

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Gerd Plewig

**Sensibilisierungsparameter gegen Hymenopteregifte
bei Patienten mit
anaphylaktischer Stichreaktion in Abhängigkeit von
Mastzellerkrankungen**

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

vorgelegt von
Martina Thaben
aus Erlangen

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Franziska Ruëff

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Folwaczny

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2006

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Insektenstiche als Auslöser von Überempfindlichkeitsreaktionen	1
1.2	Pathomechanismen übersteigerter Stichreaktionen	2
1.2.1	Toxische örtliche Reaktion	2
1.2.2	Systemische toxische Reaktion	2
1.2.3	Allergische Reaktion vom Soforttyp	2
1.3	Differentialdiagnosen	5
1.4	Risikofaktoren für den Schweregrad der Stichreaktion	5
1.4.1	Alter	6
1.4.2	Medikamente	6
1.4.3	Insekt	6
1.4.4	Mastzelltryptase	6
1.4.5	Mastzellerkrankungen	8
1.4.5.1	Mastzellen	8
1.4.5.2	Mastozytose	8
1.5	Nachweismethoden für eine Sensibilisierung mit Hymenoptereingiften	10
1.5.1	Hauttests	10
1.5.2	In-vitro-Verfahren und Zusatzverfahren	10
1.6	Einflussfaktoren der Hymenoptereingiftsensibilisierung	11
1.6.1	Exposition	11
1.6.2	Zeitabstand zur Stichreaktion	11
1.6.3	Insektengift	12
1.6.4	Atopie	12
1.6.5	Mastozytose	12
2	Fragestellung	13
3	Material und Methoden	14
3.1	Patientenkollektiv	14
3.2	Datenerhebung	14
3.3	Parameter der Hymenoptereingiftallergie	15
3.3.1	Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion	15
3.3.2	Zeitabstand zwischen letzter systemischer Stichreaktion und Untersuchungsbeginn	15
3.3.3	Hauttest mit Hymenoptereingiften	16
3.3.4	Pricktests mit bedeutsamen Aeroallergenen	17
3.3.5	Spezifisches Serum-IgE gegen Hymenoptereingifte	17
3.3.6	Zusatzverfahren Histamin-Freisetzungstest	18
3.3.7	Definition der Insektengiftsensibilisierung	18
3.3.8	Mastzelltryptasekonzentration im Serum	18
3.3.9	Atopische Diathese	18
3.4	Gruppeneinteilungen	19
3.4.1	Altersklassen	19
3.4.2	Diagnosegruppen	19
3.4.3	Zeitabstand zwischen letztem Stichereignis und Erstvorstellung zur Diagnostik	19
3.4.4	Grenzwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum	20
3.4.5	Hauttest	20

3.4.6	CAP-Klassen	20
3.5	Statistische Methoden	20
4	Ergebnisse	22
4.1	Patienten	22
4.1.1	Geschlecht, Alter und atopische Anamnese	22
4.1.2	Hymenoptereingiftsensibilisierung	23
4.1.2.1	Hauttestergebnisse mit Bienen- und Wespengift (Hauttestschwelle)	23
4.1.2.2	Insektengift-spezifische IgE-Antikörper	24
4.1.3	Anzahl der Stichreaktionen	25
4.1.4	Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion	26
4.1.5	Zeitabstand zwischen dem letzten Stichereignis und dem Beginn der klinischen Diagnostik	26
4.1.6	Mastzelltryptasekonzentration im Serum	27
4.1.7	Diagnosegruppen	28
4.2	Anamnestische und diagnostische Parameter in Bezug auf die unterschiedlichen Diagnosen	29
4.2.1	Alter, Geschlecht, Atopie und Anzahl der Stichreaktionen	29
4.2.2	Spezifische IgE- Antikörper gegen Bienen- und Wespengift	30
4.2.3	Mastzelltryptasekonzentration im Serum in Abhängigkeit von der Diagnose	31
4.2.4	Schweregrad der Stichreaktion und Alter	32
4.2.5	Schweregrad der Stichreaktion und Mastzelltryptasekonzentration im Serum	32
4.2.6	Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht	34
4.2.7	Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Atopie	34
4.3	Unterschiede zwischen Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie	35
4.3.1	Anzahl der Stichreaktionen	35
4.3.2	Alter, Geschlecht und Atopie	35
4.3.3	Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion	36
4.3.4	Insektengift-spezifische IgE-Antikörper	37
4.3.4.1	Insektengift-spezifische IgE-Antikörper gegen das krankheitsursächliche Insekt	37
4.3.4.2	Insektengift-spezifische IgE-Antikörper gegen das nicht krankheitsursächliche Insekt	39
4.3.5	Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion	40
4.3.5.1	Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion gegen das jeweils krankheitsursächliche Insektengift	40
4.3.5.2	Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion gegen das jeweils nicht krankheitsursächliche Insektengift	41
4.3.6	Mastzelltryptasekonzentration im Serum	42
4.3.6.1	Erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum	43
4.3.6.2	Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration und der Konzentration spezifischer IgE- Antikörper im Serum gegen das jeweils krankheitsursächliche Insektengift	43
4.3.6.3	Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion	45
4.3.6.4	Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Ergebnissen des Hauttests	46
4.3.6.4.1	Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Hauttestschwellenkonzentration für Bienengift	46

4.3.6.4.2	Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Hauttestschwelenkonzentration für Wespengift	47
4.3.6.5	Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Zeitabstand zwischen Sticheignis und Erstvorstellung zur Diagnostik	48
4.3.6.6	Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Geschlecht	49
4.4	Doppelsensibilisierung bei Patienten mit Bienengift- oder Wespengiftallergie	50
4.5	Patienten mit Anamnese systemisch-anaphylaktischer Stichreaktion ohne Nachweis einer Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift	51
4.6	Patienten mit Mastozytose	53
4.7	Patienten mit Mastzelltryptasekonzentration im Serum von >20 µg/l	55
5	Diskussion	58
5.1	Diagnosen bei Patienten mit Anamnese übersteigerter Insektenstichreaktionen	58
5.2	Insektengift-allergisches Kollektiv	59
5.3	Risikofaktoren für den Schweregrad	61
5.3.1	Alter	61
5.3.2	Mastzelltryptasekonzentration im Serum	62
5.3.3	Atopie	63
5.4	Bienen- oder Wespengiftallergie	64
5.4.1	Häufigkeit der Bienen- oder Wespengiftallergie	64
5.4.2	Unterschiede der anamnestischen Parameter	65
5.4.3	Unterschiede der diagnostischen Parameter	66
5.4.3.1	Unterschied im Nachweis der Sensibilisierung gegen das krankheitsursächliche Gift	66
5.4.3.2	Mastzelltryptasekonzentration im Serum	68
5.4.3.2.1	Mastzelltryptasekonzentration und Schweregrad der Stichreaktion	70
5.4.3.2.2	Mastzelltryptasekonzentration und Sensibilisierungsparameter	71
5.5	Sensibilisierung gegen Bienengift und Wespengift	72
5.5.1	Sensibilisierung gegen das nicht krankheitsursächliche Insektengift	72
5.5.2	Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie	73
5.6	Systemisch-allergische Reaktion ohne Sensibilisierung	74
5.7	Sonderbetrachtung: Mastzellerkrankungen - Risikofaktoren für schwere Stichreaktion	77
6	Zusammenfassung	82
7	Literaturverzeichnis	85

Anhang:

Danksagung
Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Insektenstiche als Auslöser von Überempfindlichkeitsreaktionen

Einige Insekten verfügen über einen Wehrstachel, durch den bei Stich Gift abgegeben wird. Bei Stich in die menschliche Haut treten regelhaft umschriebene örtliche Reaktionen auf, doch es gibt auch weiterreichende, meist allergisch vermittelte Stichreaktionen.

In der Bevölkerung liegt die Häufigkeit der systemischen allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen als Folge von Insektenstichen zwischen 0,8 und 5 %. An einer gesteigerten örtlichen Reaktion leiden etwa 19 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens [44].

Anaphylaktische Reaktionen durch Hymenopterenstiche führen jährlich zu 10 bis 40 Todesfällen allein in Deutschland, wobei man von einer erheblichen Dunkelziffer ausgeht. Bei plötzlichen unklaren Todesfällen, die sich in Sommermonaten ereigneten, konnten post mortem häufig Hymenoptereingift-spezifische IgE-Antikörper gefunden werden [79].

Verantwortliche Insekten für bedrohliche Stichreaktionen beim Menschen gehören meist zu den *Aculata*, die einen Teil der Ordnung der *Hymenoptera* bilden. Im mitteleuropäischen Raum werden weiterreichende Reaktionen in der Mehrheit durch Stiche der Honigbiene (*Apis mellifera* - im Weiteren als Biene bezeichnet) oder bestimmter Faltenwespen (*Vespula germanica*, *Vespula vulgaris* – im Weiteren als Wespen bezeichnet) induziert. Andere Hymenopteren wie Hummeln (*Bombus spp.*), Faltenwespen der Gattung *Dolichovespula spp.*, Hornissen (*Vespa crabro*), Feldwespen (*Polistes spp.*), Holzbienen (*Xylocopa spp.*), Ameisen (*Formicida*) oder bestimmte Dipteren (Mücken, Bremsen) sind nur selten als Auslöser systemischer Stichreaktionen im deutschsprachigen Raum zu finden [47, 55].

1.2 Pathomechanismen übersteigter Stichreaktionen

1.2.1 Toxische örtliche Reaktion

Hat die Einwirkung einer Substanz eine auf einer spezifischen chemischen oder pharmakologischen Eigenschaft beruhende gesundheitsschädigende Wirkung zur Folge, spricht man von Toxizität (Giftigkeit). Die Wirkung ist dosisabhängig.

Die übliche zu erwartende Reaktion auf einen Hymenopterenstich, die auf die toxische Wirkung des Giftes zurückzuführen ist, besteht in lokaler Rötung und Schwellung an der Stichstelle, verbunden mit Schmerz und Juckreiz. Üblicherweise beträgt der Durchmesser von Erythem und Schwellung weniger als zehn Zentimeter und die Beschwerden klingen innerhalb von 24 Stunden bereits wieder deutlich ab.

1.2.2 Systemische toxische Reaktion

Kommt es zu einer sehr großen Anzahl von Stichereignissen, so können systemische toxische Reaktionen eintreten.

Bei Erwachsenen kann ab mehr als 50 Stichen eine systemische Giftwirkung eintreten. Bei Kleinkindern reicht schon eine deutlich niedrigere Anzahl von Stichen aus um systemische toxische Reaktionen hervorzurufen [26, 82]. Klinisch kommt es hier zu Hämolyse, Rhabdomyolyse, zentralnervöse Störungen, Niereninsuffizienz und Leberparenchymschäden.

1.2.3 Allergische Reaktion vom Soforttyp

Es gibt unterschiedliche Allergietypen, die gemäß der dabei beteiligten immunologischen Reaktionsformen nach Coombs und Gell eingeteilt werden. Bei Allergenen handelt es sich um körperfremde Stoffe. Auslöser einer Soforttypallergie (auch Typ I-Reaktion genannt) sind meist Proteine: Aeroallergene wie Pollen oder Tierepithelien, weiter Nahrungsmittel oder Insektengifte. Bei Insektengiften handelt es sich um Toxine, wobei diese Gifte in der bei einem Stich abgegebenen Dosis jedoch beim gesunden Erwachsenen keine Systemwirkung auslösen.

Bei der Soforttypallergie wirken als Majorallergene - man spricht von Majorallergenen, wenn 50 % der getesteten Patienten entsprechende Allergen-spezifische IgE-Antikörper aufweisen - im Bienengift das Glycoprotein Phospholipase A2 (Api m1), das als Zytotoxin und indirektes Zytolysin agiert [46], weiter das Hauptallergen Hyaluronidase (Api m2), das mit der menschlichen Hyaluronidase verwandt ist und an der Oberfläche von dermalen Zellen spezifisch die β -1,4-Glykosidbrücke der Hyaluronsäure spaltet [80]. Ein weiteres Majorallergen ist Melittin (Api m4).

Die Bestandteile des Vespidengifts sind insgesamt weniger gut bekannt als die des Bienengifts. Die Majorallergene des Wespengifts sind Phospholipase A1 (Ves v 1), Hyaluronidase (Ves v 2) und Antigen 5 (Ves v 5) [20, 25].

Gegen Insektengiftbestandteile gerichtete IgE-Antikörper, die nach früherem Allergenkontakt in B-Lymphozyten gebildet wurden, binden an hochaffinen IgE-Rezeptoren auf Mastzellen oder basophilen Granulozyten. An der Oberfläche der Mastzellen befinden sich hochsensible Rezeptoren für den Fc-Teil des IgE-Moleküls. Bei erneuter Exposition des Allergens werden auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten IgE-Antikörper durch Brückenbildung quervernetzt. Dadurch wird die Mastzelle stimuliert und setzt präformierte Mediatoren frei wie Histamin, Prostaglandin D₂, Leukotrien C₄, Trypsinase und Chymase. Des Weiteren werden einige Mediatoren während der Reaktion neu produziert und freigesetzt. Sie können aber auch ohne IgE-Vermittlung unter Einbeziehung der Komplementfaktoren C3a und C5a aktiviert werden.

Die Mediatoren haben unterschiedliche Wirkung und führen unter anderem zu einer Erweiterung und Permeabilitätserhöhung der Blutgefäße sowie einer Kontraktion glatter Muskelzellen. Infolgedessen kommt es auch zu Plasmaverlust aus dem Intravasalraum in das Interstitium, wodurch eine Hypovolämie entsteht.

Die Symptome einer systemischen Reaktion vom Soforttyp können bereits durch einen oder wenige Stiche ausgelöst werden.

Das klinische Bild einer systemischen Reaktion vom Soforttyp ist sehr variabel und reicht von leichteren Krankheitsbildern, die auf die Haut oder andere Organsysteme beschränkt bleiben, bis hin zum Vollbild des anaphylaktischen Schocks, der tödlich verlaufen kann.

Vielfältige Symptome können auftreten. Es kann dabei zu generalisiertem Hautjucken, Urtikaria, Atemnot, Bronchialasthma, Erbrechen, Diarrhöe, Pulssteigerung und Blutdruckabfall kommen. Beim Vollbild des anaphylaktischen Schocks kommt es zu einem Kreislaufversagen, in dessen Schlussphase der Patient bewusstlos wird und im äußersten Falle ein Herz-Kreislauf-Stillstand eintreten kann.

Eine Klassifizierung der anaphylaktoiden Reaktionen erfolgt nach dem folgenreichsten Symptom in einer Schweregradeinteilung in leichte, mittlere, schwere und unbehandelt tödlich verlaufenden Reaktionen (siehe Tabelle 1.2.3).

Tab. 1.2.3: Einteilung nach dem Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer [60]

Grad	Haut	Gastrointestinaltrakt	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Urtikaria Flush			
II	Juckreiz Urtikaria Flush	Nausea	Dyspnoe	Tachykardie (Differenz>20/min) Hypotension (Differenz>20mmHg,syst.)
III	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Herz-Kreislauf-Stillstand

1.3 Differentialdiagnosen

Von anaphylaktischen Symptomen getrennt muss unter anderem die Hyperventilationstetanie betrachtet werden, die mit Symptomen der Pfötchenstellung der Hände und Kribbelparästhesien im Gesicht einhergeht. Herzklopfen, Schwächegefühl und Schweißausbruch können rein psycho-vegetativ bedingt sein, beispielsweise durch Angstzustände der Patienten, können aber auch bei einer systemischen Reaktion vom Soforttyp vorkommen. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist hierbei das Zeitintervall zwischen Stichereignis und Stichreaktion. Psycho-vegetative Reaktionen treten oft bereits nach wenigen Sekunden auf, die systemische anaphylaktische Reaktion setzt häufig im Zeitintervall von einigen Minuten bis zu einer halben Stunde ein. Auch sind schwere anaphylaktische Reaktionen meist mit weiteren, objektiv fassbaren Symptomen einer Anaphylaxie verbunden.

Eine weitere bedeutsame Differentialdiagnose allergischer Stichreaktionen vom Soforttyp sind systemische Begleitreaktionen einer verstärkten örtlichen Reaktion. Hier ist das führende Symptom eine ausgeprägte örtliche Reaktion, systemische Reaktionen (zum Beispiel Unwohlsein, Schwächegefühl, Herz-Kreislauf-Beschwerden) laufen protrahiert ab und erstrecken sich meist über Tage.

1.4 Risikofaktoren für den Schweregrad der Stichreaktion

Es konnte bisher noch keine Erklärung gefunden werden, warum manche Patienten mit Soforttypsensibilisierung gegen Insektengift auf Stichereignisse keine oder nur lokale Symptome ausbilden und andere Betroffene hingegen allergische Allgemeinreaktionen entwickeln. Auch diese können sich dann wiederum in lediglich milden Reaktionen manifestieren, die sich nur auf die Haut beschränken oder bis hin zum Vollbild des anaphylaktischen Schocks führen, im Extremfall mit Todesfolge.

Durch Untersuchungen größerer Patientenkollektive mit Soforttypsensibilisierung gegen Insektengifte konnten einige Risikofaktoren herausgearbeitet werden, die den Schweregrad einer Stichreaktion beeinflussen können. Das Risiko eines individuel-

len Patienten kann durch diese Erkenntnisse eingeschätzt, aber nie genau vorhergesagt werden.

1.4.1 Alter

Untersuchungen ergaben, dass systemische Stichreaktionen bei Kindern und jungen Erwachsenen eher leicht entsprechend dem Schweregrad I ausfallen. Bei Erwachsenen liegt der Durchschnitt der systemischen Reaktionen im Schweregrad Typ II, III oder IV [6, 30, 31, 51]. Somit ergibt sich ein deutliches altersabhängiges Risiko für einen höheren Schweregrad einer systemischen Reaktion.

1.4.2 Medikamente

Eine Studie zeigte [30], dass die Anwendung von β -Blockern ein größeres Risiko für besonders schwere systemische Reaktionen mit sich führt. Man kann aber nicht davon ausgehen, dass β -Blocker die Häufigkeit des Eintretens einer systemischen Reaktion erhöhen.

1.4.3 Insekt

Bienengift-allergische Patienten haben generell ein höheres Risiko für eine anaphylaktische Stichreaktion bei einem erneuten Stichereignis als Wespengift-allergische Patienten [4, 10, 21, 86].

1.4.4 Mastzelltryptase

Die Mastzelltryptase ist eine Serinendoprotease mit einem Molekulargewicht von 134 kD. Sie ist weitgehend spezifisch für Mastzellen und wird bei der Mastzell-Degranulation neben Mediatoren wie Histamin sezerniert (beispielsweise bei einer Typ-I-Reaktion). Das Molekül besitzt eine Tetramerform mit je einer aktiven enzymatischen Bindungsstelle pro Untereinheit und wird von Heparin und Proteoglyka-

nen stabilisiert. Mehrere Isoformen der Tryptase sind bekannt, darunter eine α - und eine β -Tryptase-Isoform. Sie haben eine Sequenzidentität von mehr als 95 % [35, 36, 87]. α -Tryptase wird kontinuierlich ins Serum freigesetzt. Der Serumspiegel korreliert mit der Gesamtzahl der körpereigenen Mastzellen [77]. β -Tryptase ist gespeichert in den sekretorischen Mastzellgranula. Ein rascher Anstieg ist ein Hinweis für eine Mastzellaktivierung [71, 72, 78, 90]. Die exakten biologischen Aufgaben und Funktionen der Tryptase sind noch nicht genau bekannt. Man geht davon aus, dass sie bei entzündlichen Vorgängen und dem „tissue remodelling“ von Bedeutung ist. Bei anaphylaktischen Ereignissen kommt ihre Fähigkeit zur Komplementaktivierung [75], Bradykininbildung und Mastzellaktivierung [18] sowie die Permeabilitätserhöhung von Gefäßen [22] zum Tragen.

Mit einem kommerziellen Assay (UniCAP-Tryptase-Fluoroenzymeimmunoassay) kann die Serumtryptase (α - und β -Tryptase) gemessen werden. Der Hersteller gibt eine Serumtryptasekonzentration von 11,4 $\mu\text{g/l}$ (früher 13,5 $\mu\text{g/l}$) als 95ste Perzentile an. Zur Beurteilung der Serumtryptasekonzentration ist vor allem bei anaphylaktischen Ereignissen der Zeitpunkt der Blutabnahme sehr entscheidend. Der Anstieg der Serumkonzentration kann bei einer anaphylaktischen Reaktion bereits nach wenigen Minuten nachweisbar sein und hat ihr Maximum etwa 30 Minuten bis sechs Stunden nach deren Beginn. Spätestens nach 24 Stunden ist der Ausgangswert wieder erreicht.

Als basale Serumtryptasekonzentration wird die Konzentration bezeichnet, die außerhalb einer akuten Mastzellaktivierung messbar ist. Ein erhöhter Spiegel der Mastzelltryptasekonzentration im Blut kann sowohl nach allergischer Soforttypreaktion durch Mastzellaktivierung festgestellt werden [53, 73, 76, 90] als auch bei systemischer Mastozytose auftreten [77, 83].

Studien konnten belegen, dass es eine positive Korrelation gibt zwischen der Höhe der basalen Mastzelltryptasekonzentration im Serum und der Ausprägung höherer Schweregrade im Falle einer anaphylaktischen Stichreaktion [16]. Es zeigte sich auch in einer späteren Untersuchung, dass die Serummastzelltryptasekonzentration vor allem bei Patienten mit der Vorgeschichte einer Stichreaktion vom Schweregrad III oder IV erhöht war [16].

1.4.5 Mastzellerkrankungen

1.4.5.1 Mastzellen

Mastzellen sind gewebeständige Immunzellen, die Granula enthalten, in denen Entzündungsmediatoren wie Enzyme, Zytokine, Chemokine, Proteoglykane, Prostaglandine und Leukotriene gespeichert sind. Mastzellen findet man vor allem in der Dermis der Haut, in den Lungenalveolen und in der Darmwand [71, 72]. Je nach Lokalisation - zum Beispiel unterschiedlich in Lunge oder Darmtrakt - sind die Mastzellen differenziert und haben dann eine unterschiedliche Zusammensetzung von Mediatoren.

Ihre Anzahl ist vor allem erhöht bei massiv entzündlichen Prozessen [74].

Humane Mastzellen haben eine besondere Bedeutung bei Entzündungsvorgängen, da sie auch die bedeutsamsten Effektorzellen der allergischen Soforttyp-Reaktion [74] sind.

1.4.5.2 Mastozytose

Das Krankheitsbild der Mastozytose hat sehr verschiedene Ausprägungen. Allen Variationen gemeinsam ist eine erhöhte Anzahl an Mastzellen in der Haut und/oder in bestimmten inneren Organen [14].

Zur Sicherung der Diagnose einer Mastozytose muss eine genaue Inspektion der Haut vorgenommen werden. Die kutane Beteiligung kann sehr diskret sein oder ganz fehlen. Eine Mastzelltryptasekonzentration von mehr als 20 µg/l ist ein Minor-kriterium für eine systemische Mastozytose [85]. Bei Verdacht auf Mastozytose müssen weitreichende Untersuchungen durchgeführt werden um eine systemische Beteiligung nachweisen zu können [62].

