkeit zeigt, die Lebensqualität gesteigert werden (Fischer 2013).

6 Zusammenfassung

In Zentraleuropa sind Bienen- und Wespenstiche bei Erwachsenen häufigster Auslöser schwerer Anaphylaxien. Mit der Einführung der spezifischen Immuntherapie (SIT) mit Bienen- und Wespengiftextrakten gegen Ende der 70er Jahre konnte erstmals eine kausale Behandlung etabliert werden. Um den Therapieerfolg zu überprüfen, wird nach 6 – 12 Monaten eine Stichprovokation mit einem lebenden Insekt durchgeführt. Wird diese reaktionslos toleriert, kann ein ausreichender Schutz durch die laufende SIT angenommen werden. Insgesamt wird diese für insgesamt 3 – 5 Jahre durchgeführt, bei Vorliegen definierter Risikofaktoren auch lebenslang.

Bisher wurden keine formalen Untersuchungen dazu veröffentlicht, ob die reaktionslos vertragene stationäre Stichprovokation mit dem krankheitsursächlichen Insekt durch akzidentelle Stiche unter Alltagsbedingungen reproduzierbar ist, d.h. wie sicher Patienten mit vertragener Stichprovokation in Hinblick auf folgende Feldstiche während fortgesetzter SIT geschützt sind. Dies musste während laufender SIT untersucht werden, da es nach Ende der Behandlung zu einem Wiederaufleben der allergischen Reaktionslage kommen kann und ein nach Ende der SIT vertragener Feldstich nicht die Verlässlichkeit der Stichprovokation widerspiegelt.

Es wurde eine retrospektive, konsekutive Fragebogen-unterstützte Untersuchung aller Patienten durchgeführt, die an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München zwischen den Jahren 1999 und 2003 eine Stichprovokation mit lebender Biene oder Wespe erhalten und vertragen haben. Von den 585 Patienten konnten von 439 Patienten (75,0 %) vollständige Daten mittels Fragebogen, Studium der Krankenakten und persönlicher Befragung erhoben werden. Davon gaben 106 Patienten (24,1 %) an, noch während laufender SIT mindestens einmal erneut einen Feldstich durch das vermutlich krankheitsursächliche Insekt erlitten zu haben. Insgesamt wurden 99 Stiche durch eine Wespe, 35 durch eine Biene und 20 durch ein unklares Insekt (Biene oder Wespe) dokumentiert.

Von 106 Patienten mit neuerlichen Feldstichen konnten 2 Patienten (1,9 %) identifiziert werden, bei denen erneut eine objektivierbare systemische allergische Reaktion auf den Stich auftrat. Bei den 104 Patienten mit vertragenem Feldstich wurde in 22 Fällen (21,2 %) die vorsorgliche Anwendung eines Notfallsets berichtet. In beiden Fällen von

objektivierbarer Reaktion auf den Feldstich handelte es sich um Wespengift-allergische Frauen, die auf einen Feldstich durch eine Wespe reagiert haben. Mit 64 bzw. 70 Jahren zum Zeitpunkt der Reaktion auf den Feldstich waren sie älter als die übrigen weiblichen Patienten mit vertraginem Feldstich und einem Durchschnittsalter von 56,9 Jahren ($\sigma \pm 11,5$ Jahre). In beiden Fällen lagen eine atopische Diathese und eine Dauermedikation bei diversen Komorbiditäten vor. ACE-Hemmer, β -Blocker oder ASS wurden dabei nicht eingenommen. Eine Mastozytose bzw. Erhöhung der Mastzelltryptase lag nicht vor.

Zusätzlich zu den beiden genannten konnten noch zwei weitere Patienten der allergologischen Ambulanz der LMU München identifiziert werden, die ebenfalls nach vertragener Stichprovokation außerhalb des definierten Zeitraums von 1999 - 2003 mit systemischen allergischen Reaktionen auf neuerliche Stichereignisse reagiert haben. Beide waren männlich; in einem Fall handelte es sich um einen 37-jährigen Imker der unter SIT mit 200 µg Bienengift eine erneute systemische Reaktion auf einen Feldstich durch eine Biene zeigte. Im anderen Fall war der Patient allergisch auf Wespengift und erlitt mit 62 Jahren eine neuerliche Stichreaktion auf ein unbekanntes Insekt bei Monosensibilisierung auf Wespe. Bei beiden Patienten bestanden sonst keine bei Insektenallergie als potentielle Risikofaktoren vermutete oder bekannte Confounder.