Tabelle 1.6.2: WHO-Klassifikation der Mastozytose [84]**Kutane Mastozytose (CM)**

- Makulopapulöse kutane Mastozytose (syn. Urtikaria pigmentosa)
- Diffuse kutane Mastozytose
- Mastozytome der Haut

Indolente systemische Mastozytose (ISM)

- Smoldering Mastocytosis (SSM)
- Isolierter Befall des Knochenmarks (BMM)

Systemische Mastozytose assoziiert mit einer klonalen, nicht von Mastzellen abstammenden hämatologischen Erkrankungen (AM-AHNMD)**Aggressive systemische Mastozytose (ASM)**

- mit Eosinophilie

Mastzelleukämie (MCL)

- aleukämische MCL

Mastzellsarkom (MCS)**Extrakutanen Mastozytom**

Vor allem bei Patienten mit systemischer Mastozytose liegt meist ein erhöhter Serumspiegel der Mastzelltryptasekonzentration vor [76, 77].

Allerdings gibt es auch Formen der Mastozytose mit unauffälligem Serumtryptase-Spiegel. Umgekehrt ist auch eine ausschließliche Erhöhung der basalen Serumtryptase kein Beweis für eine vorliegende Mastozytose, da sie auch bei anderen Erkrankungen wie chronischer Urtikaria und Psoriasis auftreten kann. Die Diagnose ist mit Hilfe des klinischen Befundes und durch den histologischen Nachweis einer Mastzellvermehrung zu sichern.

Mastozytosepatienten mit und ohne erhöhten Serumtryptasewerten zählen zu den Risikogruppen für verstärkte Ausprägung von Symptomen einer systemischen Reaktion [16, 62]. Gelegentlich ist es bei erhöhten Serumtryptasekonzentrationen nicht möglich, die vermutete Diagnose einer Mastozytose klinisch oder histologisch zu sichern. Es wird dann zusammenfassend von Mastzellerkrankungen gesprochen.

1.5 Nachweismethoden für eine Sensibilisierung mit Hymenopterengiften

1.5.1 Hauttests

Die Hauttests sollen möglichst bald, frühestens aber eine Woche nach dem letzten Stichereignis durchgeführt werden. Es werden Pricktests und Intradermaltestungen mit Hymenopterengift in ansteigenden Konzentrationsstufen zur Feststellung von Reaktionsschwellen verwendet. Diese Endpunkttitration dient auch der Vermeidung von überschießenden Reaktionen. Manche Arbeitsgruppen führen wegen der höheren Sensitivität dieses Tests ausschließlich Intradermaltests durch.

Es ist zu beachten, dass höhere Toxinmengen von 100 µg/ml im Pricktest und 0,1 µg/ml im Intradermaltest bereits toxische nicht-allergische Hautreaktionen auslösen können.

1.5.2 In-vitro-Verfahren und Zusatzverfahren

Spezifische IgE-Antikörper gegen Insektengifte im Patientenserum lassen sich mit Hilfe von ELISA-Testverfahren (enzyme linked immuno sorbent assay) ermitteln. Die spezifischen IgE-Antikörper sollten möglichst bald, frühestens ein bis zwei Wochen nach dem letzten Stichereignis bestimmt werden. Sofern mehrere Bestimmungen kurz nach dem Stichereignis möglich sind, kann dies diagnostisch weiterführend sein. In der Regel fällt die Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper im Serum nach der Allergenexposition zunächst ab und steigt dann an, so dass man aus dem Verlauf Rückschlüsse über das kausale Insekt erhalten kann [57, 65, 66].

Es kommt vor, dass bei eindeutiger Anamnese einer systemischen Überempfindlichkeitsreaktion kein Sensibilisierungsnachweis mit Routineverfahren (Hauttest, In-vitro-Test zum Nachweis von IgE-Antikörpern) gelingt. In diesem Fall sind weitere empfindliche Testverfahren erforderlich.

Dazu gehört der Histamin-Freisetzungstest; hierbei werden periphere Leukozyten mit Allergen stimuliert. Tragen sie an ihrer Oberfläche zellgebundene IgE-Antikörper, so kommt es zu einer Freisetzung von Histamin oder anderen Mediatoren

aus basophilen Granulozyten. Ein anderer Test ist der Basophilenaktivierungstest und der CAST-Test (cellular antigen stimulation test).

Die Tests unterscheiden sich in dem gemessenen Mediator (CAST/Leukotriene) oder beruhen auf dem Nachweis von Aktivierungsmarkern an der Zelloberfläche (Basophilenaktivierungstest).

1.6 Einflussfaktoren der Hymenoptereingiftsensibilisierung

In der Allgemeinbevölkerung zeigen viele Personen in Haut- und Bluttests eine Sensibilisierung gegen Insektengift, ohne dass eine Vorgeschichte einer krankmachenden Reaktion in Form einer systemischen allergischen Reaktion zu ermitteln ist [8, 23, 68]. In Deutschland wurde in einer Studie bei circa 50 % der untersuchten Kinder und bei 25 % der Erwachsenen eine Insektengiftsensibilisierung nachgewiesen [68].

1.6.1 Exposition

Personen, die sich viel im Freien aufhalten, haben ein höheres Risiko gegen Insektengift sensibilisiert zu werden, vor allem Imker und ihre Familienangehörigen, Waldarbeiter, Obst- und Bäckereiverkäufer, Landwirte, Motorradfahrer und Radfahrer.

Besonders kann auch eine atopische Veranlagung, verbunden mit erhöhter Exposition, das Risiko einer Insektengiftsensibilisierung steigern [50].

1.6.2 Zeitabstand zur Stichreaktion

Nach einer systemischen Insektenstichreaktion kommt es nach einem primären Abfall zu einem Anstieg der krankheitsursächlichen spezifischen IgE-Antikörperkonzentration, meist innerhalb der ersten drei Wochen. Im Verlauf der Zeit - meist innerhalb von etwa drei bis 18 Monaten - kommt es dann wieder zu einem Abfall, der sogar unterhalb der Nachweisgrenze liegen kann [57, 65]. Auch die Reagibilität im Hauttest nimmt mit zunehmendem Zeitintervall ab [51].

1.6.3 Insektengift

Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Wespengiftallergie häufiger als bei Bienengiftallergie niedrigere Konzentrationen von spezifischen IgE-Antikörpern gegen das krankheitsursächliche Insektengift vorliegen oder diese gar nicht nachweisbar sind [52].

1.6.4 Atopie

Eine atopische Veranlagung disponiert zur IgE-Bildung gegen Allergene der allgemeinen Umwelt (zum Beispiel Pollen, Katzenhaare, Hausstaubmilben) und ist mit bestimmten Erkrankungen verknüpft (beispielsweise Heuschnupfen, allergisches Asthma, atopisches Ekzem).

Patienten mit einer atopischen Diathese, die durch positive Pricktestergebnisse gegen Aeroallergene nachgewiesen wurde, haben häufig im Hauttest auch eine höhere Reagibilität mit Insektengiften [50].

1.6.5 Mastozytose

In einer Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einer kutanen Mastozytose die Konzentration von Gesamt-IgE signifikant niedriger war als bei Kontrollpersonen [42]. Hierbei könnten durch die hohe Mastzellzahl alle Insektengift-spezifischen IgE-Antikörper an Mastzellen oder Basophile gebunden sein und somit wäre im Serum kein Nachweis von frei zirkulierenden IgE-Antikörpern mehr zu erbringen.

Damit wäre bei Patienten mit Mastozytose einerseits das Risiko für besonders schwere Stichreaktionen erhöht, andererseits könnte gerade bei diesen Patienten die Diagnostik einer Insektengiftallergie erschwert sein. Da eine Hyposensibilisierungsbehandlung wiederum nur dann eingeleitet werden darf [44], wenn eine Hymenopterengiftallergie nachgewiesen ist, hat der fehlende Nachweis einer Hymenopterengiftallergie große Bedeutung in Bezug auf die Therapie.

2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war, die Korrelation zwischen einer Mastzellerkrankung (Mastozytose und/oder erhöhter basaler Serumkonzentration der Mastzelltryptase) und diagnostischen Parametern der Hymenopterenengiftallergie (Reaktivität im Hauttest und Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Insektengifte) zu untersuchen. Weiter wurde der anamnestic Schweregrad der Stichreaktion in Abhängigkeit von Mastzellerkrankungen betrachtet.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden konsekutiv retrospektiv alle Patienten erfasst, die sich im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2000 in der Allergieambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München zum ersten Mal mit dem Verdacht auf eine Hymenopteregiftallergie vorstellten. Voraussetzung für die Aufnahme in die Untersuchungsreihe war, dass die Anamnese einer anaphylaktischen Stichreaktion vorlag und noch keine Hyposensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift durchgeführt worden war. Der Latenzzeitabstand zwischen der Erhebung der klinischen Diagnostik und dem letzten Stichereignis sollte mindestens 14 Tage betragen. Patienten, die zum Zeitpunkt der klinischen Diagnostik bestimmte Medikamente wie Antihistaminika oder Kortikosteroide einnahmen, wurden nicht in das Kollektiv miteinbezogen. β -Blocker und ACE-Hemmer wurden vor den Hauttests abgesetzt.

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten, von denen die untersuchten Parameter nicht vollständig vorlagen oder bei denen die Anamnese unvollständig erhoben worden war.

3.2 Datenerhebung

Als Datenquelle dienten die Patientenakten (standardisierte Fragebögen zur Anamnese der Stichreaktion, allergologische Testbefunde) der allergologischen Ambulanz.

Der Anamnesebogen enthielt Angaben über das durch den Patienten beschriebene allergieauslösende Insekt, die Anzahl der Stichereignisse, den Zeitpunkt des letzten Stichereignisses, das Untersuchungsdatum, eine Atopieanamnese (früheres Vorliegen von Heuschnupfen, Asthma oder atopischem Ekzem), die Anwendung von Medikamenten und die genaue Auflistung der Symptome der systemischen Allge-

meinreaktion während und nach dem Stichereignis („Fragebogen zur Insektengiftallergie“).

Die wichtigsten klinischen allergologischen Testergebnisse finden sich in dem Vordruck „Insektengiftallergie“. Sie umfassen die genauen Angaben zu Haut und Bluttests.

Des Weiteren wurden aus den Akten Angaben über gegebenenfalls durchgeführte Untersuchungen zum Nachweis einer Mastozytose entnommen.

3.3 Parameter der Hymenopterenengiftallergie

3.3.1 Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion

Die vom Patienten erfragten Symptome wurden gemäss der Schweregradeinteilung nach Ring und Messmer entsprechend zugeordnet (siehe auch Tabelle 1.2.3). Bei mehreren verschiedenen Stichereignissen eines Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden erfolgte die Zuordnung des Patienten zum höchsten angegebenen Schweregrad.

3.3.2 Zeitabstand zwischen letzter systemischer Stichreaktion und Untersuchungsbeginn

Hierbei handelte es sich um das Zeitintervall (angegeben in Monaten), das zwischen der letzten Stichreaktion und dem Beginn der klinischen Diagnostik lag.

3.3.3 Hauttest mit Hymenopteregiften

Als Testsubstanzen für den Hauttest wurden zunächst hochgereinigte Giftextrakte (ALK®-Bienen- und ALK®-Wespengift, Firma Scherax Arzneimittel GmbH, Hamburg) verwendet. Falls mit diesen Testextrakten keine schlüssige Reaktion zu erzielen war, wurde mit einem weniger aufgereinigten Giftextrakt (Reless®-Bienen- und Reless®-Wespengift, Firma Scherax) der Test wiederholt.

Die Durchführung des Pricktests erfolgte durch Auftropfen des jeweiligen Giftes auf die Unterarminnenseite des Patienten. Begonnen wurde mit einer Konzentration von 0,1 µg Insektengift/ml. Anschließend wurde die oberste Hautschicht mit einer Blutlanzette schräg angestochen und dabei leicht angehoben, so dass die Testlösung in den Stichkanal eindringen konnte. Die Ablesung des Testergebnisses erfolgte nach 20 Minuten. Ein positives Testergebnis war definiert als Quaddel von mindestens zwei Millimetern Durchmesser mit einem Erythem von mehr als drei Millimetern Durchmesser. Wenn keine deutliche Reaktion auf die jeweilige Insektengiftkonzentration eintrat, wurde die Konzentration um Zehnerpotenzen gesteigert bis zu einer Höchstdosis von 100 µg/ml. Beendet wurde die Testreihe mit dem betreffenden Gift, wenn an der Teststelle eine positive Reaktion eintrat („Schwellenkonzentration“). Falls die Pricktestung keine Reaktion zeigte, wurde ein Intrakutantest mit einer Giftkonzentration von 1,0 µg/ml vorgenommen. Die Kontrolltestungen wurden mit 0,1 %igem Histamindihydrochlorid (Pricktest) und 0,9 %igem NaCl (Prick- und Intradermaltest) durchgeführt.

Die Ablesung der Reaktionsstärke erfolgte nach Ring [58], die Ablesekriterien sind in Tabelle 3.3.3 aufgeführt.

Tab. 3.3.3: Beurteilung der Hauttestungen nach Ring [58]

Beurteilung	Pricktest		Intrakutantest	
	Quaddel	Erythem	Quaddel	Erythem
0	< 2 mm	<3 mm	<3 mm	<5 mm
+	2-3 mm	3-5 mm	3-5 mm	5-10 mm
++	3 mm	6-10 mm	6-10 mm	11-20 mm
+++	4-6 mm	11-20 mm	11-15 mm	21-40 mm
++++	>6 mm Pseudopodien	>20 mm	>15 mm	> 40 mm

3.3.4 Pricktests mit bedeutsamen Aeroallergenen

Es wurde ein Pricktest mit verbreiteten Aeroallergenen (Gräserpollenmischung, Allergene der Hausstaubmilbe und Katzenepithelien, Firma Smith Kline Beecham Pharma GmbH, München) vorgenommen. Der Testvorgang gestaltete sich in gleicher Weise wie in Kapitel 3.3.3 für den Pricktest mit Insektengiften beschrieben.

Als 95ste Perzentile laut Hersteller wurde eine Mastzelltryptasekonzentration von 11,4 µg/l im Serum angegeben. In der vorliegenden Arbeit wurde bei einer Konzentration der Mastzelltryptase von >11,4 µg/l eine erhöhte Konzentration der Mastzelltryptase festgestellt.

3.3.5 Spezifisches Serum-IgE gegen Hymenoptereingifte

Die Konzentration der zirkulierenden spezifischen IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift wurde mit dem Fluoroenzymeimmunoassay Pharmacia System CAP-FEIA (Sweden Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden) im Serum quantitativ bestimmt. Die resultierenden Messwerte wurden in Klassen eingeteilt (siehe Tabelle 3.3.5).

Tab. 3.3.5: Einteilung der spezifischen IgE-Antikörper in CAP-Klassen

CAP-Klasse	Spezifische IgE-Antikörper in kU/l	Beurteilung des Nachweises der allergenspezifischen IgE-Antikörper
0	0 - 0,34	nicht vorhanden oder nicht nachweisbar
1	0,35 - 0,69	niedrig
2	0,7 - 3,49	mittel
3	3,5 - 17,4	hoch
4	17,5 - 49	sehr hoch
5	50 - 99	sehr hoch
6	> 100	sehr hoch

3.3.6 Zusatzverfahren Histamin-Freisetzungstest

War der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum negativ, wurden zur Bestimmung der In-vitro-Histaminfreisetzung nach Stimulation mit Insektengift gewaschene periphere Leukozyten verwendet. Mit der Zellsuspension wurden verschiedene Stimulationen (Insektengifte in jeweils unterschiedlichen Konzentrationen) durchgeführt. Freigesetztes Histamin wurde im Überstand gemessen und zu einer 100%-Kontrolle durch Lyse mit 70 %iger Perchlorsäure versetzt. Dazu wurde ein Leerwert in Beziehung gesetzt, der die Spontanfreisetzung von Histamin ohne Stimulation angibt. Als Positivkontrolle wurde mit Anti-IgE stimuliert und diese „Freisetzungsfreudigkeit“ fluorophotometrisch erfasst und berechnet [88].

3.3.7 Definition der Insektengiftsensibilisierung

Eine Insektengiftsensibilisierung wurde dann festgestellt, wenn bei der Hauttestung mit Insektengift mindestens ein positives Ergebnis erhalten wurde und/oder im Serum spezifische IgE-Antikörper gegen Insektengift nachweisbar waren (\geq CAP-Klasse 1).

3.3.8 Mastzelltryptasekonzentration im Serum

Der Mastzelltryptasespiegel im Serum wurde mit dem UniCAP Tryptase Fluorenzymeimmunoassay (Sweden Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden) bestimmt. Dafür wurde das automatisierte UniCAP-100 Gerät verwendet.

3.3.9 Atopische Diathese

Bei anamnestischem Vorliegen von Heuschnupfen, Asthma bronchiale, atopischem Ekzem oder einer positiven Reaktion im Hauttest gegen eines oder mehrere der getesteten Aeroallergene wurde eine atopische Diathese festgestellt.

3.4 Gruppeneinteilungen

Einige kontinuierliche Variablen (Alter, Konzentration spezifischer IgE-Antikörper) wurden für die Auswertung zum Teil in kategoriale Variablen umgewandelt. Dazu wurden für einige Parameter Gruppeneinteilungen eingeführt.

3.4.1 Altersklassen

Das Alter der Patienten wurde in vier Altersstufen unterteilt und zwar in Patienten zwischen 0 und 20 Jahren, zwischen 21 und 40 Jahren, zwischen 41 und 60 Jahre und 61 und älter.

3.4.2 Diagnosegruppen

Das Patientenkollektiv wurde entsprechend der aus Anamnese und Testergebnis ermittelten Diagnose eingeteilt: Allergie gegen Bienengift, Wespengift oder sowohl Bienen- als auch Wespengift. Die vierte Patientengruppe hatte anamnestisch eine typische systemische Soforttyp-Reaktion auf Hymenopterengift, es ließ sich aber keine Sensibilisierung gegen Insektengift nachweisen und somit auch keine eindeutige Diagnose stellen.

3.4.3 Zeitabstand zwischen letztem Sticheignis und Erstvorstellung zur Diagnostik

Für den Zeitabstand zwischen dem letzten Sticheignis und der Erstvorstellung zur Diagnostik wurde eine Einteilung in sechs Gruppen vorgenommen:

- 2-4 Wochen,
- > 1-6 Monate,
- > 6–12 Monate,
- > 1–2 Jahre,
- > 2–5 Jahre,
- > 5 Jahre.

3.4.4 Grenzwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum

Eine Mastzelltryptasekonzentration von einschließlich 11,4 µg/ml und weniger wurde als innerhalb des Normbereichs befindlich und eine Konzentration größer 11,4 µg/l als erhöhte Mastzelltryptasekonzentration definiert.

3.4.5 Hauttest

Hier wurden Pricktest und Intradermaltest mit Hymenopteregift zusammengefasst. Zeigte der Patient eine positive Reaktion im Pricktest bei einer Insektengiftkonzentration von ≤ 10 µg/ml, wurde dies als „niedrige Reaktionsschwelle im Hauttest“ gegen das betreffende Gift definiert und als Schwellenwert die Giftkonzentration von 10 µg/ml angenommen. Hatte der Patient eine positive Reaktion im Pricktest erst ab 100 µg/ml Insektengift oder nur im Intradermaltest gegen das betreffende Gift, so wurde dies als „hohe Reaktionsschwelle“ bezeichnet.

3.4.6 CAP-Klassen

Die CAP-Klassen wurden zusätzlich in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit nicht nachweisbaren spezifischen IgE-Antikörpern (CAP-Klasse 0) sowie Patienten mit nachgewiesenen spezifischen IgE-Antikörpern (CAP-Klassen 1 bis 6).

3.5 Statistische Methoden

Die Daten wurden über ein Softwareprogramm (Microsoft Excel 7.0; Microsoft Corporation) eingegeben. Zur statistischen Auswertung wurden die so erhobenen Daten in das Statistikprogramm SPSS 12.0 für Microsoft (Statistical Package for the Social Sciences) transformiert.

Bei nicht normal verteilten metrischen Werten (Mastzelltryptasekonzentration und spezifische Antikörperkonzentration gegen Insektengift) wurde der Mann-Whitney-Test (U-Test) verwendet, ein nicht-parametrischer Rangsummentest bei zwei verbundenen Stichproben. Bei mehr als zwei unverbundenen Stichproben wurde der Rangsummentest nach Kruskal-Wallis (H-Test) angewandt.

Für das Alter der Patienten wurde ein Mittelwertsvergleich für kontinuierliche, metrische Variablen (T-Test) bzw. eine univariaten Varianzanalyse (ANOVA-Prozedur) verwendet.

Der χ^2 -Test für Kontingenztafeln wurde zur Auswertung von Häufigkeiten kategorialer Variablen verwendet.

Es galt das Signifikanzniveau $p=0,05$.

Aussagen der verschiedenen Signifikanzstufen:

- $p \leq 0,05$ Eine Aussage ist signifikant. Sie trifft mit mindestens 95 % zu.
- $p \leq 0,01$ Die Wahrscheinlichkeit liegt bei mindestens 99 %.
- $p > 0,05$ Der Unterschied zweier Stichproben ist unter 95 % und somit nicht signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Im Zeitraum vom ersten Januar bis zum 31. Dezember 2000 stellten sich insgesamt 224 Patienten mit der Frage nach einer behandlungsbedürftigen Hymenopteren-giftallergie vor. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden sechs Patienten, bei denen eine Allergie gegen einen anderen Auslöser vorlag, neun Patienten, die bereits früher hyposensibilisiert worden waren beziehungsweise bei denen die Behandlung auswärts eingeleitet worden war oder bei denen der Zeitabstand zwischen dem letzten Stichereignis und den Haut- und Bluttests weniger als zwei Wochen betrug. Weiter ausgeschlossen wurden 19 Patienten mit der Diagnose einer verstärkten lokalen Reaktion und acht Patienten, bei denen die Diagnose einer psycho-vegetativen Reaktion gestellt wurde. 34 Patienten ließen die zur Diagnose-sicherung erforderlichen Haut- und Bluttests nicht vollständig durchführen, so dass der Verdacht auf eine Hymenoptereingiftallergie nicht bestätigt werden konnte. Diese Patienten wurden ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen.

In die Auswertung eingeschlossen wurden 148 Patienten mit vollständig erhobenen Datensätzen, einer anamnestisch angegebenen anaphylaktischen Stichreaktion und einer vollständigen Diagnostik bei Verdacht auf eine Hymenoptereingiftallergie.

4.1.1 Geschlecht, Alter und atopische Anamnese

Von den 148 Patienten waren 70 (47,3 %) männlichen und 78 (52,7 %) weiblichen Geschlechts.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 39,5 Jahren mit einer Standardab-weichung von 16,2 Jahren. Der jüngste Patient war sechs, der älteste 76 Jahre alt.

Die Verteilung der Patienten in den einzelnen Altersstufen zeigt Tabelle 4.1.1. Die dabei am stärksten vertretene Altersklasse war die der 21- bis 40-jährigen Patienten mit 45,9 %.

Tab. 4.1.1: Einteilung der Patienten in Altersklassen

Alter (Jahre)	Patienten (n)	Patienten je Altersklasse (n)	%
- 10	8		
11- 20	10	18	12,2
21- 30	20		
31- 40	48	68	45,9
41- 50	20		
51- 60	26	46	31,1
61- 70	14		
> 70	2	16	10,8
Gesamt	148	148	100,0

97 Patienten (65,5 %) boten keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen einer atopischen Diathese. Bei 48 Patienten (32,4 %) wurde das Vorliegen einer Atopie festgestellt, wohingegen bei fünf Patienten (2,0 %) die Atopieanamnese oder die Pricktestung mit den häufigsten Aeroallergenen fehlte, so dass eine Zuordnung nicht erfolgen konnte.

4.1.2 Hymenopterengiftsensibilisierung

4.1.2.1 Hauttestergebnisse mit Bienen- und Wespengift (Hauttestschwelle)

93 (62,8 %) aller Patienten zeigten im Hauttest mit Bienengift eine positive Reaktion. Eine niedrige Hauttestschwelle für Bienengift wurde bei 15 Patienten (10,1 %) festgestellt.

Der Hauttest mit Wespengift ergab für 128 der 148 Patienten (86,5 %) ein positives Ergebnis. Eine niedrige Hauttestschwelle trat bei 14 (9,5 %) Patienten auf. Eine Übersicht der Hauttestergebnisse ist der Tabelle 4.1.2.1 zu entnehmen.

Tab. 4.1.2.1: Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion mit Bienengift und Wespengift

	Hauttestergebnis Bienengift (n)	%	Hauttestergebnis Wespengift (n)	%
Alle getesteten Konzentrationen negativ	55	37,2	20	13,5
Hohe Hauttestschwellen- konzentration ($\geq 100 \mu\text{g/ml}$)	78	52,7	114	77,0
Niedrige Hauttestschwellen- konzentration ($\leq 10 \mu\text{g/ml}$)	15	10,1	14	9,5
Gesamt	148	100,0	148	100,0

4.1.2.2 Insektengift-spezifische IgE-Antikörper

Bei 63 von 148 Patienten (42,5 %) ließ sich kein Nachweis für spezifische IgE-Antikörper gegen Bienengift im Serum erbringen.

Einzelheiten zu den Ergebnissen der spezifischen IgE-Antikörper gegen Bienengift zeigt die Tabelle 4.1.2.2.1.

Tab.4.1.2.2.1: Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienengift

CAP- Klasse	0	1	2	3	4	5	6	Gesamt
Häufigkeit (n)	63	9	37	25	8	5	1	148
%	42,5	6,1	25,0	16,9	5,4	3,4	0,7	100,0

Bei 37 Patienten (25,0 %) waren keine spezifischen IgE-Antikörper gegen Wespengift messbar.

Einzelheiten zu den Ergebnissen der spezifischen IgE-Antikörper gegen Wespengift zeigt die Tabelle 4.1.2.2.2.

Tab. 4.1.2.2.2: Spezifische IgE-Antikörper gegen Wespengift

CAP-Klasse	0	1	2	3	4	5	6	Gesamt
Häufigkeit (n)	37	13	52	35	8	0	3	148
%	25,0	8,8	35,1	23,7	5,4	0	2,0	100,0

22 Patienten (14,9 %) wiesen weder spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- noch gegen Wespengift auf. Bei 63 Patienten (42,5 %) wurden serologisch ausschließlich IgE-Antikörper gegen Wespengift und bei 37 Patienten (25,0 %) ausschließlich IgE-Antikörper gegen Bienengift gemessen (siehe Tabelle 4.1.2.2.3).

Tab. 4.1.2.2.3: Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Bienen- und Wespengift

CAP-Klasse	spezifische IgE-Antikörper gegen Wespengift/ Patienten (n)						Gesamt/ Patienten (n)	
	0	1	2	3	4	6		
Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienengift/ Patienten (n)	0	22	5	22	13	1	0	63
1	1	2	4	2	0	0	9	
2	5	2	15	11	3	1	37	
3	8	2	6	5	2	2	25	
4	1	1	3	2	1	0	8	
5	0	1	2	1	1	0	5	
6	0	0	0	1	0	0	1	
Gesamt/Patienten (n)	37	13	52	35	8	3	148	

4.1.3 Anzahl der Stichreaktionen

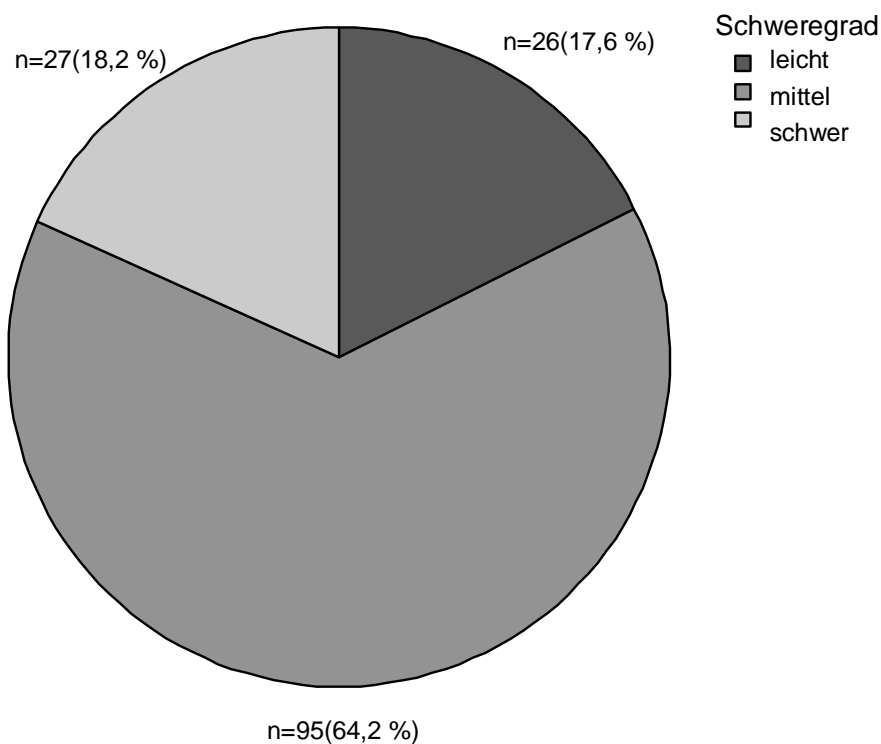
104 Patienten (70,3 %) kamen zur Erstvorstellung nach nur einer anaphylaktischen Stichreaktion.

44 Patienten (29,7 %) hatten bei der Vorstellung zur Diagnostik bereits mehrere anaphylaktische Stichreaktionen erlitten.

4.1.4 Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion

Als Ausprägung der anamnestisch angegebenen anaphylaktischen Stichreaktion wurde für 26 Patienten (17,6 %) eine Reaktion vom Schweregrad I, für 95 Patienten (64,2 %) vom Schweregrad II sowie für 27 Patienten (18,2 %) vom Schweregrad III festgestellt. Eine Reaktion vom Schweregrad IV trat nicht auf (siehe Abbildung 4.1.4).

Abb. 4.1.4: Schweregrad der anamnestischen Stichreaktion



4.1.5 Zeitabstand zwischen dem letzten Stichereignis und dem Beginn der klinischen Diagnostik

Im Durchschnitt betrug der Zeitabstand zwischen dem letzten Stichereignis und dem Zeitpunkt der Vorstellung zur Diagnostik 22,9 Monate. Der geringste Zeitabstand lag bei zwei Wochen und der größte betrug 29,9 Jahre. Aus Tabelle 4.1.5 ist ersichtlich, dass bei 30 Patienten (20,3 %) bereits innerhalb des ersten Monats mit

diagnostischen Maßnahmen begonnen wurde. Innerhalb eines Jahres waren es 116 Patienten (78,4 %) und nach einem Zeitabstand von mehr als fünf bis 29,9 Jahren immerhin noch 17 Patienten (11,5 %).

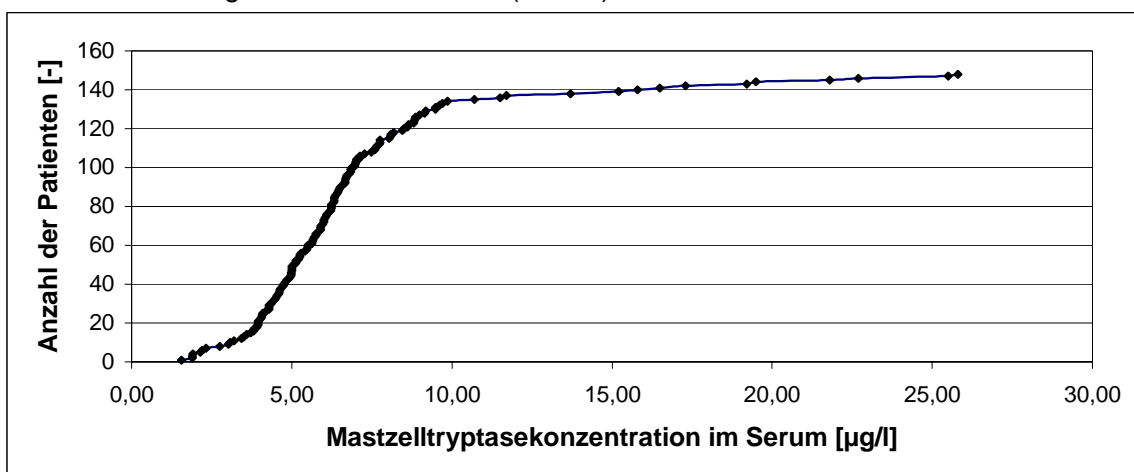
Tab. 4.1.5: Zeitabstand zwischen dem letzten Sticheignis und der Vorstellung zu diagnostischen Maßnahmen

Zeitabstand	Patienten (n)	%
2-4 Wochen	30	20,3
>1-6 Monate	53	35,8
>6-12 Monate	33	22,3
>1-2 Jahre	10	6,7
>2-5 Jahre	5	3,4
>5 Jahre	17	11,5
Gesamt	148	100,0

4.1.6 Mastzelltryptasekonzentration im Serum

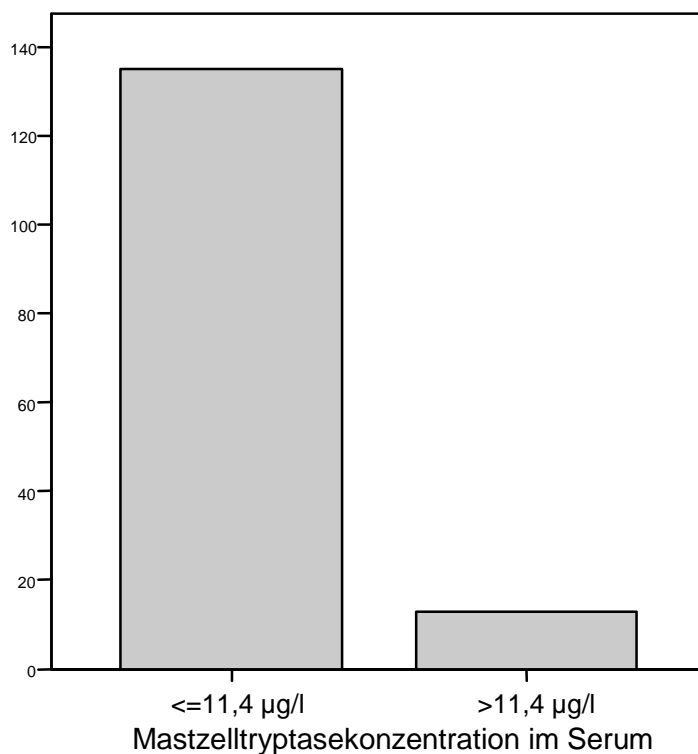
Der Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum betrug 6,9 $\mu\text{g/l}$ mit einer Standardabweichung von 4,2 $\mu\text{g/l}$. Die niedrigste gemessene Mastzelltryptasekonzentration betrug 1,6 $\mu\text{g/l}$ und die höchste 25,8 $\mu\text{g/l}$ (grafische Darstellung in Abbildung 4.1.6.1). Der Median lag bei 6,1 $\mu\text{g/l}$ und das geometrische Mittel ebenfalls bei 6,1 $\mu\text{g/l}$. Die 95ste Perzentile betrug 16,9 $\mu\text{g/l}$.

Abb. 4.1.6.1: Summenkurve der Mastzelltryptasekonzentration im Serum für alle ausgewerteten Patienten (n=148)



Bei Einteilung der Patienten gemäß den Herstellerangaben zur 95sten Perzentile der Mastzelltryptasekonzentration im Serum ($11,4 \mu\text{g/l}$) fanden sich 135 Patienten (91,2 %) mit Mastzelltryptasekonzentration im Serum unterhalb der 95sten Perzentile und 13 Patienten (8,8 %) mit einem darüber hinaus erhöhten Serumspiegel der Mastzelltryptasekonzentration (siehe auch Abbildung 4.1.6.2).

Abb. 4.1.6.2: Patienten mit Mastzelltryptasekonzentration im Serum unterhalb bzw. oberhalb der 95sten Perzentile ($11,4 \mu\text{g/l}$)



4.1.7 Diagnosegruppen

Anhand der Anamnese und der Ergebnisse der allergologischen Tests wurden die 148 Patienten vier Gruppen zugeordnet (siehe Tabellen 4.2.1 und 4.2.2). Bei 29 Personen (19,6 %) wurde eine Allergie gegen Bienengift, bei 94 Personen (63,5 %) eine Allergie gegen Wespengift und bei 20 Personen (13,5 %) wurde eine Allergie sowohl gegen Bienen- als auch Wespengift festgestellt. Bei fünf Patienten (3,4 %) mit anaphylaktischer Stichreaktion war eine Sensibilisierung gegen Hymenopteren-gift nicht nachweisbar.

4.2 Anamnestische und diagnostische Parameter in Bezug auf die unterschiedlichen Diagnosen

4.2.1 Alter, Geschlecht, Atopie und Anzahl der Stichreaktionen

Der Altersdurchschnitt der Patienten mit nachgewiesener Insektengiftsensibilisierung (n=143) lag zwischen 39,0 und 40,1 Jahren. Patienten ohne Sensibilisierungsnachweis (n=5) waren mit im Durchschnitt 30,2 Jahren deutlich jünger.

Patienten mit Bienengiftallergie waren überwiegend männlich (55,2 %). Bei den Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie waren 60,0 % Männer. Unter den Patienten mit Wespengiftallergie überwogen die Frauen (56,4 %).

Zwei von fünf Patienten (40 %) ohne Sensibilisierung wiesen eine atopische Diathese auf. Bei den Bienengift- oder Wespengift-allergischen Patienten war der Anteil der Atopiker annähernd gleich, wobei die Bienengiftallergiker bei 34,5 % und die Wespengiftallergiker bei 30,1 % lagen. Deutlich häufiger zeigte sich eine atopische Diathese bei den Bienen- und Wespengift-allergischen Patienten (42,1 %).

Tab. 4.2.1: Alter, Geschlecht, Anzahl der Stichreaktionen und Atopie in Abhängigkeit von der Diagnose

Diagnose	Patienten (n / %)	Alters- durchschnitt± Standard- abweichung (Jahre)	Männliches Geschlecht (%)	Mehrere Stich- reaktionen (n / %)	Atopie (%)
Bienengift- allergie	29 / 19,6	39,0±18,2	55,2	15 / 51,7	34,5
Wespengift- allergie	94 / 63,5	40,1±15,7	43,6	21 / 22,3	30,1
Bienen- und Wespengift- allergie	20 / 13,5	39,8±16,0	60,0	5 / 25,0	42,1
Keine Sensibilisie- rung	5 / 3,4	30,2±15,7	20,0	3 / 60,0	40,0

60 % der Patienten ohne Sensibilisierung hatten bereits mehrere anaphylaktische Stichreaktionen. Über die Hälfte der Patienten mit Bienengiftallergie (51,7 %), aber

nur 20,3 % der Patienten mit Wespengiftallergie und 25,0 % der Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie hatten mehr als eine anaphylaktische Stichreaktion. Einzelheiten finden sich in Tabelle 4.2.1.

4.2.2 Spezifische IgE- Antikörper gegen Bienen- und Wespengift

Der Mittelwert der spezifischen IgE-Antikörperkonzentration gegen Bienengift für das Bienengift-allergische Patientenkollektiv war mit 18,4 kU/l deutlich höher als die durchschnittliche Konzentration von 4,5 kU/l der Wespengift-spezifischen IgE-Antikörper bei den Patienten mit Wespengiftallergie. Auch bei Patienten, für die abschließend die Diagnose Wespengiftallergie gestellt wurde, zeigten sich Bienengift-spezifische IgE-Antikörper in einer durchschnittlichen Konzentration von 2,2 kU/l. In vergleichsweise deutlich niedrigerer Konzentration fanden sich bei Patienten mit Bienengiftallergie nicht-krankheitsursächliche Wespengift-spezifische IgE-Antikörper, die durchschnittlich in einer Konzentration von 2,1 kU/l nachweisbar waren.

Einzelheiten sind in Tabelle 4.2.2 dargestellt.

Tab. 4.2.2: Übersicht aller Patienten nach Diagnosegruppen für diagnostische Parameter

Diagnose	MZT [$\mu\text{g/l}$]* Mittelwert \pm Standard- abweichung	Bienengift- spezifische IgE- Antikörper [kU/l] Mittelwert und Standardabweichung	Wespengift- spezifische IgE- Antikörper [kU/l] Mittelwert und Standardabweichung
Bienengift- allergie	7,1 \pm 4,3	18,4 \pm 23,6	2,1 \pm 6,7
Wespengift- allergie	6,4 \pm 3,5	2,2 \pm 5,8	4,5 \pm 6,9
Bienen- und Wespengift- allergie	8,6 \pm 6,0	4,1 \pm 5,8	4,5 \pm 9,9
Keine Sensibilisie- rung	8,6 \pm 6,0	-----	-----

* Mastzelltryptasekonzentration im Serum

4.2.4 Schweregrad der Stichreaktion und Alter

Patienten mit einem höheren Schweregrad der anamnestischen Stichreaktion waren im Durchschnitt älter als Patienten mit leichteren Reaktionen. So betrug der Altersdurchschnitt bei den Patienten mit leichter anaphylaktischer Stichreaktion 35,6 Jahre, bei den Patienten mit mittlerem Schweregrad 39,0 Jahre und bei den Patienten mit schwerer Stichreaktion waren es durchschnittlich 45,2 Jahre (siehe auch Tabelle 4.2.4). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,083$).

Tab. 4.2.4: Alter der Patienten in Bezug auf den Schweregrad der Stichreaktion

Schweregrad der Stichreaktion	Altersdurchschnitt \pm Standardabweichung (Jahre)	Alter Median und Range (Jahre)	Patienten (n)
Leicht	35,6 \pm 17,1	36,5 (6-65)	26
Mittel	39,0 \pm 16,3	37,0 (6-76)	95
Schwer	45,2 \pm 13,7	48,0 (13-65)	27
Insgesamt	39,5 \pm 16,2	39,0 (6-76)	148

4.2.5 Schweregrad der Stichreaktion und Mastzelltryptasekonzentration im Serum

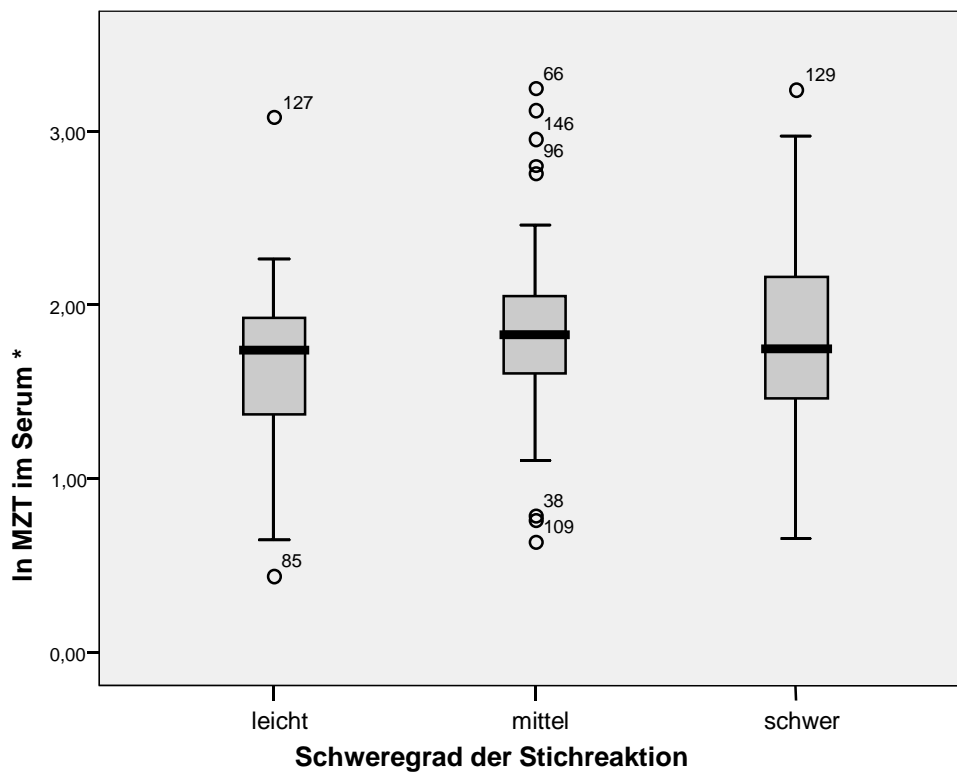
Bezog man den Schweregrad der anamnestischen Stichreaktion auf die Mastzelltryptasekonzentration im Serum, so konnte mit zunehmendem Schweregrad auch eine höhere durchschnittliche Mastzelltryptasekonzentration festgestellt werden (siehe auch Tabelle 4.2.5). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,225$).

Eine grafische Darstellung der Streubreite der Mastzelltryptasekonzentration im Serum in Abhängigkeit vom Schweregrad der anamnestischen Stichreaktion zeigt Abbildung 4.2.5.

Tab. 4.2.5: Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) in Abhängigkeit vom Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion

Schweregrad der Stichreaktion	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
	Leicht	6,0 \pm 3,8	
Mittel	7,0 \pm 3,7	6,2 (1,9-25,8)	95
Schwer	7,8 \pm 5,7	5,8 (1,9-25,5)	27
Insgesamt	7,0 \pm 4,2	6,1 (1,6-25,8)	148

Abb. 4.2.5: Grafische Darstellung der Streubreite der Mastzelltryptasekonzentrationen im Serum in Abhängigkeit vom Schweregrad der Stichreaktion



* natürlicher Logarithmus der Mastzelltryptasekonzentration im Serum

4.2.6 Schweregrad der Stichreaktion und Geschlecht

Männer hatten häufiger als Frauen eine leichte oder schwere anaphylaktische Stichreaktion in der Vorgeschichte. Die Frauen hatten überwiegend eine Reaktion vom mittleren Schweregrad.

Die genauen Zahlen sind der Tabelle 4.2.6 zu entnehmen.

Tab. 4.2.6: Schweregrad der anamnestischen Stichreaktion und Geschlecht

Anzahl der Patienten (n)/ (%)		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Schweregrad der Stichreaktion	Leicht	14 (20,0 %)	12 (15,4 %)	26
	Mittel	40 (57,1 %)	55 (70,5 %)	95
	Schwer	16 (22,9 %)	11 (14,1 %)	27
Gesamt		70 (100,0 %)	78 (100,0 %)	148

Bezüglich des Schweregrads der Stichreaktion konnte zwischen den beiden Geschlechtern kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,220$).