Daneben wurde außerhalb der gewählten Einschlusskriterien eine Patientin mit Mastozytose und Bienengiftallergie identifiziert, bei der es nach vertragener Stichprovokation zu wiederholten anaphylaktischen Reaktionen auf die zuvor vertragene SIT gekommen war.

Die Fallzahl der Patienten, die nach vertragener Stichprovokation erneut eine systemische allergische Reaktion erlitten haben, ist zu gering für eine statistische Analyse von Risikofaktoren. Im untersuchten Patientenkollektiv waren weibliches Geschlecht, hohes Alter, Dauermedikation, atopische Diathese und ein hoher Sensibilisierungsgrad auf das krankheitsursächliche Insekt vor Beginn der SIT mit einer Reaktion auf einen späteren Feldstich assoziiert.

Insgesamt erwies sich eine vertragene Stichprovokation während fortgesetzter SIT als prognostisch sehr zuverlässig in Hinblick auf den Ausgang späterer Feldstiche unter Alltagsbedingungen und sicher in Hinblick auf eine mögliche Boosterung der allergischen Reaktionslage.

7 Literaturverzeichnis

- Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R (2001) Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. Allergy 56(6):478-90.
- Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F (2002) Epidemiology of Hymenoptera allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2(4):341-6.
- Biedermann T (2012) IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktion (Typ I nach Coombs und Gell). In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T (Hrsg). Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. Bd. 1, S. 413.
- Bilò BM, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity (2005) Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 60(11):1339-49.
- Bilò BM, Bonifazi F (2008) Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 8(4):330-7.
- Birnbaum J, Vervloet D, Charpin D (1994) Atopy and systemic reactions to hymenoptera stings. Allergy Proc 15(2):49-52.
- Blaauw PJ, Smithuis LO (1985) The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. J Allergy Clin Immunol 75(5):556-62.
- Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, Castellani L, Bonetto C, Frattini F, Dama A, Martinelli G, Chilosì M, Senna G, Pizzolo G, Zanotti R (2009) Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. J Allergy Clin Immunol 123(3):680-6.
- Bonifazi F, Jutel M, Bilò BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity (2005) Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Allergy 60(12):1459-70.
- Bousquet J, Ménardo JL, Velasquez G, Michel FB (1988) Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. Ann Allergy 61(1):63-8.

Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N, Grosber M, Jakob T, Klimek L, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Przybilla B, Rietschel E, Ruëff F, Schnadt S, Szczepanski R, Worm M, Kupfer J, Gieler U, Ring J; working group on anaphylaxis training and education (AGATE) (2014) Effects of structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy* 70(2):227-35.

Brown SG, Wu QX, Kelsall GR, Heddle RJ, Baldo BA (2001) Fatal anaphylaxis following jack jumper ant sting in southern Tasmania. *Med J Aust* 175(11-12):644-7.

Brown SG (2004) Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 114(2):371-6.

Carballada F, Boquete M, Núñez R, Lombardero M, de la Torre F (2010) Follow-up of venom immunotherapy (VIT) based on conventional techniques and monitoring of immunoglobulin E to individual venom allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20(6):506-13.

Cetinkaya F, Incioglu A, Birinci S, Karaman BE, Dokucu AI, Sheikh A (2013) Hospital admissions for anaphylaxis in Istanbul, Turkey. *Allergy* 68(1):128-30.

Chinery M (1984) A field guide to the insects of Britain and Northern Europe. William Collins Sons & Co. Ltd., London, UK.

de la Torre-Morin F, Garcia-Robaina JC, Vázquez-Moncholí C, Fierro J, Bonnet-Moreno C (1995) Epidemiology of allergic reactions in beekeepers: a lower prevalence in subjects with more than 5 years exposure. *Allergol Immunopathol (Madr)* 23(3):127-132.

Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J (2012) Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 130(1):155-61.

Eržen R, Košník M, Silar M, Korošec P (2012) Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy* 67(6):822-30.

Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M (2005) Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 35(2):179-85.

Ferreira Junior RS, Sciani JM, Marques-Porto R, Junior AL, Orsi Rde O, Barraviera B, Pimenta DC (2010) Africanized honey bee (*Apis mellifera*) venom profiling: Seasonal variation of mellitin and phospholipase A(2) levels. *Toxicon* 56(3):355-62.

Fischer J, Teufel M, Feidt A, Giel KE, Zipfel S, Biedermann T (2013) Tolerated wasp sting challenge improves health-related quality of life in patients allergic to wasp venom. *J Allergy Clin Immunol* 132(2):489-90.

Goldberg A, Confino-Cohen R (1997) Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 100(2):182-4.

Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM (1981) Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 67(5):370-4.

Golden DB, Addison BI, Gadde J, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM (1989) Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 84(2):162-7.

Golden DB (1997) Practical considerations in venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 18(2):79-83.

Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM (1998) Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 101(3):298-305.

Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM (2001) Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 107(5):897-901.

González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LA (2010) Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 125(5):1098-1104.

Gould HJ, Sutton BJ (2008) IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 8(3):205-17.

Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, Valentine MD (1987) Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol* 80(2):162-9.

Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U (2003) Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 33(9):1216-20.

Haugard L, Nørregaard OF, Dahl R (1991) In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 87(3):699-702.

Heinig JH, Engel T, Weeke ER (1988) Allergy to venom from bee or wasp: the relation between clinical and immunological reactions to insect stings. *Clin Allergy* 18(1):71-8.

Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wöhrl S, Götz 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. *Allergy Clin Immunol* 108(6):1045-52.

Hemmer W (2014) Kreuzreaktionen zwischen den Giften von Hymenopteren unterschiedlicher Familien, Gattungen und Arten. *Hautarzt* 65(9):775-9.

Hoffman DR, Jacobsen RS (1984) Allergens in hymenoptera venom XII: How much protein is in a sting? *Ann Allergy* 52(4):276-8.

Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM (1978) A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 299(4):157-61.

IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee (29. April 2010) www.allergen.org. Abgerufen am 21. Dezember 2014 von

<http://www.allergen.org/search.php?allergenname=&allergensource=wasp&TaxSource=&TaxOrder=&foodallerg=all&bioname=>

IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee (4. Juni 2013) www.allergen.org. Abgerufen am 21. Dezember 2014 von

<http://www.allergen.org/search.php?allergensource=wasp&searchsource=Search>

Jacobs RL, Rake GW Jr, Fournier DC, Chilton RJ, Culver WG, Beckmann CH (1981) Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol* 68(2):125-7.

Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A (2006) In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 61(10):1220-9.

Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcan U, Ozkuyumcu C, Sahin AA, Bariş YI (1997) Bee and Wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78(4):408-412.

Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yuninger JW (1991) Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 88(3 Pt 1):339-348.

King TP, Joslyn A, Kochoumian L (1985) Antigenic cross-reactivity of venom proteins from hornets, wasps and yellowjackets. *J Allergy Clin Immunol* 75(5):621-8.

King TP, Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L (1996) Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 98(3):588-600.

King TP, Spangfort MD (2000) Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 123(2):99-106.

Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrović N, Kopac P, Kosnik M (2009) Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 39(11):1730-7.

Kucera P, Cvackova M, Hulikova K, Juzova O, Pachl J (2010) Basophil activation can predict clinical sensitivity in patients after venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20(2):110-6.

Lang R, Hawranek T (2006) Hymenoptera venom immunotherapy and field stings. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16(4):224-31.

Lantner R, Reisman RE (1989) Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect-sting anaphylaxis 84(6 Pt 1):900-6.