4.2.7 Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Atopie

Zwischen Patienten mit und ohne atopische Diathese gab es keinen Unterschied in Bezug auf die Mastzelltryptasekonzentration im Serum (siehe Tabelle 4.2.7).

Tab. 4.2.7: Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) bei nicht atopischen und atopischen Patienten

Atopie	MZT Mittelwert \pm Standard- abweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
Keine atopische Diathese	7,0 \pm 4,5	6,0 (1,6-25,8)	97
Atopische Diathese	6,9 \pm 3,5	6,2 (1,9-21,8)	48
Insgesamt	7,0 \pm 4,2	6,0 (1,6-25,8)	145

4.3 Unterschiede zwischen Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie

4.3.1 Anzahl der Stichreaktionen

48,3 % der Bienengift-allergischen Patienten und 77,7 % der Wespengift-allergischen Patienten hatten vor Beginn der Diagnostik lediglich eine anaphylaktische Stichreaktion.

51,7 % der Patienten mit Bienengiftallergie und 22,3 % der Patienten mit Wespengiftallergie hatten vor Beginn der Diagnostik bereits mehrere anaphylaktische Stichreaktionen. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,003$).

4.3.2 Alter, Geschlecht und Atopie

Der Altersdurchschnitt der Bienengift-allergischen Patienten lag bei 39,0 Jahren und der Wespengift-allergischen Patienten bei 40,1 Jahren. Der Altersunterschied war nicht signifikant ($p=0,765$). Allerdings fanden sich unter den Bienengift-allergischen Patienten mehr Kinder und Jugendliche (<21 Jahre) sowie mehr ältere (>60 Jahre) Patienten als unter den Wespengift-allergischen Patienten.

Die Aufteilung der Patienten nach verschiedenen Altersklassen ist der Tabelle 4.3.2 zu entnehmen.

Tab. 4.3.2: Altersklassen der Bienengift- oder Wespengift-allergischen Patienten

Alter (Jahre)	Bienengift- allergische Patienten (n)	%	Wespengift- allergische Patienten (n)	%
0-20	5	17,2	10	10,6
21-40	12	41,4	44	46,8
41-60	7	24,2	31	33,0
≥61	5	17,2	9	9,6
Gesamt	29	100,0	94	100,0

Patienten mit Bienengiftallergie waren überwiegend männlich (55,2 %). Frauen überwogen bei den Patienten mit Wespengiftallergie (56,4 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,19$).

Zwischen den Patienten mit Bienengiftallergie und den Patienten mit Wespengiftallergie konnte in Bezug auf die Häufigkeit der atopischen Diathesen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,41$).

Die genauen Ergebnisse sind der Tabelle 4.2.1 zu entnehmen.

4.3.3 Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion

Keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Ausprägung des Schweregrades der Stichreaktion bestanden zwischen den Patienten mit Bienengiftallergie und den Patienten mit Wespengiftallergie. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 4.3.3 zu finden.

Tab. 4.3.3: Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion bei Patienten mit Bienengift- oder Wespengiftallergie

Schweregrad der Stichreaktion	Bienengift-allergische Patienten		Wespengift-allergische Patienten	
	(n)	%	(n)	%
Leicht	5	17,2	18	19,1
Mittel	18	62,1	61	64,9
Schwer	6	20,7	15	16,0
Gesamt	29	100,0	94	100,0

4.3.4 Insektengift-spezifische IgE-Antikörper

4.3.4.1 Insektengift-spezifische IgE-Antikörper gegen das krankheitsursächliche Insekt

Bei vier (13,8 %) der Bienengift-allergischen Patienten waren keine spezifischen IgE-Antikörper gegen Bienengift nachweisbar. 13 Patienten hatten spezifische IgE-Antikörper in Höhe der CAP-Klasse 3. Acht (27,6 %) der Bienengift-allergischen Patienten hatten einen sehr hohen Spiegel Bienengift-spezifischer IgE-Antikörper entsprechend der CAP-Klassen 4 und 5. Die genauen Ergebnisse sind der Tabelle 4.3.4.1.1 zu entnehmen.

Tab. 4.3.4.1.1: Nachweis Bienengift-spezifischer IgE-Antikörper bei Patienten mit Bienengiftallergie

CAP-Klasse	0	1	2	3	4	5	6	Gesamt
Häufigkeit (n)	4	0	4	13	3	5	0	29
%	13,8	0,0	13,8	44,8	10,3	17,3	0,0	100,0

Bei zwölf (12,8 %) der Wespengift-allergischen Patienten konnten keine Wespengift-spezifischen IgE-Antikörper festgestellt werden. Neun Patienten (9,6 %) hatten einen niedrigen Spiegel spezifischer IgE-Antikörper entsprechend der CAP-Klasse 1.

Ein sehr hoher Serumspiegel der spezifischen IgE-Antikörper in Höhe der CAP-Klassen 4 und 6 war für neun Patienten (9,6 %) festgestellt worden. Die Ergebnisse sind der Tabelle 4.3.4.1.2 zu entnehmen.

Tab. 4.3.4.1.2: Nachweis Wespengift-spezifischer IgE-Antikörper bei Patienten mit Wespengiftallergie

CAP-Klasse	0	1	2	3	4	5	6	Gesamt
Häufigkeit (n)	12	9	36	28	6	0	3	94
%	12,8	9,5	38,3	29,8	6,4	0,0	3,2	100,0

In der Tabelle 4.3.4.1.3 wurden die spezifischen IgE-Antikörperkonzentrationen in kU/l gegen das jeweils allergieauslösende Insektengift für die Bienengift-allergischen und Wespengift-allergischen Patienten gegenübergestellt.

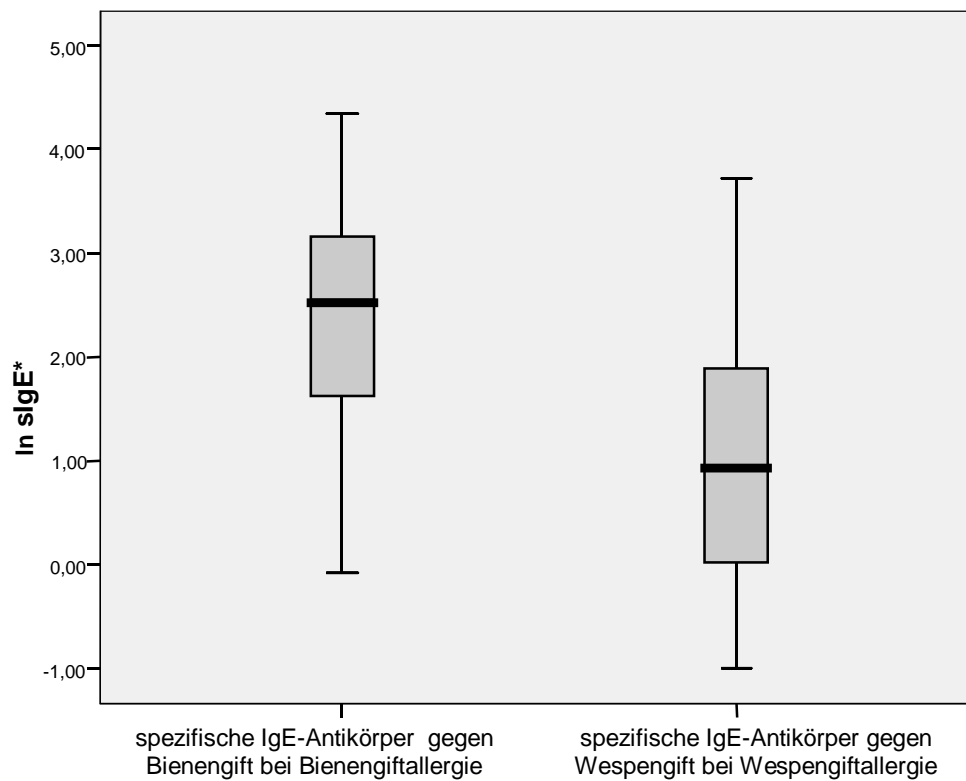
Tab. 4.3.4.1.3: Spezifische IgE-Antikörper für das jeweils krankheitsursächliche Insektengift bei Patienten mit Bienengift- oder Wespengiftallergie

	Patienten (n)	Spezifische IgE-Antikörper* Mittelwert \pm Standardabweichung [kU/l]	Spezifische IgE-Antikörper* Median (Range) [kU/l]
Bienengiftallergie	29	18,4 \pm 23,6	7,5 (0,0-77,4)
Wespengift-allergie	94	4,5 \pm 6,9	2,0 (0,0-41,4)
Insgesamt	123	7,8 \pm 14,1	2,6 (0,0-77,4)

* gegen das jeweils krankheitsursächliche Insekt

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Konzentration spezifischer IgE-Antikörper gegen das jeweils krankheitsursächliche Insekt der Bienengift-allergischen und Wespengift-allergischen Patienten ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 4.3.4.1.3).

Abb. 4.3.4.1: Spezifische IgE-Antikörperkonzentrationen (logarithmiert) für das jeweils krankheitsursächliche Insektengift bei Patienten mit Bienengift- oder Wespengiftallergie



* natürlicher Logarithmus der spezifischen IgE-Antikörper (slgE) gegen das krankheitsursächliche Insekt

4.3.4.2 Insektengift-spezifische IgE-Antikörper gegen das nicht krankheitsursächliche Insekt

In den Tabellen 4.3.4.2.1 und 4.3.4.2.2 wurden die spezifischen IgE-Antikörperkonzentration in CAP-Klassen gegen das jeweils nicht allergieauslösende Insektengift für die Bienengift-allergischen und Wespengift-allergischen Patienten gegenübergestellt.

44,8 % der Bienengift-allergischen Patienten zeigten eine spezifische IgE-Antikörperkonzentration gegen das nicht krankheitsursächliche Insekt.

Für die Wespengift-allergischen Patienten lag der Nachweis einer spezifischen IgE-Antikörperkonzentration gegen das nicht krankheitsursächliche Insekt bei 46,8 %.

Tab. 4.3.4.2.1: Nachweis Wespengift-spezifischer IgE-Antikörper bei Patienten mit Bienengiftallergie

CAP-Klasse	0	1	2	3	4	5	6	Gesamt
Häufigkeit (n)	16	2	7	3	1	0	0	29
%	55,2	6,9	24,1	10,3	3,5	0	0	100,0

Tab. 4.3.4.2.2: Nachweis Bienengift-spezifischer IgE-Antikörper bei Patienten mit Wespengiftallergie

CAP-Klasse	0	1	2	3	4	5	6	Gesamt
Häufigkeit (n)	50	7	25	8	4	0	0	94
%	53,2	7,4	26,6	8,5	4,3	0	0	100,0

4.3.5 Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion

4.3.5.1 Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion gegen das jeweils krankheitsursächliche Insektengift

Bei den Hauttestungen mit Bienen- und Wespengift reagierten alle Patienten gegen das jeweils krankheitsursächliche Insektengift.

Die Hauttestschwelle gegen Bienengift der Bienengift-allergischen Patienten lag niedriger als die Hauttestschwelle gegen Wespengift des Wespengift-allergischen Patientenkollektivs (siehe auch Tabelle 4.3.5.1), war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,220$).

Tab. 4.3.5.1: Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion gegen das jeweils krankheitsursächliche Insektengift

	Bienengift- allergische Patienten (n)	%	Wespengift- allergische Patienten (n)	%
Hohe Hauttestschwelen- konzentration ($>100 \mu\text{g/ml}$)	23	79,3	82	87,2
Niedrige Hauttestschwelen- konzentration ($\leq 10 \mu\text{g/ml}$)	6	20,7	12	12,8
Gesamt	29	100,0	94	100,0

4.3.5.2 Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion gegen das jeweils nicht krankheitsursächliche Insektengift

Im Hauttest waren zusammengefasst 61 Patienten (49,6 %) mit Bienengift- oder Wespengiftallergie gegen das nicht krankheitsursächliche Gift sensibilisiert. Für die Reaktionsbereitschaft auf das nicht krankheitsursächliche Insektengift spielte die Diagnose Bienengift- oder Wespengiftallergie keine Rolle.

62 Patienten (50,4 %) mit Bienen- oder Wespengiftallergie hingegen zeigten im Hauttest nur gegen das krankheitsursächliche Gift eine positive Reaktion.

Die genauen Ergebnisse sind der Tabelle 4.3.5.2 zu entnehmen.

Tab. 4.3.5.2: Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion gegen das jeweils nicht krankheitsursächliche Insektengift

	Bienengift- allergische Patienten (n)	%	Wespengift- allergische Patienten (n)	%
Keine Reaktion im Hauttest	13	44,8	49	52,1
Hohe Hauttestschwelen- konzentration ($\geq 100 \mu\text{g/ml}$)	16	55,2	41	43,6
Niedrige Hauttestschwelen- konzentration ($\leq 10 \mu\text{g/ml}$)	0	0,0	4	4,3
Gesamt	29	100,0	94	100,0

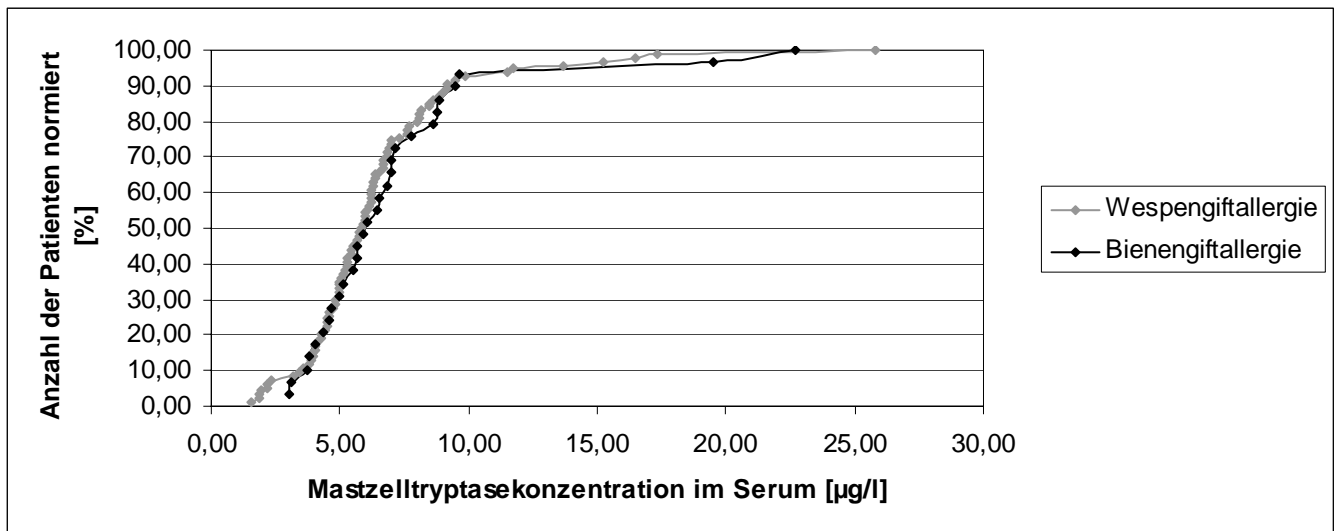
4.3.6 Mastzelltryptasekonzentration im Serum

Die Untersuchung der Mastzelltryptasekonzentration im Serum bei den Bienengift-allergischen Patienten ergab einen Mittelwert von 7,1 $\mu\text{g/l}$ ($\pm 4,3 \mu\text{g/l}$), einen Median bei 6,5 $\mu\text{g/l}$ (3,0 $\mu\text{g/l}$ -22,7 $\mu\text{g/l}$) und eine 95ste Perzentile von 21,1 $\mu\text{g/l}$. Das geometrische Mittel lag bei 6,3 $\mu\text{g/l}$.

Bei den Wespengift-allergischen Patienten ergab sich für die Mastzelltryptasekonzentration im Serum ein Mittelwert von 6,4 $\mu\text{g/l}$ ($\pm 3,5 \mu\text{g/l}$), ein Median von 5,9 $\mu\text{g/l}$ (1,6 $\mu\text{g/l}$ -25,8 $\mu\text{g/l}$) und eine 95ste Perzentile von 14,1 $\mu\text{g/l}$. Das geometrische Mittel lag bei 5,8 $\mu\text{g/l}$.

Stellt man die Einzelwerte der Mastzelltryptasekonzentration von Bienengift-allergischen und Wespengift-allergischen Patienten als normierte Summenkurve dar, zeigt sich eine parallel verlaufende Verteilung (siehe Abbildung 4.3.6).

Abb. 4.3.6: Normierte Summenkurve der Mastzelltryptasekonzentrationen im Serum für das Bienengift-allergische und das Wespengift-allergische Patientenkollektiv



4.3.6.1 Erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum

Bei den Bienengift-allergischen Patienten wurde bei zwei von 29 Patienten (6,9 %) eine über den Grenzwert von 11,4 µg/l erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum festgestellt.

Bei Patienten mit Wespengiftallergie (n=94) wurde bei sieben Patienten (7,6 %) eine über den Grenzwert von 11,4 µg/l erhöhte Mastzelltryptasekonzentration gemessen (siehe Tabelle 4.3.6.1). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant (p=0,642).

Tab. 4.3.6.1: Über den Grenzwert (11,4 µg/l) erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum bei Patienten mit Bienengift- oder Wespengiftallergie

Mastzelltryptasekonzentration im Serum [µg/l]	Bienengift-allergische Patienten		Wespengift-allergische Patienten		Patienten Gesamt	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
≤11,4	27	93,1	87	92,6	114	92,7
>11,4	2	6,9	7	7,4	9	7,3
Gesamt	29	100,0	94	100,0	123	100,0

4.3.6.2 Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration und der Konzentration spezifischer IgE- Antikörper im Serum gegen das jeweils krankheitsursächliche Insektengift

Bei den Bienengift-allergischen Patienten, für die kein Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Bienengift erbracht werden konnte, wurde ein Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum von 6,0 µg/l festgestellt. Dagegen zeigte sich bei Bienengift-allergischen Patienten, bei denen ein Nachweis gegen Bienengift-spezifische IgE-Antikörper erbracht werden konnte, ein Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum von 7,3 µg/l (siehe Tabelle 4.3.6.2.1).

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,692).

Tab. 4.3.6.2.1: Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) bei Fehlen oder Vorliegen von spezifischen IgE-Antikörpern bei Bienengift-allergischen Patienten

	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
Kein Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Bienengift	6,0 \pm 2,6	5,3 (3,8-9,6)	4
Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Bienengift (CAP-Klassen ≥ 1)	7,3 \pm 4,5	6,5 (3,0-22,7)	25
Insgesamt	7,1 \pm 4,3	6,0 (3,0-22,7)	29

In einer Einzelfallbetrachtung wurde festgestellt, dass sich bei allen vier Bienengift-allergischen Patienten mit fehlendem Nachweis für spezifische IgE-Antikörper die Mastzelltryptasekonzentrationen unterhalb des Grenzwertes von 11,4 $\mu\text{g/l}$ befand. Die zwei Patienten, bei denen die Mastzelltryptasekonzentration im Serum sehr deutlich über dem Grenzwert lag, wiesen im Serum spezifische IgE-Antikörper gegen Bienengift auf.

Wespengift-allergische Patienten ohne nachweisbare Wespengift-spezifische IgE-Antikörper hatten einen Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum von 8,7 $\mu\text{g/l}$. Bei den Wespengift-allergischen Patienten, für die ein Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Wespengift erbracht werden konnte, lag der Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum bei 6,1 $\mu\text{g/l}$ (siehe Tabelle 4.3.6.2.2). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,434$).

Tab. 4.3.6.2.2: Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) bei Fehlen bzw. Vorliegen von Wespengift-spezifischen IgE-Antikörpern bei Wespengift-allergischen Patienten

	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
Kein Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Wespengift	8,7 \pm 6,8	5,5 (2,2-25,8)	12
Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Wespengift (CAP-Klassen ≥ 1)	6,1 \pm 2,6	5,9 (1,6-16,5)	82
Insgesamt	6,4 \pm 3,5	5,9 (1,6-25,8)	94

In einer Einzelfallbetrachtung wurde festgestellt, dass sich bei drei von zwölf Wespengift-allergischen Patienten ohne Nachweis von Wespengift-spezifischen IgE-Antikörpern die Mastzelltryptasekonzentration im Serum über dem Grenzwert von 11,4 $\mu\text{g/l}$ befand. Vier Patienten, bei denen ein Nachweis Wespengift-spezifischer IgE-Antikörper vorlag, hatten ebenfalls eine über den Grenzwert von 11,4 $\mu\text{g/l}$ erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum.

4.3.6.3 Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Schweregrad der anamnestisch angegebenen Stichreaktion

Sowohl bei den Bienengift-allergischen Patienten als auch bei den Wespengift-allergischen Patienten konnte mit ansteigendem Schweregrad der anamnestischen Stichreaktion auch eine Zunahme des Mittelwerts der Mastzelltryptasekonzentration festgestellt werden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,719$ für Bienengiftallergie; $p=0,199$ für Wespengiftallergie).

Die genauen Ergebnisse sind den Tabellen 4.3.6.3.1 und 4.3.6.3.2 zu entnehmen.

Tab. 4.3.6.3.1: Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Stichreaktion bei Bienengift-allergischen Patienten

Schweregrad der Stichreaktion	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
Leicht	6,8 \pm 1,9	7,0 (4,4-9,6)	5
Mittel	7,0 \pm 4,3	5,8 (3,0-22,7)	18
Schwer	7,9 \pm 6,0	5,6 (3,7-19,5)	6
Gesamt	7,1 \pm 4,3	6,0 (3,0-22,7)	29

Tab. 4.3.6.3.2: Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Stichreaktion bei Wespengift-allergischen Patienten

Schweregrad der Stichreaktion	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
Leicht	5,0 \pm 2,0	5,2 (1,6-8,5)	18
Mittel	6,6 \pm 3,5	6,0 (1,9-25,8)	61
Schwer	7,3 \pm 4,5	5,8 (1,9-17,3)	15
Gesamt	6,4 \pm 3,5	5,9 (1,6-25,8)	94

4.3.6.4 Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Ergebnissen des Hauttests

4.3.6.4.1 Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Hauttestschwelenkonzentration für Bienengift

Bei Patienten mit Bienengiftallergie lag bei hoher Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion im Durchschnitt eine etwas höhere Mastzelltryptasekonzentration im Serum (7,3 $\mu\text{g/l}$) vor als bei Patienten mit niedriger Schwellenkonzentration (6,4 $\mu\text{g/l}$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,896$).

Die genauen Ergebnisse sind der Tabelle 4.3.6.4.1 zu entnehmen.

Tab. 4.3.6.4.1: Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) in Abhängigkeit von der Hauttestschwelenkonzentration gegen Bienengift bei Bienengift-allergischen Patienten

Hauttestreaktion gegen Bienengift	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
Hohe Hauttestschwelenkonzentration ($\geq 100\mu\text{g/ml}$)	7,3 \pm 4,7	5,9 (3,0-22,7)	23
Niedrige Hauttestschwelenkonzentration ($\leq 10\mu\text{g/ml}$)	6,4 \pm 2,1	6,5 (3,0-9,5)	6
Insgesamt	7,1 \pm 4,3	6,0 (3,0-22,7)	29

4.3.6.4.2 Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Hauttestschwelenkonzentration für Wespengift

Bei den Wespengift-allergischen Patienten lag bei einer hohen Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion durchschnittlich eine höhere Mastzelltryptasekonzentration im Serum (6,7 $\mu\text{g/l}$) vor. Bei Patienten mit niedriger Schwellenkonzentration der Hauttestung stellte man eine im Durchschnitt deutlich niedrigere Mastzelltryptasekonzentration im Serum (5,0 $\mu\text{g/l}$) fest ($p=0,056$).

Die genauen Ergebnisse sind der Tabelle 4.3.6.4.2 zu entnehmen.

Tab. 4.3.6.4.2: Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) in Abhängigkeit von der Hauttestschwelenkonzentration gegen Wespengift bei Wespengift-allergischen Patienten

Hauttestreaktion gegen Wespengift	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
Hohe Hauttestschwelenkonzentration ($\geq 100\mu\text{g/ml}$)	6,7 \pm 3,6	6,0 (1,6-25,8)	82
Niedrige Hauttestschwelenkonzentration ($\leq 10\mu\text{g/ml}$)	5,0 \pm 2,2	4,3 (1,9-9,1)	12
Insgesamt	6,4 \pm 3,5	5,9 (1,6-25,8)	94

4.3.6.5 Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Zeitabstand zwischen Stichereignis und Erstvorstellung zur Diagnostik

Bei den Bienengift- oder Wespengift-allergischen Patienten zeigte sich zwischen dem Zeitabstand vom Stichereignis und der Erstvorstellung zur Diagnostik keine Assoziation mit der Mastzelltryptasekonzentration im Serum.

Die genauen Mastzelltryptasekonzentrationen im Serum in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Stichereignis und Erstvorstellung zur Diagnostik sind den Tabellen 4.3.6.5.1 und 4.3.6.5.2 zu entnehmen.

Tab. 4.3.6.5.1: Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) in Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen Stichereignis und Erstvorstellung zur Diagnostik für die Bienengift-allergischen Patienten

Zeitabstand	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
2- 4 Wochen	5,3 \pm 2,0	5,2 (3,0-7,8)	6
>1- 6 Monate	7,4 \pm 4,1	7,0 (3,1-19,5)	13
>6- 12 Monate	9,3 \pm 7,7	6,5 (4,1-22,7)	5
>1- 2 Jahre	5,5	5,5	1
>5 Jahre	6,6 \pm 2,1	5,8 (5,0-9,6)	4
Insgesamt	7,1 \pm 4,3	6,0 (3,0-22,7)	29

Tab. 4.3.6.5.2: Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) in Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen Stichereignis und Erstvorstellung zur Diagnostik für die Wespengift-allergischen Männer und Frauen

Zeitabstand	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
2-4 Wochen	7,6 \pm 5,0	6,3 (1,6-25,8)	21
>1-6 Monate	6,4 \pm 2,9	6,2 (1,9-17,3)	32
>6-12 Monate	5,6 \pm 2,0	5,5 (2,1-9,9)	21
>1-2 Jahre	4,3 \pm 2,4	4,2 (1,9-8,2)	6
>2-5 Jahre	8,6 \pm 6,1	5,3 (3,2-16,5)	5
>5 Jahre	6,0 \pm 1,4	5,4 (4,0-8,1)	9
Insgesamt	6,4 \pm 3,5	5,9 (1,6-25,8)	94

4.3.6.6 Zusammenhang von Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Geschlecht

Im Mittelwertsvergleich der Mastzelltryptasekonzentration aufgeteilt nach Geschlecht bei den Bienengift-allergischen Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,036$). Es ergab sich ein Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration bei den männlichen Patienten von $8,5 \mu\text{g/l}$ und $5,5 \mu\text{g/l}$ bei den weiblichen Patienten (siehe auch Tabelle 4.3.6.6.1).

Tab. 4.3.6.6.1: Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) bei Bienengift-allergischen Männern und Frauen

Geschlecht	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Patienten (n)
Männlich	$8,5 \pm 5,3$	$7,1 (3,1-22,7)$	16
Weiblich	$5,5 \pm 1,5$	$5,5 (3,0-8,8)$	13
Insgesamt	$7,1 \pm 4,3$	$6,0 (3,0-22,7)$	29

Im Wespengift-allergischen Patientenkollektiv ergab sich tendenziell ebenfalls ein höherer Mastzelltryptasemittelwert für die männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Patienten. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p=0,337$). Der Mastzelltryptasemittelwert für die männlichen Patienten lag bei $7,1 \mu\text{g/l}$ und für die weiblichen Patienten bei $5,9 \mu\text{g/l}$ (siehe auch Tabelle 4.3.6.6.2).

Tab. 4.3.6.6.2: Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT) bei Wespengift-allergischen Männern und Frauen

Geschlecht	MZT Mittelwert \pm Standardabweichung [$\mu\text{g/l}$]	MZT Median (Range) [$\mu\text{g/l}$]	Anzahl der Patienten (n)
Männlich	$7,1 \pm 4,6$	$6,2 (1,9-25,8)$	41
Weiblich	$5,9 \pm 2,2$	$5,5 (1,6-11,7)$	53
Insgesamt	$6,4 \pm 3,5$	$5,9 (1,6-25,8)$	94

4.4 Doppelsensibilisierung bei Patienten mit Bienengift- oder Wespengiftallergie

Insgesamt 81 von 123 Patienten (65,9 %) der Patienten mit Bienengift- oder Wespengiftallergie hatten eine zusätzliche Sensibilisierung gegen das nicht krankheitsursächliche Gift.

Bei den doppelt sensibilisierten Patienten überwog das männliche Geschlecht mit 75,0 % bei den Bienengift-allergischen Patienten und 80,5 % bei den Wespengift-allergischen Patienten.

80,0 % der doppelt sensibilisierten Patienten mit Bienengiftallergie und 85,7 % der doppelt sensibilisierten Patienten mit Wespengiftallergie wiesen eine atopische Diathese auf.

Doppelt sensibilisierte Patienten gaben, anders als einfach sensibilisierte Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie, häufig mehrere Stichereignisse vor Beginn der diagnostischen Maßnahmen an.

Bienengift-allergische Patienten mit Sensibilisierung auch gegen das nicht krankheitsursächliche Insekt wiesen im Vergleich zu den Wespengift-allergischen Patienten und auch im Vergleich zu den einfach sensibilisierten Patienten eine höhere durchschnittliche Mastzelltryptasekonzentration im Serum auf. Einzelheiten finden sich in den Tabellen 4.4.1 und 4.4.2.

Tab. 4.4.1: Bienengift- oder Wespengift-allergische Patienten mit Doppelsensibilisierung gegen Bienengift und Wespengift (Hauttestreaktion positiv und/oder Insektengift-spezifische IgE-Antikörper nachweisbar bei krankheitsursächlichem Insekt und nicht krankheitsursächlichem Insekt)

	Patienten (n / % von Diagnose)	Alter Mittelwert und Standardab- weichung (Jahre)	Männliches Geschlecht (n / %)	Mehrere Stich- reaktionen (n / %)	Atopie (n / %)	MZT* Mittelwert und Standardab- weichung [µg/l]
Bienengift- allergie	19 / 65,5	40,3 ± 20,5	12 / 75,0	9 / 60,0	8 / 80,0	7,8 ± 5,0
Wespengift- allergie	62 / 66,0	39,1 ± 16,6	33 / 80,5	15 / 71,4	24 / 85,7	6,4 ± 3,2

* Mastzelltryptasekonzentration im Serum

Tab. 4.4.2: Patienten mit einer Sensibilisierung ausschließlich gegen krankheitsursächliches Insektengift (Hauttestreaktion positiv und/oder Insektengift-spezifische IgE-Antikörper nachweisbar)

	Patienten (n / % von Diagnose)	Alter Mittelwert und Standardab- weichung (Jahre)	Männliches Geschlecht (n / %)	Mehrere Stich- reaktionen (n / %)	Atopie (n / %)	MZT* Mittelwert und Standardab- weichung [µg/l]
Bienengift- allergie	10 / 34,5	36,7 ± 13,6	4 / 25,0	6 / 40,0	2 / 20,0	5,8 ± 2,1
Wespengift- allergie	32 / 34,0	42,0 ± 13,9	8 / 19,5	6 / 28,6	4 / 14,3	6,5 ± 4,1

* Mastzelltryptasekonzentration im Serum

4.5 Patienten mit Anamnese systemisch-anaphylaktischer Stichreaktion ohne Nachweis einer Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift

Bei fünf von 148 Patienten mit anaphylaktischer Stichreaktion ließ sich keine Sensibilisierung gegen Hymenoptereingifte nachweisen. Die Patienten zeigten weder eine Hauttestreaktion gegen Bienen- oder Wespengift, noch waren in ihrem Serum Insektengift-spezifische IgE-Antikörper nachweisbar.

Bei vier Patienten wurde zusätzlich ein Histaminfreisetzungstest durchgeführt, wobei sich dreimal keine Histaminfreisetzung nach Hymenoptereingift-Stimulation gezeigt hatte. In einem Fall fiel der Histamin-Release-Test positiv für Wespengift aus, obwohl das anamnestisch angegebene Insekt bei diesem Patienten eine Biene war. Somit war bei einem von vier weiterreichend untersuchten Patienten eine Hymenoptereingiftallergie nachweisbar.

Vier der fünf Patienten ohne nachweisbare Hymenoptereingiftsensibilisierung waren Frauen. Das Alter der Patienten lag zwischen neun und 52 Jahren. Als ursächliches Insekt wurde von vier Patienten eine Biene angegeben.

40,0 % der Patienten (n=2) wiesen anamnestisch eine Atopie auf. Auch diese beiden Patienten hatten als ursächliches Insekt eine Biene angegeben.

Tab. 4.5: Patienten mit anaphylaktischer Stichreaktion ohne Hymenoptereingiftsensibilisierung

	Geschlecht	Alter (Jahre)	SG *	Insekt°	Zeitabstand#	Atopie	MZT• [µg/l]	Histamin-Release-Test
Patient 1	weiblich	24	II	Biene	7 Jahre	ja	6,7	n.d."
Patient 2	männlich	35	II	Biene	2 Jahre	ja	6,4	pos.x (WG+)
Patient 3	weiblich	52	II	Biene	9 Monate	nein	19,2	neg.^
Patient 4	weiblich	31	III	Biene	14 Monate	n.d."	4,2	neg.^
Patient 5	weiblich	9	II	Wespe	2 Monate	nein	6,6	neg.^

* Schweregrad der Stichreaktion

° Angabe zum ursächlichen Insekt

Zeitabstand zwischen Stichereignis und Erstvorstellung zur Diagnostik

• Mastzelltryptasekonzentration im Serum

+ Wespengift

" nicht durchgeführt

x positiv

^ negativ

Das Zeitintervall zwischen dem letzten Stichereignis und dem Beginn der klinischen Diagnostik lag meist zwischen neun Monaten und sieben Jahren. Trotz schwerer Reaktion (Bewusstlosigkeit infolge eines Bienenstichs) hatte sich ein Patient erst 14 Monate nach dem Ereignis zu einer Untersuchung vorgestellt. Nur bei einer Patientin ohne nachweisbare Hymenoptereingiftsensibilisierung lag ein Zeitabstand von zwei Monaten zwischen dem Stichereignis und der klinischen Diagnostik. Diese Patientin hatte als ursächliches Insekt eine Wespe angegeben.

Patientin 1 gab anamnestisch eine systemische Stichreaktion mit Schweregrad II an. Der Stich erfolgte am Fuß. Sie klagte über Juckreiz am ganzen Körper, Hitzegefühl, Übelkeit, Schwindel und ein Engegefühl im Hals. Weiter berichtete sie von einer Gesichtsschwellung und Kreislaufstörungen.

Patient 2 hatte eine systemische Reaktion des Grades II. Auf einen Bienenstich am Arm seien neben subjektiven Symptomen wie Hitzegefühl, Engegefühl im Hals, Hustenreiz, Übelkeit auch ein generalisierter Hautausschlag, eine Rhinitis, Gesichtsschwellung, Atemnot, Erbrechen und Kreislaufstörung aufgetreten.

Patientin 3 gab anamnestisch Symptome vom Schweregrad II an. Nach einem Stich am Bauch sei ein generalisierter Hautausschlag aufgetreten, weiter ein Engegefühl im Hals.

Patientin 4 hatte eine Reaktion vom Schweregrad III. Nach einem Stich durch eine Biene am Finger entwickelte sich eine Urtikaria am Unterarm. Sie klagte weiter über Übelkeit und Schüttelfrost und berichtete, dass sie etwa eine Minute bewusstlos gewesen sei.

Patientin 5 wies Symptome vom Schweregrad II auf. Sie gab als Symptome Kreislaufstörungen, Übelkeit, Fließschnupfen und Schwindel an.

Bei vier Patienten wurden unauffällige Mastzelltryptasewerte unterhalb des Grenzwerts von 11,4 µg/l gemessen (2,5 µg/l bis 6,6 µg/l). Lediglich ein Patient hatte eine deutlich erhöhte Serummastzelltryptasekonzentration von 19,2 µg/l.

Eine Übersicht der beschriebenen Parameter ist in Tabelle 4.5 dargestellt.

4.6 Patienten mit Mastozytose

Bei drei Patienten (2,0 %) wurde eine kutane Mastozytose klinisch und histologisch diagnostiziert. In einem Fall wurde auch durch eine Knochenmarksbiopsie eine vermehrte Zahl von Mastzellen nachgewiesen.

Zwei der drei Patienten hatten eine über 11,4 µg/l erhöhte Mastzelltryptasekonzentration.

Das Alter der Patienten mit Mastozytose lag zwischen 57 und 65 Jahren. Zwei der drei Patienten waren männlichen Geschlechts.

Der Zeitabstand vom letzten Stichereignis bis zum Beginn der Diagnostik reichte von zwei Wochen über sechs Monate bis zu drei Jahren. Das vom Patienten als ursächlich angegebene Insekt war bei zwei Patienten eine Wespe und bei einem Patienten eine Biene.

Bei keinem der Patienten konnte das Vorliegen einer atopischen Diathese festgestellt werden.

Alle Patienten gaben anamnestisch eine starke anaphylaktische Reaktion vom Schweregrad III an.

Tab. 4.6.1: Anamnestische Parameter der Patienten mit Mastozytose

	Alter (Jahre)	Geschlecht	Schweregrad der Stichreaktion	Atopie	Krankheitsursächliches Insekt	Zeitabstand zwischen Stichereignis und Beginn der Diagnostik
Patient 6	57	männlich	III	nein	Wespe	35,9 Monate
Patient 7	65	männlich	III	nein	Biene	6,0 Monate
Patient 8	59	weiblich	III	nein	Wespe	2 Wochen

Tab. 4.6.2: Diagnostischen Parameter der Patienten mit Mastozytose

	Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion Bienen- Wespen- gift gift [µg/ml]		Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- Wespen- gift gift CAP-Klasse		Mastzelltryptase-konzentration im Serum [µg/l]	Histamin-Release-Test
	Patient 6	>100	100	0	0	13,7
Patient 7	100	100	3	2	19,5	n.d.*
Patient 8	---	100	0	0	5,8	n.d.*

* nicht durchgeführt

Im Hauttest mit den beiden Insektengiften war die Reaktionsschwelle für das jeweils allergieauslösende Insekt bei allen drei Patienten hoch (≥ 100 µg/ml).

Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift waren bei zwei der drei Patienten nicht nachweisbar. Bei diesen beiden Patienten wurde zusammenfassend die Diagnose einer Wespengiftallergie gestellt.

Der Patient mit der Bienengiftallergie hatte eine deutliche Sensibilisierung gegen beide Insektengifte, die sich sowohl im Blut- sowie im Hauttest zeigte. Sein Serumspiegel der spezifischen IgE-Antikörper gegen Bienengift war hoch, ebenso hatte er einen mittleren Wespengift-spezifischen IgE-Antikörperspiegel.

Die einzelnen Parameter von Anamnese und Diagnostik sind den Tabellen 4.6.1 und 4.6.2 zu entnehmen.

4.7 Patienten mit Mastzelltryptasekonzentration im Serum von >20 µg/l

Hier wurden Patienten mit Bienen- und/oder Wespengiftallergie und einer Mastzelltryptasekonzentrationen im Serum von über 20 µg/l gesondert betrachtet.

Alle vier Patienten mit einer Mastzelltryptasekonzentration im Serum von über 20 µg/l waren Männer zwischen 35 und 42 Jahren. Das Vorliegen einer atopischen Diathese konnte nur für einen Patienten festgestellt werden.

Die Ausprägung der anamnestisch angegebenen Stichreaktion war unterschiedlich und reichte von Reaktionen vom Schweregrad I bis Klasse III.

Das Zeitintervall zwischen dem letzten Stichereignis und dem Beginn der klinischen Diagnostik bei diesen Patienten mit diesem Minorkriterium einer Mastozytose war kurz. Die erstmalige Vorstellung war zwischen zwei Wochen und sieben Monaten nach dem Stichereignis.

Bei der Hälfte der Patienten wurde abschließend die Indikation zu einer Behandlung mit Bienen- und Wespengift gestellt. Die andere Hälfte war nur gegen jeweils ein Insektengift allergisch.

75 % der Patienten zeigte eine hohe Reaktionsschwelle im Hauttest für das jeweils allergieauslösende Insektengift.

Der Patient mit der niedrigen Reaktionsschwelle im Hauttest hatte die schwerste systemische Stichreaktion erlitten.

Die höchste Konzentration an spezifischen IgE-Antikörpern gegen Bienen- und Wespengift wurde für den Patienten mit der geringsten systemischen Reaktion des Schweregrades I gemessen.

Eine Darstellung der wichtigsten anamnestischen und diagnostischen Parameter erfolgt in Tabelle 4.7.1 und 4.7.2.

Tab. 4.7.1: Anamnestische Parameter der Patienten mit Mastzelltryptasekonzentration im Serum von über 20 µg/l

	Alter (Jahre)	Geschlecht	Schweregrad der Stichreaktion	Atopie	krankheits- ursächliches Insekt	Zeitabstand Zwischen Stichereignis und Beginn der Diagnostik
Patient 9	40	männlich	I	ja	Wespe/ Biene	2 Wochen
Patient 10	42	männlich	II	nein	Wespe	3 Wochen
Patient 11	35	männlich	II	nein	Biene	7 Monate
Patient 12	40	männlich	III	nein	Wespe/ Biene	3,9 Monate

Patient 9 wurde komplett auf das Vorliegen einer Mastozytose untersucht (Coloskopie, Gastroskopie, Knochenmarksbiopsie, Sonografie, Thoraxröntgen, Hauthistologie). Es fand sich lediglich als Minorkriterium für eine Mastozytose im Knochenmark eine geringgradige Vermehrung von Mastzellen. Somit konnte hier der Verdacht auf eine systemische Mastozytose nicht gesichert werden.

Bei Patient 10 bestanden diskrete Hautveränderungen im Bereich des Stamms, die jedoch nicht eindeutig für eine kutane Mastozytose waren. Der Patient ließ sich aber weder biopsieren, noch war er mit einer Durchuntersuchung einverstanden.

Bei Patient 11 gab es keinen Anhalt auf das Vorliegen einer kutanen Mastozytose. Auch er war weder mit einer Knochenmarksbiopsie, noch mit weiteren Untersuchungen einverstanden.

Auch bei Patient 12 gab es keine Anzeichen für das Vorliegen einer kutanen Mastozytose. Er gab kein Einverständnis für weitere Untersuchungen zur Abklärung einer Mastozytose.

Tab. 4.7.2: Diagnostische Parameter der Patienten mit Mastzelltryptasekonzentration im Serum von über 20 µg/l

	Schwellenkonzentration der Hauttestreaktion Bienen- Wespen- gift gift [µg/ml]		Spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- Wespen- gift gift CAP-Klasse		Mastzelltryptasekonzentration im Serum [µg/l]
	Patient 9	100	100	5	3
Patient 10	---	>100	0	0	25,8
Patient 11	100	---	5	1	22,7
Patient 12	1	1	1	2	25,5

5 Diskussion

5.1 Diagnosen bei Patienten mit Anamnese übersteigerter Insektenstichreaktionen

Um für diese Auswertung ein möglichst unselektiertes Patientengut zu erhalten, wurde als Stichprobe eine Jahreskohorte (Jahrgang 2000) Insektengift-allergischer Patienten ausgewertet. Alle Patienten wurden erfasst, die sich mit der Frage einer behandlungsbedürftigen Hymenoptereingiftallergie in der Allergieambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie vorstellten.

Es wurden 76 von insgesamt 224 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen. Bei 19 Patienten (8,5 %) wurde abschließend die Diagnose einer gesteigerten lokalen Stichreaktion gestellt. Ein ähnliches Verhältnis zeigte sich in einer früheren Untersuchung am gleichen Ort: So fand Przybilla 1989 eine Quote von 5 % Patienten mit gesteigerter Lokalreaktion unter den Patienten, die sich zur Abklärung von Insektenstichreaktionen vorstellten [51].

Eine gesteigerte Lokalreaktion kann von unspezifischen Symptomen wie zum Beispiel Unwohlsein, Kopfschmerz, Schwächegefühl begleitet sein, die eine eindeutige Unterscheidung von einer systemisch-anaphylaktischen Reaktion manchmal erschweren. Daher verwundert es nicht, dass solche Patienten sich auch mit der Frage einer behandlungsbedürftigen anaphylaktischen Stichreaktion vorstellen. Der zugrunde liegende Mechanismus der gesteigerten lokalen Reaktion ist noch unbekannt, man vermutet aber, dass er IgE-vermittelt ist, da hier häufig Soforttyp-Sensibilisierungen nachweisbar sind [34].

Bei acht Patienten (3,6 %) wurde die Diagnose einer psycho-vegetativen Reaktion gestellt. Mögliche Hinweise darauf können Symptome sein, wie beispielsweise die Angabe von „Krämpfen der Finger“ und Atemnot, die auf eine Hyperventilationstetanie hindeuten können. Für die Diagnosestellung hilfreich ist, dass die Patienten häufig auch bei anderen angstbesetzten Ereignissen oder medizinischen Maßnahmen Beschwerden haben, die ebenfalls aus unspezifischen Symptomen wie Schweißausbruch, Herzklopfen und Schwächegefühl bestehen. Eine Unterscheidung zur systemisch-anaphylaktischen Reaktion ist das Zeitintervall zwischen

Stich und Reaktionsbeginn. Eine psycho-vegetative Reaktion setzt in der Regel sehr rasch, manchmal innerhalb weniger Sekunden nach dem Stich ein. Abzugrenzen davon ist die systemisch-anaphylaktische Reaktion, die typischerweise Minuten bis zu einer halben Stunde nach dem Stichereignis einsetzt. Für alternative Auslöser einer Anaphylaxie (Medikamente, Nahrungsmittel) gab es bei unseren Patienten keinen Hinweis.

Ein Selektionsbias stellen die 34 Patienten (15,2 %) dar, denen keine Diagnose zugeordnet werden konnte, da sie nicht alle Tests durchführen ließen. Jedoch hatte sich bei Untersuchung von mehreren Parametern (Alter, Geschlecht, Schweregrad der Stichreaktion) kein Hinweis darauf ergeben, dass dieses Kollektiv anders verteilt war als die in die Auswertung eingeschlossenen Patienten.