- Lee JK, Vadas P (2011) Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy* 41(7):923-38.
- Lerch E, Müller UR (1998) Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 101(5):606-12.
- Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, Bukantz SC (1988) The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history - sting data. *J Allergy Clin Immunol* 82(3 Pt 1):370-81.
- Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B (2001) Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 357(9253):361-2.
- Maly FE, Marti-Wyss S, Blumer S, Cuhat-Stark I, Wüthrich B (1997) Mononuclear blood cell sulfidoleukotriene generation in the presence of interleukin-3 and whole blood histamine release in honey bee and yellow jacket venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 7(4):217-24.
- Marković-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, Rizkallah PJ, Müller U, Schirmer T (2000) Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure* 8(10):1025-35.
- Mauss V (2008) Bionomie und Abwehverhalten der in Deutschland vorkommenden allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen. *Hautarzt* 59(3):184, 186-93.
- Mitterman I, Zidam M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korosec P, Kosnik M, Valenta R (2010) Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol* 125(6):1300-7.
- Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, Deshazo R, Tracy J, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Portnoy JM, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA (2004) Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 114(4):869-86.
- Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Søborg M (1986) Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three-year follow-up study. *Clin Allergy* 16(5):433-440.

Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R (1979) Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. Allergy 34(6):369-78.

Müller U, Berchtold E, Helbling A (1991) Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. J Allergy Clin Immunol 87(3):702-9.

Müller U, Helbling A, Berchtold E (1992) Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. J Allergy Clin Immunol 89(2):529-35.

Müller UR (1990) Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G (2009) Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespa* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. Allergy 64(4):543-8.

Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, Santos AF, Zolkpipli ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark AT, Demoly P, Dubois AE, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Ruëff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhami S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group (2014) Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 69(8):1026-45.

Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M (2015) Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. J Allergy Clin Immunol 135(2):491-9

Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN (2009) Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. Allergy 64(9):1237-45.

Oude Elberink JN, De Monchy JG, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE (2002) Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. J Allergy Clin Immunol 110(1):174-82.

Oude Elberink JN, Dubois AE (2003) Quality of life in insect venom allergic patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3(4):287-93.

Owen MD, Pfaff LA, Reisman RE, Wypych J (1990) Phospholipase A2 in venom extracts from honey bees (*Apis mellifera L.*) of different ages. *Toxicon* 28(7):813-820.

Patella V, Florio G, Giuliano A, Oricchio C, Spadaro G, Marone G, Genovese A (2012) Hymenoptera Venom Immunotherapy: Tolerance and Efficacy of an Ultrarush Protocol versus a Rush and a Slow Conventional Protocol. *J Allergy (Cairo)* 2012:192192.

Przybilla B, Ring J, Grieshammer B (1991) Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 46(8):570-6.

Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D (2004) InsektenGiftallergie. Leitlinie der Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 13:186-190.

Przybilla B, Ruëff F (2010) Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 8(2):114-27.

Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Räwer HC, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs T, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitwter W, Urbanek R, Wedi B (2011) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 20:318-39.

Pucci S, Antonicelli L, Bilò MB, Garritani MS, Bonifazi F (1994) Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 49(10):894-6.

Pumphrey RS (2000) Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 30(8):1144-50.

Reisman RE, Wypych J, Arbesman CE (1975) Stinging insect allergy: detection and clinical significance of venom IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 56(6):443-9.

Reisman RE, Lazeli M, Doerr J (1981) Insect venom allergy: a prospective case study showing lack of correlation between immunologic reactivity and clinical sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 68(5):406-8.

Reisman RE, Dvorin DJ, Randolph CC, Georgitis JW (1985) Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 75(6):735-40.

Reisman RE (1992) Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 90(3 Pt 1):335-9.

Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B, Aberer W (1999) Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol* 120(2):166-8.

Ring J, Messmer K (1977) Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1(8009):466-9.

Ring J, Beyer K, Dorsch A, Biedermann T, Fischer J, Friedrichs F, Gebert N, Gieler U, Grosber M, Jakob T, Klimek L, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Przybilla B, Reese I, Rietschel E, Schallmayer S, Schnadt S, Szcepanski R, Worm M, Brockow K (für die Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Edukation e.V., AGATE) (2012) Anaphylaxieschulung - ein neues Behandlungsprogramm zur tertiären Krankheitsprävention nach Anaphylaxie. *Allergo J* 21(2):96-102.

Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga EM, Worm M, Brockow K (2014). Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. S2 guideline of DGAKI, AeDA, GPA, DAAU, BVKJ, ÖGAI, SGAI, DGAI, DGP, DGPM, AGATE and DAAB. *Allergo J Int* 23:96-112.

Rueff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H (1996) The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 51(4):216-25.

Rüeff F, Wenderoth A, Przybilla B (2001) Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 108(6):1027-32.

Rüeff F, Werfel S, Przybilla B (2003) Änderung der Konzentration Insektengift-spezifischer IgE-Antikörper im Serum nach systemischer Stichreaktion als diagnostischer Parameter. *Allergo J* 12:S51-S53.

Rüeff F, Przybilla B (2005) Nebenwirkungen und Erfolg der Insektengifthypensibilisierung. *Allergo J* 14:560-8.

Rüeff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B (2009) Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase - a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 124(5):1047-54.

Rüeff F, Jappe U, Przybilla B (2010) Standards und Fallstricke der In-vitro-Diagnostik der Insektengiftallergie. *Hautarzt* 61(11):938-45.

Rüeff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group (2010) Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 126(1):105-11.

Rüeff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, Aberer W, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Campi P, Darsow U, Haeberli G, Hawranek T, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Schmid-Grendelmeier P, Severino M, Sturm GJ, Treudler R, Wüthrich B (2013)

Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. PLoS ONE 8(5):e63233.

Rüeff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, Horny HP, Küchenhoff H, Linhardt A, Mastnik S, Sotlar K, Stretz E, Vollrath R, Przybilla B, Flaig M (2014) Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. Clin Exp Allergy 44(5):736-46.

Rüeff F, Przybilla B. Insektenstichprovokationen. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, Röcken M (Hrsg) Allergologie. 2. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg. In press.

Rüeff F, Antolin-Amerigo D, Biló MB, Bodzenta-Lukaszyk A, Forster J, Goldberg A, Golden DBK, Jakob T, Lange J, Müller U, Niggemann B, Nittner-Marszalska M, Oude Elberink H, Przybilla B, Sargur R, Severino M, Sturm G. EAACI Position Paper: Sting challenge tests in patients with Hymenoptera venom allergy. In Vorbereitung.

Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, Lauret MG, Loiry M (2000) Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. Clin Exp Allergy 30(8):1166-71.

Sargur R, Cowley D, Murng S, Wild G, Green K, Shrimpton A, Egner W (2011) Raised tryptase without anaphylaxis or mastocytosis: heterophilic antibody interference in the serum tryptase assay. Clin Exp Immunol 163(3):339-45.

Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich KA, Valentine MD (1983) Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. J Pediatr 102(3):361-5.

Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB (1994) Rate and quality of delivery of venom from honeybee stings. J Allergy Clin Immunol 93(5):831-5.

Schwartz HJ, Yuninger JW, Schwartz LB (1995) Is unrecognized anaphylaxis a cause of sudden unexpected death? Clin Exp Allergy 25(9):866-70.

Settipane GA, Klein DE, Boyd GK (1978) Relationship of atopy and anaphylactic sensitization: a bee sting allergy model. Clin Allergy 8(3):259-65.

Settipane GA, Chafee FH, Klein DE, Boyd GK, Sturam JH, Freye HB (1980) Anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in asthmatic patients. *Clin Allergy* 10(6):659-65.

Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization (2011) World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 127(3):587-93.

Spillner E, Blank S, Jakob T (2014) Hymenoptera allergens: from venom to "venome". *Front Immunol* 5:77.

Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A (2012) Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 130(3):698-704.

Stoevesandt J, Hofmann B, Hain J, Kerstan A, Trautmann A (2013). Single venom-based immunotherapy effectively protects patients with double positive tests to honey bee and *Vespa* venom. *Allergy Asthma Clin Immunol* 9(1):33.

Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A (2014) Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy* 44(5):747-55.

Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL (2012) Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy* 67(6):783-9.

Thurnheer U, Müller U, Stoller R, Lanner A, Hoigné R (1983) Venom immunotherapy in Hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. *Allergy* 38(7):465-75.

Toogood JH (1988) Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 81(1):1-5.

Tunon-de-Lara JM, Villanueva P, Marcos M, Taylard A (1992) ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 340(8824):908.

Urbanek R, Forster J, Kuhn W, Ziupa J (1985) Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr* 107(3):367-71.