Abschließend konnte bei 148 von 190 Patienten (77,9 %), die sich mit der Frage einer behandlungsbedürftigen Hymenoptereingiftallergie vorgestellt hatten und die untersucht wurden, eine solche diagnostiziert werden. Dies scheint vergleichsweise niedrig. In einer früheren Untersuchung, die in der gleichen Klinik vorgenommen wurde, war bei mehr als 80 % der Patienten mit der Anamnese übersteigerter Stichreaktionen eine behandlungsbedürftige Insektengiftallergie festgestellt worden. In der vorliegenden Auswertung wurde besonderer Wert darauf gelegt, dass Patienten, bei denen aufgrund der Anamnese der Verdacht einer Hymenoptereingiftallergie nicht aufrecht erhalten werden konnte, trotz eines eventuellen Sensibilisierungsnachweises gegen Hymenoptereingifte nicht als Insektengift-allergische Patienten behandelt wurden. Es wurde hier also möglicherweise eine strengere Selektion angewendet, als sie sonst in der klinischen Praxis möglich und in epidemiologischen Studien üblich ist.

5.2 Insektengift-allergisches Kollektiv

Zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen bestehen große Unterschiede in Bezug auf die Alters- und Geschlechtszusammensetzung des Patientenguts. Dies liegt zum einen an regionalen Unterschieden und/oder Expositionen, zum anderen an unterschiedlichen Definitionen der behandlungsbedürftigen Hymenopteren-

giftallergie, denn manche Arbeitsgruppen behandeln nur Patienten mit schweren Reaktionen und werten diese aus.

Grundsätzlich gilt für alle zitierten Arbeiten über Patienten mit Hymenoptereingiftallergie, dass stets nur Patienten untersucht wurden, die sich wegen einer Hymenoptereingiftallergie vorstellten. Es gibt viele Unterschiede zwischen Arbeitsgruppen. Letztlich lassen sich diese auf die Auswahl der Patienten zurückführen, die sich in einer Spezialambulanz vorstellten.

In unserer Studie war bei Patienten mit Hymenoptereingiftallergie das Geschlechterverhältnis ausgewogen. Dieses Verhältnis fand sich ebenso in einer anderen Studie dieser Klinik [51]. Mehr Männer (60 %) als Frauen gingen in eine Auswertung von Haerberli ein [15, 16], dagegen mehr Frauen (75 %) bei Kiehn [24]. Diese unterschiedliche Zusammensetzung lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei Haerberli mehr Bienengift-allergische Imker in die Auswertung eingeschlossen waren, Kiehn dagegen fokussierte auf Patienten in höherem Lebensalter.

Es wurde häufig sogar über eine höhere Prävalenz einer Hymenoptereingiftallergie bei Männern berichtet, welche im Allgemeinen auf einen höheren Expositionsgrad zurückgeführt wird [z. B. 2].

Von einer Hymenoptereingiftallergie war in der vorliegenden Auswertung vor allem das mittlere Lebensalter betroffen: Ein Drittel der Patienten war zwischen 30 und 40 Jahren. Auch in anderen Studien waren die meisten Patienten in dieser Altersgruppe [15, 16, 51, 61].

Der Zeitabstand zwischen dem letzten Stichereignis und dem Beginn einer klinischen Diagnostik lag bei fast 80 % unserer Patienten mit Hymenoptereingiftallergie innerhalb eines Jahres. Es gab allerdings auch 17 Patienten (11,5 %), die erst nach mehr als fünf Jahren gezielte Untersuchungen durchführen ließen. In einer früheren Untersuchung der gleichen Klinik stellten sich mehr als 70 % der Patienten innerhalb eines Jahres nach dem anaphylaktischen Stichereignis zur Behandlung vor. Der Zeitabstand zum Stichereignis ist besonders wichtig für den Sensibilisierungsnachweis. So fallen spezifische IgE-Antikörper gegen Insektengift nach einem Zeitraum von mehr als einem Jahr nach Stich oft spontan ab, zum Teil unter die Nachweisgrenze, was die Diagnostik einer Hymenoptereingiftallergie erschwert.

Fast 30 % aller in der vorliegenden Auswertung untersuchten Hymenoptereingift-allergischen Patienten hatten bereits mehrere anaphylaktische Stichreaktionen vor Erstvorstellung zur Diagnostik.

Die Mehrzahl der Insektengift-allergischen Patienten (64,2 %) wies anamnestisch eine Stichreaktion vom Schweregrad II nach Ring und Messmer [60] auf. Stichreaktionen vom Schweregrad I und III waren zu gleichen Teilen aufgetreten. Das Verhältnis entsprach etwa 1: 3: 1. Herz-Kreislauf- oder Atemstillstand (Schweregrad IV) kam in unserer Studie nicht vor. Auch eine frühere Auswertung Hymenoptereingift-allergischer Patienten derselben Klinik zeigte ein ähnliches Verhältnis mit einem Fünftel an Patienten, bei denen ausschließlich eine systemische Hautbeteiligung vorlag. Bei knapp der Hälfte der Patienten gab es weiterreichende systemische Störungen, bei einem Viertel aller untersuchter Patienten lagen lebensbedrohliche Reaktionen vor [51].

Eine andere Studie derselben Klinik ergab ein Verhältnis von 1: 2: 1 [61].

5.3 Risikofaktoren für den Schweregrad

5.3.1 Alter

Ein feststellbarer Trend unserer Studie zeigte sich dahingehend, dass Patienten in höherem Lebensalter schwerere anaphylaktische Stichreaktionen aufweisen.

Gestützt wird dies durch andere Untersuchungen, in denen insgesamt 60 % der systemischen Stichreaktionen bei Kindern und jungen Erwachsenen eher leicht ausfallen und vom Schweregrad I waren [6]. Bei Erwachsenen haben 70 % der Patienten systemische Reaktionen vom Schweregrad Typ II, III oder IV [30, 31, 51]. Somit ergibt sich im Falle einer systemischen Reaktion ein deutliches Risiko für ältere Patienten schwerer zu reagieren.

Zum Teil könnte dies an Arzneistoffen wie ACE-Hemmern oder β -Blockern liegen, die zu einer stärkeren anaphylaktischen Reaktion beitragen können. Zum anderen bestehen in höherem Lebensalter öfter Vorerkrankungen, die ihrerseits ebenfalls als Risiko für besonders schwere Reaktionen wirken können.

Dass Patienten höheren Alters auch schwerere systemisch-anaphylaktische Stichreaktionen erlitten, zeigte sich in einer Studie dieser Klinik [61], bei der jedoch Mastozytosepatienten einer Vergleichsgruppe ohne Mastozytose gegenübergestellt wurden.

5.3.2 Mastzelltryptasekonzentration im Serum

Für die Gesamtheit aller Patienten unserer Studie ergab sich ein Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration im Serum von 6,9 µg/l bei einer Standardabweichung von 4,2 µg/l. Der Median und das geometrische Mittel betragen jeweils 6,1 µg/l. Gemessen an der vom Hersteller angegebenen 95sten Perzentile von 11,4 µg/l hatten also 8,8 % (13/148) der Patienten einen erhöhten Serumspiegel der Mastzelltryptasekonzentration. Die 95ste Perzentile unserer Studie betrug 16,9 µg/l und war somit deutlich höher als die laut Herstellerangaben zu erwartende 95ste Perzentile.

Folglich waren erhöhte Serumkonzentrationen der Mastzelltryptase in unserem Kollektiv häufig.

Bei den Hymenopterengift-allergischen Patienten konnte ein Zusammenhang von zunehmendem Schweregrad der anamnestischen Stichreaktion und zunehmenden basalen Mastzelltryptasekonzentrationen festgestellt werden, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

In diesem Fall nehmen wir an, dass eine größere Stichprobe zu einem deutlicheren Ergebnis geführt hätte. Andere Autoren konnten hier einen signifikanten Zusammenhang darstellen [32, 64].

Untersuchungen an nicht Insektengift-allergischen Personen zeigten für diese deutlich niedrigere durchschnittliche Mastzelltryptasekonzentrationen zwischen 1,9 und 4,9 µg/l [73].

Haeberli stellte fest, dass die Mastzelltryptasekonzentration im Serum bei Schweregrad I und II stets im Normbereich (ein Wert von 13,5 µg/l galt als erhöht) lag. Bei

Patienten mit Grad III-Symptomatik war die basale Serumtryptase um 5 % und bei Grad IV-Symptomatik um 14,2 % erhöht [16].

Die vom Hersteller angegebene Stichprobe bezieht sich nur auf eine Gruppe von knapp über 100 gesunden Kontrollen, so dass unsere Gruppe von 148 Patienten mit Hymenoptereingiftallergie durchaus repräsentativ ist. Möglicherweise bedeutet dies, dass das Merkmal „erhöhte Serumkonzentration der Mastzelltryptase“ bei Patienten mit Hymenoptereingiftallergie häufiger besteht. Dies würde einen grundsätzlichen Zusammenhang zwischen Mastzellerkrankungen und Hymenoptereingiftallergie nahe legen.

Diese Fragestellung müsste aber an einem größeren Kollektiv überprüft werden. Zudem wäre eine nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollgruppe nötig.

5.3.3 Atopie

Wir fanden eine Häufigkeit von 32,4 % der atopischen Diathese bei Hymenoptereingift-allergischen Patienten.

In der Gesamtbevölkerung liegt in 30 bis 50 % der Fälle eine atopische Diathese vor [70]. Studien an Patienten mit Insektengiftallergie zeigten einen Anteil der Patienten mit atopischer Veranlagung zwischen 11 und 66 % [37]. Die Insektengift-spezifischen IgE-Antikörper waren in diesen Untersuchungen häufiger bei den Patienten mit positivem Hauttest gegen Aeroallergene nachweisbar als bei Patienten ohne atopische Diathese.

Patienten mit mindestens einem positiven Pricktest auf Atopie-Allergene (Katzenhaare, Hausstaubmilben, Gräserpollen) hatten in einer früheren Arbeit häufiger als Test-Negative auch eine stärkere Reaktion auf Hymenoptereingifte im Hauttest [50].

Offenbar hat das Vorliegen einer Atopie Einfluss auf den Ausprägungsgrad einer Sensibilisierung bei Insektengiften. Auffällig an der vorliegenden Auswertung ist darüber hinaus das Auftreten einer Atopie im Zusammenhang mit einer fehlenden Sensibilisierung.

5.4 Bienen- oder Wespengiftallergie

Patienten, bei denen eine Doppelsensibilisierung vorlag und abschließend die Indikation zur Hyposensibilisierung mit beiden Giften gestellt wurde, wurden in der Auswertung nicht gesondert betrachtet. Oft liegt bei diesen Patienten zwar eine Doppelsensibilisierung, wohl aber keine tatsächliche Allergie gegen beide Gifte vor. Vielmehr werden Patienten mit schweren Reaktionen oder anderen Risikofaktoren und einer nicht ganz eindeutig nur auf ein Insektengift zu beziehenden Sensibilisierung oft aus Vorsicht mit beiden Giften behandelt. Deshalb haben wir für die Analyse von Unterschieden zwischen Patienten mit Bienengiftallergie und Wespengiftallergie nur Patienten mit einer sicheren Allergie gegen nur ein Gift ausgewertet.

5.4.1 Häufigkeit der Bienen- oder Wespengiftallergie

In unserem Patientengut hatten 29 Patienten eine Allergie ausschließlich gegen Bienengift und 94 Patienten nur gegen Wespengift. Somit lag etwa dreifach häufiger eine Allergie gegen Wespengift als gegen Bienengift bei den von uns untersuchten Patienten vor. Diese Verteilung ist für die vorliegende Auswertung bedeutsam, da sich die Patienten mit Bienengiftallergie unter anderem in Bezug auf die Sensibilisierungsparameter gegen das krankheitsursächliche Gift von den Patienten mit Wespengiftallergie insofern unterscheiden, als sich die Bienengift-Sensibilisierung meist leichter nachweisen lässt.

In anderen Studien gab es in den untersuchten Kohorten eine unterschiedliche Verteilung von Bienengiftallergie und Wespengiftallergie. So fand Rzany [67] eine gleich große Häufigkeit, bei Przybilla [51] überwogen in einer unselektierten Gruppe die Bienengift-allergischen Patienten mit 57 % von 390 Patienten ebenso wie bei Müller [41] mit 72 % von 205 Patienten. Haeberli [15] berichtete über 61 % Bienengiftallergiker bei 259 Patienten. Ein Überwiegen der Wespengift-allergischen Patienten wurde von Ruëff [63] mit 81 % bei 144 untersuchten Patienten, in einer weiteren Untersuchung [61] mit 80 % bei 423 untersuchten Patienten berichtet, sowie von Kiehn [24] in einer Studie mit Patienten im Alter von über 60 Jahren, wobei 88 % von 100 Patienten Wespengift-allergisch waren.

Diese Abweichungen in der Verteilung dürften sich durch gewisse regionale Unterschiede erklären. So kommt es in Gegenden mit Obst- oder Blumenanbaugebieten und entsprechend höherem Vorkommen von Bienen eher zu Bienenstichen als in anderen Gegenden. Wespen sind bekannt dafür, dass sie sich gerne in der Nähe von Menschen aufhalten und diese auch aggressiv angreifen können. Somit besteht in vorwiegend urbanen Siedlungen eher die Gefahr eines Wespen- als eines Bienenstichs. Die unterschiedliche Exposition führt entsprechend zu einem unterschiedlichen Sensibilisierungsrisiko.

5.4.2 Unterschiede der anamnestischen Parameter

Bei den Bienengift-allergischen Patienten lag der Anteil an Kindern und Jugendlichen etwas höher als bei den Wespengift-allergischen Patienten. Der Unterschied war - vermutlich bedingt durch die niedrige Fallzahl - nicht signifikant in dieser Studie. Allerdings wäre der Befund sehr gut in Übereinstimmung mit Erfahrungswerten, dass die Bienengiftallergie neben Imkern und deren Familienangehörigen besonders Kinder betrifft. Als Grund hierfür ist anzunehmen, dass sich Kinder im Allgemeinen weniger umsichtig in der Natur verhalten und somit häufiger gestochen werden.

Unter den Bienengiftallergikern sind Männer häufiger vertreten. Hier mag sich im Kollektiv ein geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich beruflichem Umfeld oder Freizeitaktivitäten ausdrücken. Männer sind zum Beispiel öfter als Imker tätig im Gegensatz zu Frauen [2].

Die Hälfte der Patienten mit Bienengiftallergie, aber nur ein Fünftel der Patienten mit Wespengiftallergie, hatten vor unserer Studie bereits mehrere anaphylaktische Stichreaktionen erlebt ($p=0,003$). Für Bienengift-allergische Patienten besteht eine größere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer systemisch-allergischen Reaktion bei einem erneuten Sticheignis als für Wespengift-allergische Patienten [4, 10, 21, 86].

Diese höhere Rate an Stichreaktionen bei Reexposition könnte an der unterschiedlichen Giftmenge liegen, die bei einem Stich abgegeben wird: Das sind bei einem Bienenstich zwischen 50 und 200 µg Giftmenge [69] und bei einem Wespenstich zwischen 3 und 10 µg Giftmenge [39]. Außerdem verbleibt bei der Biene meist der Giftstachel mitsamt Giftsack - bedingt durch einen Widerhaken - in der Haut und pumpt ungefähr 60 Minuten lang Gift durch den Stichkanal. Bei der Wespe bleibt nur in Ausnahmefällen, wenn das Insekt beispielsweise beim Stich eingeklemmt wird, der Stachel zurück. Durch die größere Menge Gift, die bei einem Bienenstich im Vergleich zu einem Wespenstich in den Körper gelangen kann, besteht somit grundsätzlich eine größere Gefahr auf dieses Insektengift auch anaphylaktisch zu reagieren.

Die Ausprägung der Schweregrade der Stichreaktionen war bei Patienten mit Bienengift- oder Wespengiftallergie ähnlich und entsprach unseren Ergebnissen für das gesamte Patientengut.

5.4.3 Unterschiede der diagnostischen Parameter

5.4.3.1 Unterschied im Nachweis der Sensibilisierung gegen das krankheitsursächliche Gift

Im Hauttest haben alle Patienten, bei denen mit konventionellen Verfahren (Hauttest und/oder spezifische IgE-Antikörper) eine Hymenoptereingiftallergie nachweisbar war, positiv auf das krankheitsursächliche Insektengift reagiert.

Durch die Hauttests konnte für über 20 % der Bienengift-allergischen Patienten und über 12 % der Wespengift-allergischen Patienten eine Reaktion gegen eine vergleichsweise niedrigere Hauttestschwelenkonzentration gefunden werden. Hier stellt sich also eine stärkere Reaktivität von Bienengift dar, die allerdings nicht signifikant unterschiedlich war.

Zur Sensitivitätsberechnung von Hauttest und Nachweis spezifischer IgE-Antikörper wurde die Gruppe der fünf Patienten einbezogen, für die kein Sensibilisierungsnachweis gegen Bienen- oder Wespengift erbracht werden konnte. Vier dieser Patienten gaben eine Biene als krankheitsursächliches Insekt an und ein Patient

eine Wespe. Die Patienten mit der Diagnose einer Bienen- und Wespengiftallergie wurden aus den vorab genannten Gründen nicht mit einbezogen (siehe 5.4). So errechnete sich eine Sensitivität des Hauttests von 87,9 % bei Bienengiftallergie und von 98,9 % bei Wespengiftallergie.

Durch die Untersuchung konnten spezifische IgE-Antikörper gegen das krankheitsursächliche Insektengift von über 86 % der Patienten mit Bienengiftallergie und von mehr als 87 % der Patienten mit Wespengiftallergie nachgewiesen werden.

Weiter konnte eine deutlich höhere Konzentration der Bienengift-spezifischen IgE-Antikörper bei Patienten mit Bienengiftallergie (durchschnittlich 18,4 kU/l) als bei Patienten mit Wespengiftallergie festgestellt werden (Wespengift-spezifische IgE-Antikörper durchschnittlich 4,5 kU/l). Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die Sensitivität - gemäß den oben beschriebenen Überlegungen - des Nachweises spezifischer IgE-Antikörper bei Bienengiftallergie ergab 75,8 % versus Wespengiftallergie mit 86,3 %.

Die Sensitivität des Hauttests sowohl für Patienten mit Bienengift- wie auch mit Wespengiftallergie, die in diese Studie einbezogen wurden, war höher als die Sensitivität der Insektengift-spezifischen IgE-Antikörperkonzentration.

Auch andere Autoren konnten bei Patienten mit Bienengiftallergie deutlich höhere Titer spezifischer IgE-Antikörper gegen Bienengift nachweisen als bei Patienten mit Wespengiftallergie gegen Wespengift [37, 41, 51], und auch die Häufigkeit des Nachweises von IgE-Antikörpern gegen das krankheitsursächliche Insekt ist unterschiedlich zwischen Patienten mit Bienengiftallergie oder Wespengiftallergie.

In verschiedenen Arbeitsgruppen wurden spezifische IgE-Antikörper bei 70 - 100 % der Patienten mit Bienengiftallergie, dagegen nur bei 56 - 87,5 % der Patienten mit Wespengiftallergie nachgewiesen [51].

Spezifische IgE-Antikörpern gegen das krankheitsursächliche Insektengift ließen sich in unserer Untersuchung häufiger für Wespengift-allergische Patienten nachweisen.

In Bezug auf die Reaktivität im Hauttest erwies sich Bienengift als das bessere Allergen. Es ist denkbar, dass dies ausschließlich methodische Gründe hat, jedoch mit den gängigen Allergenzubereitungen zur Diagnostik ein besserer Nachweis einer Bienengiftsensibilisierung zu führen als mit Wespengift.

Aalberse vermutet als Grund hierfür die geringere Reinheit des durch Giftsackpräparation gewonnenen Wespengifts, verbunden mit der Möglichkeit unvollständiger Kreuzreaktivitäten von Vespidenngiften untereinander [1]. Allerdings wurden die Extrakte zur Diagnostik in den letzten Jahrzehnten sehr verbessert.

Mit In-vitro-Diagnostika, die durch rekombinant hergestellte Majorallergene angereichert sind, könnte eine weitere Verbesserung der Insektengiftextrakte erzielt werden um „falsch negative“ oder auch „falsch niedrige“ spezifische IgE-Antikörper gegen Hymenoptereingift korrekt nachweisen zu können [40].

Wahrscheinlich ist die Immunogenität von Bienengift besser als von Wespengift. Dies wiederum könnte an der Expression von Glykoproteinen in den Seitenketten von Bienengift-Allergenen liegen, die Atopie-Allergenen ähneln [19].

Warum aber einige Allergene leichter eine IgE-Synthese induzieren können als andere, ist letztlich noch nicht bekannt.

5.4.3.2 Mastzelltryptasekonzentration im Serum

Die 95ste Perzentile der Mastzelltryptasekonzentration im Serum betrug bei den Bienengift- oder Wespengift-allergischen Patienten 14,9 µg/l.

Die 95ste Perzentile wird vom Hersteller mit 11,4 µg/l angegeben und ist damit deutlich niedriger als die in unserem Patientengut ermittelte. Es handelt sich bei unseren Patienten also um eine Stichprobe mit deutlich erhöhten Mastzelltryptasekonzentrationen im Serum. Selbst gemessen an der bis vor einigen Jahren vom Hersteller angegebenen 95sten Perzentile von 13,5 µg/l ist die hier festgestellte 95ste Perzentile höher.

Wir interpretieren die Daten dahingehend, dass unter den Patienten mit Hymenoptereingiftallergie das Merkmal erhöhte Serumtryptase häufiger ist als in der Normal-

bevölkerung. Es liegen bereits verschiedene Untersuchungen vor, die zeigen, dass Patienten mit Mastzellerkrankungen offensichtlich ein besonderes Risikokollektiv innerhalb der Patienten mit Hymenoptereingiftallergie darstellen. In Bezug auf die Häufigkeit einer Hymenoptereingiftallergie scheinen Patienten mit Mastzellerkrankungen ebenfalls besonders gefährdet zu sein. Systematische Untersuchungen an Personen mit erhöhter Mastzelltryptasekonzentration im Serum in Bezug auf die Häufigkeit der Hymenoptereingiftallergie gibt es allerdings nicht.

Eine erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum ($>11,4 \mu\text{g/l}$) konnten wir bei neun Bienengift- oder Wespengift-allergischen Patienten feststellen. Patienten mit Bienengiftallergie oder Wespengiftallergie waren nicht unterschiedlich häufig betroffen.

Die Verteilung der Mastzelltryptasekonzentration im Serum bei Bienengift- oder Wespengift-allergischen Patienten war in unserer Untersuchung nahezu gleich.

Für die Bienengift-allergischen Patienten ergab sich eine 95ste Perzentile der Mastzelltryptasekonzentration im Serum von $21,1 \mu\text{g/l}$, bei den Wespengift-allergischen Patienten lag diese bei $14,1 \mu\text{g/l}$.

Dies deckt sich nicht mit einer anderen Beobachtung, in der eine erhöhte Mastzelltryptasekonzentration vor allem bei Patienten mit Wespengiftallergie, nicht aber mit Bienengiftallergie gefunden wurde [15, 16].

In der hier vorliegenden Auswertung hatten Männer eine tendenziell höhere Mastzelltryptasekonzentration als Frauen. Dieser Geschlechtsunterschied war bei Bienengiftallergie signifikant, bei Wespengiftallergie nicht. Ein derartiges Ergebnis wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Da die Fallzahl bei dem Subkollektiv der Bienengift-allergischen Patienten sehr klein war, neigen wir zu einer sehr zurückhaltenden Interpretation unserer Ergebnisse.