Vadas P, Perelman B, Liss G (2013) Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 131(1):144-9.

Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM (1990) The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 323(23):1601-3.

van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK (1994) Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 94(2 Pt 1):151-9.

Van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers JA, Bartelink AK (1997) Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 100(6 Pt 1):767-70.

Van Vaerenbergh M, Cardoen D, Formesyn EM, Brunain M, Van Driessche G, Blank S, Spillner E, Verleyen P, Wenseleers T, Schoofs L, Devreese B, de Graaf DC (2013) Extending the honey bee venome with the antimicrobial peptide apidaecin and a protein resembling wasp antigen 5. *Insect Mol Biol* 22(2):199-210.

von Moos S, Graf N, Johansen P, Müllner G, Kündig TM, Senti G (2013) Risk assessment of Hymenoptera re-sting frequency: implications for decision-making in venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 160(1):86-92.

Worm M, Edenharder G, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, Hompes S (2012) Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 67(5):691-8.

Wyss M, Scheitlin T, Stadler BM, Wüthrich B (1993) Immunotherapy with aluminium hydroxide absorbed insect venom extracts (Alutard SQ): immunologic and clinical results of a prospective study over 3 years. *Allergy* 48(2):81-6.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Taxonomie der Hymenopteren (Bilò 2005)	7
Abbildung 2: Fragebogen zur Insektengiftallergie	25
Abbildung 3: Patientenkollektiv.....	29

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Meßmer (Ring 1977)	9
Tabelle 2: Zur spezifischen Immuntherapie verwendetes Hymenopterengift	30
Tabelle 3: Zur Stichprovokation verwendetes Insekt.....	31
Tabelle 4: Geschlechterverteilung	32
Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Altersverteilung von Patienten mit erfolgtem Fragebogenrücklauf zum Zeitpunkt der Datenerhebung.....	32
Tabelle 6: Alter der Patienten mit Feldstich zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach Geschlecht	33
Tabelle 7: Schwerste Reaktion auf einen Feldstich vor spezifischer Immuntherapie.....	34
Tabelle 8: Diagnose einer Mastozytose in den einzelnen Gruppen.....	35
Tabelle 9: Stechendes Insekt bei Feldstich(en) während Erhaltungstherapie	36
Tabelle 10: Medikation bei ohne objektivierbare systemische Reaktion vertragenem Feldstich.....	39
Tabelle 11: Klinische Daten von Patienten, die eine systemische allergische Stichreaktion auf den Feldstich entwickelten	41
Tabelle 12: Übersicht der Patienten mit objektivierbarer Reaktion auf Feldstich während Hyposensibilisierung	53

10 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ASS	Acetylsalicylsäure
β-Blocker	Betablocker
bzw.	beziehungsweise
CCD	cross-reactive carbohydrate determinants
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
d.h.	das heißt
et al.	und andere
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
ggf.	gegebenenfalls
HCT	Hydrochlorothiazid
IgE	Immunglobulin E
i.m.	intramuskulär
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
Mio.	Million(en)
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
S.	Seite
s.c.	subkutan
SIT	spezifische Immuntherapie
sog.	sogenannte/r/s
spp.	species pluralis
syn.	synonym
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

11 Danksagung

Für die Möglichkeit, die Promotionsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München anfertigen zu können, danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. F. Ruëff für die Überlassung des Themas, die positive Zusammenarbeit, die ausdauernde Betreuung und ständige Motivation und die schnelle und detaillierte Begutachtung meiner Dissertation.

Zudem möchte ich mich beim Team der Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie für deren Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft bedanken, die mir die Durchführung der Arbeit erleichtert haben.

Von Herzen danke ich meiner Familie für die moralische Unterstützung und anhaltende Motivation.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den zahlreichen Patienten bedanken, ohne deren freundliche Kooperation die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Eidesstattliche Versicherung

Liptak, Jarmila

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Aussagekraft der vertragenen Stichprovokation bei Patienten mit
Hymenopterengift-spezifischer Immuntherapie in Hinblick auf Feldstiche
während fortgesetzter Erhaltungstherapie**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 07.04.2015