Der Zusammenhang müsste in einem größeren Kollektiv überprüft werden.

5.4.3.2.1 Mastzelltryptasekonzentration und Schweregrad der Stichreaktion

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter Mastzelltryptasekonzentration im Serum und Schweregrad der Stichreaktion konnte in unserer Auswertung nicht gefunden werden. Dennoch zeigt sich mit zunehmendem Schweregrad der Stichreaktion deutlich ein Anstieg des Mittelwerts der Mastzelltryptasekonzentration im Serum, wofür ein statistischer Trend bestand. Betrachtet man auch die Mittelwerte der Schweregradklassen, so lässt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Schweregrad und Mastzelltryptasekonzentration im Serum erkennen.

Eine erhöhte Mastzelltryptasekonzentration entspricht einer funktionellen Mastzellerkrankung oder Mastozytose. Möglich wäre, dass daraus eine erleichterte oder auch erhöhte Mastzellfreisetzung folgt, woraus dann wiederum eine verstärkte anaphylaktische Stichreaktion resultieren könnte.

Frühere Untersuchungen an Patienten mit Hymenopterenallergie konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Schweregrad der Stichreaktion und erhöhter Mastzelltryptasekonzentration zeigen [16, 33, 73]. Allerdings beobachtete Haeberli [16] bei Patienten mit Reaktionen vom Schweregrad I und II die Mastzelltryptasekonzentration stets im Normalbereich.

Nur bei hohem und sehr hohem Schweregrad lag die Mastzelltryptasekonzentration über dem gewählten Grenzwert 13,5 µg/l. Diese Beobachtung konnte bei unserem Kollektiv nicht bestätigt werden. Zwar war bei Patienten mit Reaktionen vom Schweregrad I die Mastzelltryptase nie über die 95ste Perzentile (11,4 µg/l) erhöht, aber beim Schweregrad II wurde der Grenzwert von einzelnen Patienten überschritten. Diese Beobachtung trifft sowohl für die Bienengift- als auch für die Wespengift-allergischen Patienten zu. Möglicherweise liegt das neben dem Unterschied in Bezug auf den definierten Grenzwert (13,5 µg/l versus 11,4 µg/l) an einer anderen Schweregradeinteilung (nach Müller) [38], die Haeberli im Unterschied zur vorliegenden Arbeit benützt. In der Klassifikation nach Müller entspricht eine Reaktion vom Schweregrad III in etwa einer Reaktion vom Schweregrad II nach Ring [60], eine Reaktion vom Schweregrad IV einer Reaktion vom Schweregrad III nach Ring (siehe auch Tabelle 5.4.3.2.1).

Tab. 5.4.3.2.1: Gegenüberstellung der Klassifikation systemischer Stichreaktionen

Grad	nach H. L. Müller [38]	nach J. Ring und K. Messmer [60] *
I	Generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Übelkeit, Beklemmungsgefühl	Generalisierte Symptome der Haut (z. B. Flush, generalisierte Urtikaria, Quincke-Ödem)
II	Symptom/e des Schweregrads I und ≥ 2 folgende Symptome: Quincke-Ödem, Engegefühl im Bereich des Brustkorbs, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe, Schwindelgefühl	Leichte bis mittelschwere pulmonale, kardiovaskuläre und/oder gastrointestinale Symptome [°]
III	Symptom/e des Schweregrads I oder II und ≥ 2 folgende Symptome: Atemnot, pfeifendes Atemgeräusch, Stridor, Dysarthrie, Heiserkeit, Schwäche, Verwirrtheit, Todesangst	Anaphylaktischer Schock, Bewusstlosigkeit [°]
IV	Symptom/e des Schweregrads I, II oder III und ≥ 2 folgende Symptome: Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Inkontinenz, Zyanose	Herz-Kreislauf-Stillstand, Atemstillstand [°]

* Die Schweregradeinteilung nach Ring ist für diese Gegenüberstellung vereinfacht dargestellt worden. Tabelle 1.2.3 zeigt die Symptome ausführlicher.

[°] Fakultativ Symptome eines niedrigeren Schweregrades

5.4.3.2.2 Mastzelltryptasekonzentration und Sensibilisierungsparameter

Bei den Bienengift-allergischen und den Wespengift-allergischen Patienten war immer auch eine Sensibilisierung im Hauttest nachweisbar.

Bei hoher Hauttestschwelle für das krankheitsursächliche Insekt war sowohl für die Bienengift- als auch für die Wespengift-allergischen Patienten im Durchschnitt eine höhere Mastzelltryptasekonzentration als bei niedriger Hauttestschwelle gemessen worden. Dieser Unterschied war bei Bienengiftallergie nicht signifikant.

Bei den Wespengift-allergischen Patienten war die Mastzelltryptasekonzentration bei hoher Hauttestschwelle mit Wespengift tendenziell ($p=0,056$) höher als bei niedriger Hauttestschwelle.

In der Literatur werden diese Zusammenhänge nicht dargestellt.

Drei Patienten mit Wespengiftallergie ohne Nachweis von Wespengift-spezifischen IgE-Antikörpern hatten eine über die 95ste Perzentile erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum.

Dieser Zusammenhang bestand nicht bei Bienengiftallergie.

Bei allen vier Bienengift-allergischen Patienten mit fehlendem Nachweis von Bienengift-spezifischen IgE-Antikörpern befand sich die Mastzelltryptasekonzentration unterhalb der 95sten Perzentile. Umgekehrt waren bei sehr hoher Mastzelltryptasekonzentration durchaus Bienengift- bzw. Wespengift-spezifische IgE-Antikörper im Serum nachweisbar.

Wichtig für unsere Fragestellung war folgende Beobachtung: Eine hohe Mastzelltryptasekonzentration bedeutete nicht notwendigerweise, dass eine Hauttestreaktion oder eine Konzentration spezifischer IgE-Antikörper im Serum nicht nachweisbar war. Das heißt, auch bei erhöhter Mastzelltryptasekonzentration im Serum und einer begleitenden Vorgeschichte einer Insektenstichreaktion war fast immer eine Hymenopterenengiftsensibilisierung nachweisbar.

5.5 Sensibilisierung gegen Bienengift und Wespengift

5.5.1 Sensibilisierung gegen das nicht krankheitsursächliche Insektengift

Es wurden in nahezu der Hälfte der Fälle spezifische IgE-Antikörper gegen das nicht krankheitsursächliche Insektengift sowohl bei Bienengift- als auch bei Wespengift-allergischen Patienten gefunden.

Ein Sensibilisierungsnachweis der spezifischen IgE-Antikörper geschah in unserer Untersuchung durch den CAP-FEIA. Das Verfahren zeichnet sich durch seine hohe Sensitivität aus, allerdings ist es nicht sehr spezifisch, da häufig auch IgE-Bindungen gegen Hymenopterenengifte bei Patienten nachweisbar sind, bei denen keine klinische Relevanz für diese Sensibilisierung zu ermitteln ist. Diese „falsch positiven“ Reaktionen sind in der immunologischen Diagnostik nicht ungewöhnlich.

Fast die Hälfte der Patienten unserer Studie mit Bienengift- oder Wespengiftallergie im Hauttest hatten auch eine Reaktion gegen das nicht krankheitsursächliche Gift.

Die von uns für den Intradermaltest verwendete Konzentration (1,0 µg/ml) ist zwar einerseits sehr sensitiv, andererseits aber schlecht spezifisch: In einer Studie führten Intradermaltests mit den Konzentrationen von 1,0 µg/ml in 29 - 66 % zu einer „falsch positiven“ Reaktion an gesunden Testpersonen [51].

Pricktests mit Giftkonzentrationen von 100 µg/ml führten bei Kontrollpersonen zu 17 % „falsch positiven“ Reaktionen [17].

Ein Pricktest mit Hymenopterengift ist um den Faktor 1000 weniger empfindlich als ein Intradermaltest und somit weniger sensitiv, aber besser spezifisch [17].

Es ist in jedem Fall gerechtfertigt, eine Insektengiftkonzentration von 100 µg/ml im Pricktest und 1,0 µg/ml im Intradermaltest zu testen. Schwerer als eine nicht relevante Sensibilisierung wiegt eine nicht nachgewiesene allergische Reaktionslage: Da der Sensibilisierungsnachweis gegen Hymenopterengift nötig ist, um eine Indikation zur Behandlung stellen zu können, wird eine schlechtere Spezifität eher in Kauf genommen als eine schlechte Sensitivität. Einzelne Autoren empfehlen sogar, die Hautpricktests bis zu einer Konzentration von bis zu 300 µg Hymenopterengift/ml durchzuführen, falls niedrigere Konzentrationen nicht aussagekräftig sind.

Fasst man die beiden Sensibilisierungsparameter (Hauttest und Insektengift-spezifische IgE-Antikörper) zusammen, so hatten bei den doppelsensibilisierten Bienen-gift-allergischen Patienten der vorliegenden Studie neun von 15 Patienten (60,0 %) zwei oder mehr Stichreaktionen. Genauso bestanden bei doppelsensibilisierten Wespengift-allergischen Patienten anamnestisch in 15 von 21 Fällen (71 %) mehrere Stichreaktionen.

Dennoch wurde bei diesen Patienten unter Zusammenschau aller Parameter die Indikation zur Behandlung mit nur einem Gift gestellt und es konnten auch bei Anamnese mehrerer Stichreaktionen diese mit großer Wahrscheinlichkeit nur einem ursächlichen Insekt zugeordnet werden.

5.5.2 Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie

Obwohl 75 % der hier untersuchten Patienten, bei denen die Indikation zur Bienen-gift- und Wespengifthyposensibilisierung gestellt wurde, nur eine Stichreaktion in der Vorgeschichte hatten, wurde dennoch aus Sicherheitserwägungen - meist in Zusammenschau mit einer Anamnese einer schweren Stichreaktion in der Vor-

geschichte oder anderen Risikofaktoren - angesichts der Doppelsensibilisierung eine Behandlung mit beiden Giften empfohlen.

Im Fall einer Doppelsensibilisierung trotz Anamnese nur einer Stichreaktion kann man entweder von einer relevanten Doppelsensibilisierung ausgehen, die nur mangels entsprechender Stichexposition noch nicht klinisch apparent wurde, oder es handelt sich um eine klinisch stumme Sensibilisierung gegen das „zweite“ Gift [54, 81]. Solchen klinisch stummen Sensibilisierungen können Kreuzreaktionen aufgrund Allergenverwandtschaft, beispielsweise zwischen Bienengift und Wespengift zugrunde liegen.

Kreuzreagierende Antikörper können mittels Rast-Inhibition oder Immunoblot-Inhibition nachgewiesen werden. Solche Zusatzverfahren wurden zum Teil auch bei den hier untersuchten Patienten angewandt. Die Ergebnisse sind nicht dargestellt. Selbst mit Hilfe dieser zusätzlichen Verfahren war die Festlegung auf nur ein Hymenoptergift zur Therapie nicht möglich.

Bei Patienten mit nur einer Stichreaktion wurde auch in anderen Arbeitsgruppen öfter eine doppelte Sensibilisierung festgestellt [7, 39, 89]. Wenn aufgrund der Anamnese oder anderer Befunde die Festlegung auf ein Insektengift nicht möglich ist, umgekehrt aber Risikofaktoren für besonders schwere Stichreaktionen vorliegen, wird gelegentlich die Indikation zur Behandlung mit beiden Giften gestellt.

5.6 Systemisch-allergische Reaktion ohne Sensibilisierung

Mehrfach wurde von Patienten mit fehlendem Nachweis spezifischer IgE-Antikörper und negativem Hauttest gegen Insektengift von lebensbedrohlichen Stichreaktionen berichtet [11, 43, 51]. In unserer Untersuchung hatten fünf von 148 Patienten mit der Vorgeschichte einer Anaphylaxie gegen Hymenoptergift keine nachweisbaren Sensibilisierungsparameter (Hauttest/spezifische IgE-Antikörperkonzentration). Patienten, bei denen der Nachweis für spezifische IgE-Antikörper nicht möglich ist, können dennoch schwere anaphylaktische Reaktionen entwickeln. Hinsichtlich des Schweregrads der anaphylaktischen Stichreaktion besteht jedoch kein Unterschied

zu den Patienten mit nachgewiesenen Insektengift-spezifischen IgE-Antikörpern [51].

Bei den hier untersuchten Patienten ohne Hymenoptereingiftsensibilisierung war die Reaktion in keinem Fall leicht, viermal mittelschwer und einmal schwer.

In verschiedenen Publikationen wurde auf den Zusammenhang zwischen zum Teil schweren Reaktionen in der Vorgeschichte, Testnegativität und Mastozytose hingewiesen [5, 9, 27, 28, 43, 48, 61].

Diesbezüglich hatte sich bei den fünf Patienten kein Anhalt für eine Mastozytose gezeigt. Eine Patientin hatte zwar eine erhöhte Serumtryptasekonzentration, allerdings bestand bei ihr kein Hinweis für eine Mastozytose.

Vermutlich spielt in unserem Patientengut vor allem der Zeitfaktor zwischen Stichereignis und Beginn der Diagnostik eine wesentliche Rolle für den fehlenden Sensibilisierungsnachweis. So bestand bei vier von fünf Patienten ohne Sensibilisierungsnachweis ein eher großes Zeitintervall von neun Monaten bis sieben Jahren zwischen dem Stichereignis und dem Zeitpunkt der Diagnostik. Das entspricht dem Zeitintervall, nach dem in Studien im Durchschnitt eine Konzentration spezifischer IgE-Antikörper kaum noch nachweisbar war [12, 57].

Bei Untersuchungen zum Zusammenhang von Zeitabstand zwischen Stichereignis und Diagnostik im Hinblick auf die Konzentration Hymenoptereingift-spezifischer IgE-Antikörper im Serum fand sich ein Anstieg in den ersten zwei bis drei Wochen nach Stich und eine Abnahme nach drei bis 18 Monaten zum Teil bis unter die Nachweisgrenze [28, 65, 66]. Im Hauttest konnte ebenfalls eine tendenzielle negative Korrelationen zwischen dem Zeitintervall und der Ausprägung der Hautreaktion gefunden werden [51].

Eine hier untersuchte Patientin ohne Nachweis einer Hymenoptereingiftsensibilisierung stellte sich nur zwei Monate nach der Stichreaktion zur Diagnostik vor. Es ist zwar ungewöhnlich, dass eine Sensibilisierung so kurz nach dem Stichereignis nicht mehr nachweisbar ist, aber nicht ausgeschlossen: Bei fehlender Atopie können spezifische IgE-Antikörper im Serum auch bereits wenige Wochen nach einem Stichereignis wieder unter die Nachweisgrenze fallen [13]. Weiter wurde

hier eine Wespe als allergieauslösendes Insekt angegeben. Wespengift ist das weniger potente Allergen, so dass möglicherweise der Verlust der IgE-Antikörper rascher einsetzt als bei Bienengiftallergie. Zusätzlich ist festzuhalten, dass der fehlende Nachweis von IgE-Antikörpern im Serum nicht beweist, dass sie nicht vorhanden sind. Zum einen haben In-vitro-Tests Nachweisschwellen, im Falle des CAP-FEIA 0,35 kU/l, zum anderen kann das spezifische IgE auf Mastzellen oder Basophilen gebunden sein und dadurch dem Nachweis entgehen. Hier wären zelluläre Verfahren weiterführend. Durch diese Verfahren konnte nur bei einem von vier weiterreichend untersuchten Patienten eine Sensibilisierung nachgewiesen werden.

Auffällig ist bei den Patienten mit systemisch-allergischer Reaktion auf ein Sticheignis (jedoch ohne Sensibilisierungsnachweis), dass sich in 80 % der Fälle ein Schweregrad II und einmal sogar ein Schweregrad III fand.

Der Verdacht einer psycho-vegetativen Symptomatik liegt bei mittelschweren Reaktionen nahe. Diese sind definiert als durch psychische Stressreize hervorgerufene Reaktionen wie Atemnot, Kreislaufbeschwerden oder Hautrötung bei fehlender eindeutiger immunologischer Grundlage [56]. Für unsere Patienten ohne Hymenopterenengiftsensibilisierung kann aber eine psycho-vegetative Reaktion weitgehend ausgeschlossen werden, da wir bezüglich der Anamnese der Stichreaktion großen Wert auf die Angabe von Hautreaktionen fernab der Stichstelle gelegt haben: So hatten alle fünf Patienten neben subjektiven Symptomen wie Hitzegefühl, Engegefühl im Hals und Übelkeit in jedem Fall auch objektivierbare, das heißt für Außenstehende nachvollziehbare Symptome. Hierzu zählten Symptome der Haut wie Urtikaria, Schwellungen im Gesicht, Rhinitis und Fließschnupfen sowie Kreislaufsymptome. Auch wenn diese Symptome nicht ärztlich dokumentiert waren, so ließ die Beschreibung der Patienten keinen Zweifel daran, dass es sich tatsächlich um eine systemisch-allergische Reaktion gehandelt hatte.

5.7 Sonderbetrachtung: Mastzellerkrankungen - Risikofaktoren für schwere Stichreaktion

In unserer Auswertung hatten drei von 148 Patienten (2,0 %) eine nachgewiesene kutane Mastozytose. Bei keinem der drei Patienten war die Mastzelltryptase im Serum über 20 µg/l und somit bestand kein Minorkriterium für eine systemische Mastozytose.

Bei 13 der 148 untersuchten Patienten (8,8 %) wurde eine über die 95ste Perzentile (11,4 µg/l) erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum gemessen. Wir stellten bei insgesamt 14 Patienten (9,5 %) eine Mastzellerkrankung fest, davon ein Patient mit diagnostizierter Mastozytose und einer Mastzelltryptasekonzentration unterhalb der 95sten Perzentile.

Darüber hinaus wurde bei vier von 148 (2,7 %) Patienten eine Mastzelltryptasekonzentration im Serum von über 20 µg/l gemessen und somit bestand ein Minorkriterium für eine systemische Mastozytose. Ob die Patienten tatsächlich eine systemische Mastozytose hatten, ist unklar, da sie eine weiterreichende Abklärung nicht durchführen ließen.

In der Literatur wird die Häufigkeit einer diagnostizierten Mastozytose mit einer auf 1000 bis 8000 Patientenerstvorstellungen [33] einer dermatologischen Ambulanz angegeben. Damit liegt unser Ergebnis von 1,6 % einer konsekutiven Gruppe von Patienten mit Hymenoptereingiftallergie deutlich über dem Durchschnitt (0,1 %-0,013 %), also haben Patienten mit Hymenoptereingiftallergie offensichtlich häufiger eine Mastozytose und/oder erhöhte Mastzelltryptasekonzentrationen.

Viele Fallberichte haben gezeigt, dass es bei Mastozytose zu schweren und sehr schweren systemisch-anaphylaktischen Sticheignissen kam [3, 5, 9, 27, 43, 45, 48, 61].

Anhand von Feldstichen [15, 33] oder Stichprovokationen [73] konnte auch gezeigt werden, dass unbehandelte Hymenoptereingift-allergische Patienten mit erhöhter Mastzelltryptasekonzentration im Serum besonders für sehr schwere Sticheignisse disponiert sind - unabhängig davon, ob gleichzeitig eine Mastozytose nachgewiesen worden war.

In unserem Patientengut gab es bei den drei Patienten mit nachgewiesener Mastozytose in der Vorgeschichte schwere Stichreaktionen. Alle gaben eine systemisch-allergische Reaktion vom Schweregrad III an. Keiner der drei Patienten war atopisch. Ein Patient hatte eine Bienengiftallergie und zwei Patienten eine Wespengiftallergie. In zwei von drei Fällen war die Mastzelltryptasekonzentration im Serum über den Grenzwert (11,4 µg/l auch 13,5 µg/l) erhöht.

Ein Nachweis Insektengift-spezifischer IgE-Antikörper war nur bei einem der drei Patienten möglich. Im Hauttest war bei allen drei Mastozytosepatienten die Reaktionsschwelle hoch für das jeweils allergieauslösende Insekt. Ein Histamin-Release-Test wurde nur in einem Fall durchgeführt, ohne Sensibilisierungsnachweis für Bienen- oder Wespengift.

In verschiedenen Fallberichten oder Studien mit kleinen Fallzahlen wurden mehrfach Patienten mit Mastozytose, schweren Stichreaktionen, jedoch ohne nachweisbare Hymenoptereingiftsensibilisierung gesehen (Tabelle 5.7).

Müller [43] konnte bei einem von drei Patienten mit Mastozytose und anaphylaktischer Stichreaktion mit sämtlichen Testverfahren keine Hymenoptereingiftallergie nachweisen.

Ruëff konnte in einer Untersuchung von 54 Patienten mit gesicherter Mastozytose darstellen, dass bei drei Patienten keine Insektengiftsensibilisierung mit Routinemethoden möglich war und im Vergleich dazu bei einer Kontrollgruppe von 504 Patienten ohne Mastozytose alle Patienten eine Sensibilisierung gegen Insektengift aufwiesen [61].

Tab. 5.7: Testnegative Mastozytosepatienten

Müller UR et al 1983 [43]	1/3 Patienten mit Mastozytose Ø HGS*
Kors JW et al 1993 [27]	3/5 Patienten mit Mastozytose Ø oder fragliche HGS*
Bucher C et al 2000 [5]	1 Patient mit Mastozytose Ø HGS*
Kränke B et al 2004 [29]	Ø HGS* bei 2/150 Patienten mit Mastozytose Beide systemische Mastozytose
Florian S et al 2005 [9]	1 Patient mit Mastozytose Ø HGS*

* Hauttestreaktion und /oder spezifisches Serum-IgE gegen Insektengift

Fricker [11] veröffentlichte eine Studie von zehn Patienten mit Urtikaria pigmentosa und anaphylaktischer Stichreaktion.

In zwei von zehn Fällen war kein Sensibilisierungsnachweis gegen Hymenoptergifte zu erbringen (spezifische IgE-Antikörper sowie Intrakutantest). Für die Hälfte der Patienten gab es keinen Nachweis Insektengift-spezifischer IgE-Antikörper und zwei Patienten hatten negative Hauttests. Kein Patient hatte eine nachweisliche Atopie und alle hatten schwere systemische Stichreaktionen, die mit Blutdruckabfall einhergingen.

Dieselbe Untersuchung konnte in acht von zehn Fällen (80 %) eine erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum bei Patienten mit kutaner Mastozytose feststellen (Grenzwert 13,5 µg/l) und diese Höhe korrelierte mit der Ausprägung der kutanen Mastozytose.

In dieser und auch in anderen Studien wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Urtikaria pigmentosa die Konzentration von Gesamt-IgE signifikant niedriger war als bei Kontrollpersonen [11, 42]. Es wurde daher vermutet, dass bei diesen Patienten allergenspezifische IgE-Antikörper, vor allem an den vermehrt vorhandenen Mastzellen gebunden sind. Hierbei könnten durch die hohe Mastzellzahl alle Insektengift-spezifischen IgE-Antikörper an Mastzellen gebunden sein und somit im Serum nicht mehr nachgewiesen werden. Das würde erklären, dass bei Mastozytosepatienten

oft Insektengift-spezifische IgE-Antikörper bei Routineuntersuchungen nicht oder nur in geringer Konzentration nachgewiesen werden konnten [11, 43].

Ein weiterer Grund für den fehlenden Nachweis Insektengift-spezifischer IgE-Antikörper könnte bei unseren Patienten mit Mastozytose wiederum der Zeitabstand zwischen Stichereignis und Beginn der Diagnostik sein. So ist anzunehmen, dass es allein aufgrund des spontanen Verlaufs nach einem Zeitabstand von etwa drei Jahren zu einem Abfall der IgE-Antikörper unter die Nachweisgrenze kommt. Dagegen war bei dem Patienten, der sich sehr rasch nach dem Stich zur Diagnostik vorgestellt hatte, möglicherweise ein Zeitabstand von zwei Wochen zu kurz und es konnten sich noch keine IgE-Antikörper nach dem Booster durch den Stich neu bilden. Das heißt, in einem Fall wäre zu spät und in dem anderen Fall zu früh untersucht worden.

Die Patienten mit über 20 µg/l erhöhter Mastzelltryptasekonzentration im Serum sind besonders sorgfältig im Hinblick auf eine Mastozytose zu untersuchen. In unserem Patientengut waren vier Patienten, die dieses Kriterium erfüllten.

Drei der vier Patienten willigten nicht in weiterführende Untersuchungen ein und der Hautbefund war entweder nicht eindeutig für eine kutane Mastozytose oder unauffällig. Somit besteht bei diesen Patienten lediglich ein Nebenkriterium für eine systemische Mastozytose.

Bewiesen wird dadurch das Bestehen einer Mastozytose nicht, denn es gibt auch andere Erkrankungen, die mit einer Erhöhung der Mastzelltryptasekonzentration einhergehen wie zum Beispiel Psoriasis und chronische Urtikaria. Daher konnte in keinem vorliegenden Fall mit über 20 µg/l erhöhter Mastzelltryptasekonzentration die Diagnose einer Mastozytose bestätigt, umgekehrt diese Diagnose aber auch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Man muss ebenso bedenken, dass die diagnostischen Kriterien für eine systemische Mastozytose sehr streng sind und ein Nachweis oft schwer zu erbringen ist. Es gibt aber die Möglichkeit einer okkulten kutanen Mastozytose [33], die mit kaum sichtbaren Hautveränderungen einhergeht. Wenn hier die internistischen Untersuchungen unterbleiben, kann dann die Diagnose der systemischen Mastozytose nicht gestellt werden.

Die hier untersuchten Patienten mit erhöhter Mastzelltryptasekonzentration im Serum ($>20 \mu\text{g/l}$) waren alle gegen Insektengift sensibilisiert, wobei der Nachweis im Hauttest immer gegeben war, hingegen einmal keine Insektengift-spezifischen IgE-Antikörper nachweisbar waren. Es waren darunter zwei doppelt sensibilisierte Patienten, weiter ein Bienengift- und ein Wespengift-allergischer Patient. Der Nachweis Insektengift-spezifischer IgE-Antikörper fiel hier in zwei Fällen sehr hoch aus. Zum Zeitabstand zwischen Diagnostik und Stichreaktion ist zu bemerken, dass alle vier Patienten sich innerhalb eines Intervalls vorgestellt hatten, bei dem von guter Nachweismöglichkeit der spezifischen IgE-Antikörper gegen das krankheitsursächliche Insekt auszugehen ist.

In der Literatur wurde von fehlendem Nachweis spezifischer IgE-Antikörper berichtet bei stark erhöhter Mastzelltryptase [16, 62]. Bei den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen konnte das für einen Patienten bestätigt werden.

Der Schweregrad der systemisch-allergischen Stichreaktion lag bei den Patienten mit über $20 \mu\text{g/l}$ erhöhter Mastzelltryptasekonzentration deutlich niedriger als bei den Patienten mit nachgewiesener Mastozytose und entsprach der Gesamtheit der untersuchten Hymenoptereingift-allergischen Patienten.

Zusammenfassend war bei unseren Patienten mit anaphylaktischer Stichreaktion und über $20 \mu\text{g/l}$ erhöhter Mastzelltryptasekonzentration im Serum eine Hymenoptereingiftsensibilisierung in allen Fällen mit Routinemethoden nachweisbar.

6 Zusammenfassung

Mastozytose und/oder erhöhte Mastzelltryptasekonzentrationen im Serum sind ein Risikofaktor für besonders schwere systemisch-allergische Stichereignisse bei Patienten mit vorliegender Hymenoptereingiftallergie.

Es wurde mehrfach publiziert, dass bei Patienten mit Mastozytose und Stich-anaphylaxie eine Hymenoptereingiftallergie nicht nachweisbar war. Daher wurde vermutet, dass diese Patienten eine „Pseudo-Allergie“ gegen Hymenoptereingifte haben und es bei erhöhter Mastzellzahl zu einer toxischen Mediatorrelease kommt.

Die Mastozytose ist mit einer erhöhten Konzentration der Mastzelltryptasekonzentration im Serum assoziiert. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Vorgeschichte einer Stichanaphylaxie mit der Frage untersucht, wie häufig sich eine Allergie gegen das krankheitsursächliche Hymenoptereingift nachweisen ließ. Bei fehlender Hymenoptereingiftsensibilisierung wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, ob dies mit erhöhter Mastzelltryptasekonzentration im Serum und/oder Mastozytose (zusammenfassend als Mastzellerkrankung bezeichnet) verbunden war.

Es erfolgte eine retrospektive konsekutive Erfassung einer Jahrgangskohorte von Patienten, die sich zur Abklärung einer vermuteten Insektengiftallergie in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie vorstellten. Dabei wurden 148 Patienten von 224 in die Auswertung eingeschlossen, bei denen sich eine Insektengiftallergie bestätigt hatte. Ausgeschlossen von der Auswertung wurden insgesamt 76 Patienten, da sich der Verdacht nicht bestätigen ließ oder sie die erforderlichen Tests zur Diagnosesicherung nicht hatten durchführen lassen.

Ausgewertet wurden die anamnestischen Daten (Geschlecht, atopische Anamnese, Alter, Schweregrad der anamnestischen Stichreaktion, zeitlicher Abstand zum Stichereignis, Anzahl der Stichreaktionen) und die Ergebnisse der Allergietestung (Pricktestungen mit Hymenoptereingift und häufigen Aeroallergenen), sowie die

Bluttests auf spezifische IgE-Antikörper gegen das entsprechende Insektengift und die Mastzelltryptasekonzentration im Serum.

Die anamnestischen Stichreaktionen waren in 18 % der Fälle leicht (Urtikaria, Quincke-Ödem), in 64 % mittelschwer und in 18 % schwer (anaphylaktischer Schock).

Die Mastzelltryptasekonzentration im Serum hatte in unserer Studie eine 95ste Perzentile von 16,9 µg/l. Bei drei Patienten mit Insektengiftanaphylaxie wurde eine kutane Mastozytose diagnostiziert. Eine Mastzellerkrankung lag bei 14 der 148 (9,5 %) untersuchten Patienten vor, davon hatten 13 Patienten (8,8 %) eine über 11,4 µg/l erhöhte Serumkonzentration der Mastzelltryptase.

Die untersuchten Patienten wurden anhand der Anamnese und allergologischen Testergebnisse in vier Gruppen eingeteilt. 29 von 148 Patienten hatten eine Bienengiftallergie, 94 Patienten eine Wespengiftallergie und 20 Patienten eine Bienen- und Wespengiftallergie. Bei fünf Patienten (3 %) mit anaphylaktischer Stichreaktion war eine Sensibilisierung gegen Hymenoptergift nicht nachweisbar, wobei alle mindestens eine mittelschwere Reaktion (Schweregrad ≥ 2 nach Ring und Messmer) in der Vorgeschichte hatten.

Die Bienen- oder Wespengift-allergischen Patienten reagierten alle im Hauttest gegen das krankheitsursächliche Insektengift. Spezifische IgE-Antikörper gegen das krankheitsursächliche Insektengift konnten im Falle der Bienengift-allergischen Patienten in 86 % und bei den Wespengift-allergischen Patienten in 87 % der Fälle nachgewiesen werden.

Bei den Patienten mit kutaner Mastozytose konnte für zwei von drei Patienten kein Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Hymenoptergift erbracht werden, hingegen war die Hauttestreaktion bei allen Patienten positiv gegen das krankheitsursächliche Insektengift. Alle drei Patienten hatten in der Vorgeschichte jeweils eine schwere Stichreaktion.

Bei den Patienten mit den über 20 µg/l erhöhten Mastzelltryptasekonzentrationen im Serum war in drei von vier Fällen ein Nachweis spezifischer IgE-Antikörper erbracht

worden, hingegen war der Hauttest immer positiv für das krankheitsursächliche Insektengift.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Auswertung kein Anhalt dafür, dass das Vorliegen einer Mastozytose oder einer erhöhten Mastzelltryptasekonzentration im Serum, bei gleichzeitigem Vorliegen einer Stichanaphylaxie, assoziiert ist mit einem fehlenden Nachweis einer Insektengiftsensibilisierung.

Im Hinblick auf die Mastzelltryptasekonzentration im Serum hatte eine größere Anzahl von Patienten (8,8 %) einen über die 95ste Perzentile erhöhten Wert.

Somit scheint bei Insektengiftanaphylaxie häufiger eine erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum vorhanden zu sein. Es liegt bei Mastozytosepatienten mit schweren Stichreaktionen offensichtlich keine „Pseudo-Allergie“ vor, sondern eine echte Allergie. Es ist davon auszugehen, dass die veröffentlichten Fälle einen „Publikations-Bias“ darstellen. Bei systematischen Untersuchungen an einem größeren Kollektiv lässt sich ein pauschaler Zusammenhang zwischen „Testnegativität“ bei Hymenoptereingiftallergie und Mastzellerkrankung nicht nachweisen. Die Diagnostik einer Insektengiftallergie war bei der vorliegenden Untersuchung im Falle einer Mastzellerkrankung (Mastozytose und/oder erhöhte Mastozytosekonzentration) nicht regelhaft erschwert. Gerade bei diesen Patienten ist eine Hypo-sensibilisierungsbehandlung sehr bedeutsam und kann erst dann eingeleitet werden, wenn ein Sensibilisierungsnachweis vorliegt.

7 Literaturverzeichnis

1. Aalberse RC, Koshte DV, Clemens JGJ. Immunglobulin E antibodies that cross-react with vegetable foods, pollen and hymenoptera venom. *J Clin Immunol* 1981; 68:356-364
2. Annala IT, Annala PA, Mörsky P. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:473-477
3. Biedermann T, Ruëff F, Sander CA, Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Brit J Dermatol* 1999; 146:1110–1112
4. Blaauw PJ, Smithuis LOMJ. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital sting. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:556-562
5. Bucher C, Simic P, Furrer J, Wüthrich B. Mastozytose: Eine wichtige Differentialdiagnose bei anaphylaktischer Reaktion auf Hymenopterenstiche. *Praxis* 2000; 89:411-418
6. Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM. Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1980; 97:177-184
7. Egner W, Ward C, Brown DL, Ewan PW. The frequency and clinical significance of specific IgE to both wasp (*Vespula*) and honey-bee (*Apis*) venoms in the same patient. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:26-34
8. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1069-1074
9. Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Klupp I, Sperr WR, Fritsche-Polanz R, Sonneck K, Fodinger M, Agis H, Bohm A, Wimazal F, Horny HP, Valent P. Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:273-80
10. Franken HH, Dubois AEJ, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JGR. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:431-436

11. Fricker M, Helbling A, Schwartz LB, Müller UR. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: Clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:11-15
12. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:182-184
13. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Immunol* 2001; 107:902-6
14. Golkar J, Jeffrey DB. Mastocytosis. *Lancet* 1997; 349:1379-85
15. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216-1220
16. Haeberli G, Müller UR. Erhöhte basale Serumtryptase als Risikofaktor bei Insektengiftallergie: Berner Erfahrungen. *Allergo J* 2003; 12:40-41
17. Harries MG, Kemeny DM, Youlten LJ, Mills MM, Lessof MH. Skin and radioallergosorbent test in patients with sensitivity to bee and wasp venom. *Clin Allergy* 1984; 14:407-412
18. He S, Walls AF. Human mast cell tryptase: a stimulus of microvascular leakage and mast cell activation. *Europ J of Pharmacol* 1997; 328:89-97
19. Hemmer W, Focke M, Wöhrl S, Altmann F, Jarisch R. Die reziproke Rast-Inhibition bei Doppelpositivität auf Bienen- und Wespengift: Verbesserung durch Einschluss fucosylierter Glykoproteine? *Allergo J* 2003; 12:48-50
20. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom XII: How much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984; 52:276-278
21. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299:157-161
22. Imamura D, Dubin A, Moore W, Tanaka R, Travis J. Induction of vascular permeability enhancement by human tryptase: dependence on activation of prekalikrein and direct release of bradykinin from kininogens. *Lab Invest* 1996; 74: 861-70
23. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcan U, Ozkuyumcu C, Sahin AA, Baris YI. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:408-412
24. Kiehn M, Ring J. Hyposensibilisierung mit Insektengiftextrakten bei Patienten mit Hymenoptereingift-Allergie im höheren Lebensalter. *Allergo J* 1993; 2(Sondernummer 2):90-94

25. King TP, Kochoumian L, Joslyn A. Wasp venom proteins: phospholipase A1 and B. *Arch Biochem Biophys* 1984; 230:1-12
26. Korman SH, Jabbour S, Harari MD. Multiple hornet (*Vespa orientalis*) stings with fatal outcome in a child. *J Paediatr Child Health* 1990; 26:283-285
27. Kors JW, Van Doormaal JJ, De Monchy JGR. Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Internal Med* 1993; 233:255-258
28. Kontou-Fili K. Patients with negative skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:353-357
29. Kränke B, Sturm G, Aberer W. Negative venom skin test results and mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:180-1
30. Lantner R, Reisman RE. Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect-sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:900-906
31. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: Demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:370-381
32. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357:361-362
33. Ludolph-Hauser D, Schöpf P, Ruëff F, Przybilla B. Okkulte kutane Mastozytose. *Hautarzt* 2001; 52:390-393
34. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:494-498
35. Miller JS, Moxley G, Schwartz LB. Cloning and characterization of a complementary DNA for human tryptase. *J Clin Invest* 1989; 84:1188-95
36. Miller JS, Moxley G, Schwartz LB, Miller JS, Moxley G, Schwartz LB. Cloning and characterization of a complementary DNA for human tryptase. *J Clin Invest* 1990; 84:864-70
37. Mokry L, Wüthrich B, Dietschi R. Causal treatment of Hymenoptera sting allergy. Clinical experiences and serologic control (specific IgE- and IgG-antibodies) during hyposensitization with bee and wasp venoms. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1985; 74(38):1005-16
38. Müller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3:331-333

39. Müller UR. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart: Gustav Fischer, 1990
40. Müller UR. Rekombinante Hymenopterenengiftallergene. *Allergo J* 2003; 12:25-31
41. Müller UR, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:529-35
42. Müller UR, Helbling A, Hunziker T, Wüthrich B, Pecoud A, Gilardi S, Beretta E, Fasel J, Messerli W, Maurer P. Mastocytosis and atopy: A Study of 33 patients with urticaria pigmentosa. *Allergy* 1990; 45:597-603
43. Müller UR, Horat W, Wüthrich B, Conroy M, Reisman RE. Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:685-689
44. Müller UR, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14):37-46
45. Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:153-154
46. Owen MD, Pfaff LA, Reisman RE, Wypych J. Phospholipase A2 in venom extracts from honey bees (*Apis mellifera* L.) of different ages. *Toxicon* 1990; 28:813-820
47. Pirker C, Koller DY, Rosenkranz AR, Jarisch R, Götz M. Mückenstichallergie. *Hautarzt* 1992; 43:1-3
48. Przybilla B, Müller UR, Jarisch R, Ruëff F. Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterenengiftallergie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 2004; 13:440-2
49. Przybilla B, Ring J. Hymenoptera venom allergy. In: Ring J, Przybilla B (Eds) *New Trends in Allergy III*; Springer, Berlin 1991; pp. 335-349
50. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1991; 46:570-6
51. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. Diagnostische Befunde bei Hymenopterenengiftallergie. Zur Bedeutung von Anamnese, Hauttest und RAST. *Allergologie* 1989; 12:192-202
52. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B, Braun-Falco O. Schnellhyposensibilisierung mit Hymenopterenengiften. Verträglichkeit und Therapieerfolg. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112:416-424

53. Rasp G, Enander I. Mast cell activation in vivo measured by nasal fluid tryptase. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ECACI 1995, Spain:309-13
54. Reisman RE, Wypych JI, Lazell MI. Further studies of patients with both honey-bee- and yellow-jacket-venom-specific IgE. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82:190-194
55. Reunala H, Brummer-Korventkontio H, Lappalainen P, Räsänen L, Palosuo T. Immunology and treatment of mosquito bites. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:19-24
56. Richter R, Dahme B. Psychosomatische Aspekte des Asthma bronchiale. *Praxis und Klinik der Pneumologie* 1987; 60:1-16
57. Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kranke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120:166-168
58. Ring J. *Angewandte Allergologie*. 1. Aufl. München: MMV, 1988
59. Ring J. *Angewandte Allergologie*. 3. Aufl. München: Urban und Vogel, 2004
60. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1:466-469
61. Ruëff F, Dugas-Breit S, Bauer C, Schöpf P, Albert K, Marx R, Przybilla B. Diagnose und Therapie der Hymenoptereingiftallergie bei Mastozytose. *Allergo J* 2005; 14(7/1):514-515
62. Ruëff F, Ludolph-Hauser D, Przybilla B. Erhöhte Serumtryptase als Risikofaktor der Insektengiftallergie. *Allergo J* 2003; 12:32-8
63. Ruëff F, Reißig J, Przybilla B. Nebenwirkungen der Schnellhyposensibilisierung mit Hymenoptereingift. *Allergo J* 1997; 6(Suppl.1):59-64
64. Ruëff F, Schöpf P. Constitutionally elevated serum concentration of mast cell tryptase (MCT) is associated with severe anaphylactic Hymenoptera sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:45
65. Ruëff F, Werfel S, Przybilla B. Änderung der Konzentration Insektengiftspezifischer IgE-Antikörper im Serum nach systemischer Stichreaktion als diagnostische Parameter. *Allergo J* 2003; 12:51-53
66. Ruëff F, Werfel S, Przybilla B. Change of the serum concentration of Hymenoptera venom-specific IgE antibodies after a systemic sting reaction – a possible diagnostic tool? *Allergy* 2003; 58 (Suppl 74):99
67. Rzany B, Przybilla B, Jarisch R, Aberer W, Dietschi R, Wüthrich B. Clinical characteristics of patients with repeated systemic reactions during specific immunotherapy with hymenoptera venoms. A retrospective study. *Allergy* 1991; 46: 251-254

68. Schäfer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 1996; 51:372-377
69. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen MB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:831-835
70. Schwartz HJ, Kahn B. Hymenoptera sensitivity. II. The role of atopy in the development of clinical hypersensitivity. *J Allergy* 1970; 45:87-91
71. Schwartz LB. Mediators of human mast cell and human mast cell subsets. *Annals of Allergy* 1987, 58:226-37
72. Schwartz LB. Tryptase: A mast cell serine protease. In: Barrett, AJ, Ed. *Methods in Enzymology, Proteolytic Enzymes: Serine and Cystine Peptidases*. Academic Press New York 1994; 88-99
73. Schwartz LB, Bradford TB, Rouse C, Irani A-M, Rasp G, Van der Zwan JK, Van der Linden P-W G. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systematic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994; 14:190-204
74. Schwartz LB, Huff TF. Biology of mast cells and basophils. In *allergy: Principles and Practice*, Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds). St Louis, Mosby-Year Book, Inc. 1993;135-68
75. Schwartz LB, Kawahara MS, Hugli TE, Vik D, Fearon DT, Austen KF. Generation of C3a anaphylatoxin from human C3 by human mast cell tryptase. *J Immunol* 1983; 130:1891-5
76. Schwartz LB, Metcalfe MD, Miller JS, Earl HE, Sullivan T. Tryptase Levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316:1622-6
77. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweiman B, Worobec AS, Metcalfe DD. The α form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest* 1995; 96:2702-10
78. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; 83:1551-5
79. Schwartz RJ, Sutheimer C, Gauerke MB, Zora JA, Yunginger JW. Venom-specific IgE antibodies in postmortem sera from victims of sudden, unexpected death. *J Allergie Clin Immunol* 1984; 73:189
80. Soldatova L, Cramer R, Gmachl M, Kemeny D, Schmidt M, Weber M, Müller U. Superior biologic activity of the recombinant major bee venom allergen hyaluronidase expressed in baculovirus-infected insect cells as compared with *E. coli*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:691-98

81. Straumann F, Bucher C, Wüthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting ige antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123:268-274
82. Tunget CL, Clark RF. Invasion of the "killer" bees. Separating fact from fiction. *Postgrad Med* 1993; 94:92-102
83. Valent P, Escribano L, Parawarsh RM, Schemmel V, Schwartz LB, Sotlar K. Recent Advances in Mastocytosis Research. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120:1-7
84. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny H-P. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: Delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:3-11
85. Valent P, Akin C, Sperr W, Mayerhofer M, Födinger M, Fritsche-Polanz R, Sotlar K, Escribano L, Arock M, Horny H-P, Metcalfe DD. Mastocytosis: Pathology, genetics, and current opinions for therapy. *Leukemia & Lymphoma* 2005; 46:35-48
86. Van der Linden P-WG, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. 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* 1994; 94:151-159
87. Vanderslice P, Ballinger SM, Tam EK, Goldstein SM, Craik CS, Caughey GH. Human mast cell tryptase: multiple cDNAs and genes reveal a multigene serine protease family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:3811-5
88. Wahn, U. Möglichkeiten und Grenzen der allergeninduzierten Histaminfreisetzung aus Leukozyten als In-vitro-Technik für die Allergologie. *Allergologie* 1980; 3:364
89. Wüthrich B, Wick H, Crass B, Wyss S. Diagnosis of hymenoptera sting hypersensitivity. A comparison between case history, skin test results and specific IgE (RAST) with venom extracts. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1981; 70:934-943
90. Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, Jones RT, Holley KE, Hyma BA, Biedrzycki L, Sweeney KG, Sturner WQ, Schwartz LB. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic sci* 1991; 36:857-65

Anhang

Danksagung

Für die freundliche Betreuung während meiner Arbeit und stete Hilfestellung sowie viele wertvolle Hinweise zur Auswertung der Daten danke ich Frau PD Dr. med. Franziska Ruëff ganz herzlich.

Ebenso danke ich Herrn PD Dr.-Ing. Oliver Mayer für die unermüdliche Unterstützung bei der Datenverarbeitung.

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

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. G. Plewig für die Möglichkeit bedanken, an seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu dürfen.

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Martina Thaben
geboren: 03.03.1968 in Erlangen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Ursula Thaben, Lehrerin
Dr. med. Johannes-Dieter Thaben, Kinderarzt

Schulische Laufbahn:

1974 – 1978 Grundschule Dörfles-Esbach, Coburg
1978 – 1987 Gymnasium Alexandrinum in Coburg
1987 Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife

Fachausbildung:

1987 – 1989 Studium der Musikwissenschaft, Musikpädagogik und Kunstgeschichte an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1989 – 1990 Freiwilliges Soziales Jahr im Städtischen Krankenhaus Bogenhausen in München
1990 – 1996 Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1996 Approbation zur Zahnärztin

Berufliche Tätigkeit:

seit 1996 Angestellte Zahnärztin in München