

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Ruzicka

**Verträglichkeit und Wirksamkeit
einer Ultra-Rush-Hyposensibilisierung
bei Bienengiftallergie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias May

aus Dachau

2008

Mit Genehmigung der der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. B. Przybilla
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Uwe Wintergerst
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. F. Ruëff
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR
Tag der mündlichen Prüfung:	27.11.2008

1	<u>Inhaltsverzeichnis</u>	
1	INHALTSVERZEICHNIS	1
2	EINLEITUNG	4
1.1	BEGRIFF ALLERGIE / ALLERGENE	4
2.2	ALLERGIETYPEN NACH COOMBS UND GELL	4
2.3	EPIDEMIOLOGIE VON HYMENOPTERENGIFTALLERGIE	5
2.4	DIAGNOSTIK VON HYMENOPTERENGIFTALLERGIE	6
2.5	STICHREAKTION: LOKAL – SYSTEMISCH.....	6
2.6	PROGNOSE	7
2.7	THERAPIE.....	8
3	PATIENTEN UND METHODEN	12
3.1	EINSCHLUßKRITERIEN.....	12
3.2	DIAGNOSTIK	12
3.2.1	Hauttest.....	12
3.2.2	In-vitro-Test.....	13
3.2.2.1	Spezifisches IgE.....	13
3.2.2.2	Mastzelltryptase und Eosinophil Cationic Protein.....	13
3.3	DURCHFÜHRUNG	14
3.3.1	Therapieprotokoll	14
3.3.2	Stichprovokation.....	17
4	ERGEBNISSE	18
4.1	VERTRÄGLICHKEIT DER HYPOSENSIBILISIERUNG	18
4.2	WIRKSAMKEIT DES ULTRA-RUSH-SCHEMAS	23
4.3	MASTZELLTRYPTASE IM VERLAUF.....	24
4.4	ECP IM VERLAUF	31
5	DISKUSSION	34
5.1	VERTRÄGLICHKEIT	34
5.2	WIRKSAMKEIT.....	38
6	ZUSAMMENFASSUNG	40
7	LITERATUR	42
8	ANHANG	49
8.1	LEBENS LAUF	49

2 Einleitung

2.1 Begriff Allergie / Allergene

Der Begriff „Allergie“ stammt aus dem Griechischen „αλλεργια“ (die Fremdreaktion) und setzt sich aus dem Begriff „αλλοζ“ allos (anders, verändert) und „εργου“ ergos (Arbeit, Mühe, Werk) zusammen. Durch den Kontakt des Organismus mit einem Allergen wird eine „andere“ Immunantwort hervorgerufen, die nach erneutem Allergenkontakt mit bestimmten Krankheitsbildern verbunden ist. Es ist ein breites Spektrum an Reaktionen möglich. Diese können leichte, kaum beeinträchtigende, bis zu lebensbedrohliche Veränderungen sein.

2.2 Allergietypen nach Coombs und Gell

1963 unterteilten Coombs und Gell allergologische Krankheitsbilder entsprechend unterschiedlicher Mechanismen und klinischer Bilder in vier verschiedene Formen, Typ I bis Typ IV.

Tabelle 1: Einteilung nach Coombs und Gell

Typ	Pathogenese	Klinisches Beispiel
I	IgE	Rhinokonjunktivitis, Asthma, Urtikaria, Anaphylaxie
II	Zytotoxisch	Thrombozytopenie, Agranulozytose
III	Immunkomplex	Vasculitis allergica, Serumkrankheit
IV	Zellulär	Kontaktekzem, Arzneimittellexanthem

Der Unterschied liegt im auslösenden Reaktionsweg, der Zeit des Auftretens, sowie im klinischen Bild. Der anaphylaktischen Reaktion bei Insektengiftallergie liegt eine allergische Reaktion vom Soforttyp zugrunde. Hier treten klinische Reaktionen meist innerhalb von Sekunden oder Minuten ein. Grundsätzlich wird zwischen einer Sensibilisierungsphase und einer Reaktionsphase unterschieden. Nach Erstkontakt mit dem Allergen (zum Beispiel einem Bienen- oder Wespenstich) werden spezifische IgE-Antikörper gebildet. Diese spezifischen IgE-Antikörper zirkulieren und binden an

spezifische Rezeptoren von Mastzellen und Basophilen. Findet nun eine Allergenreexposition statt, kommt es zu einer Allergenbindung an zellständige präformierte Antikörper. Die Folge ist eine Stimulation der Zellen mit Ausschleusung von Mediatoren. Es handelt sich hierbei um Histamin, Leukotriene C₄, -D₄, -E₄, Prostaglandine D₂ und -E₂, Thromboxan A₂, Kallikrein, ECF, NCF und PAF. Wichtigster Mediator bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp ist das Histamin. Diese Substanz führt unter anderem zur Erweiterung und zur Permeabilitätssteigerung von Blutgefäßen mit Plasmainsudation in das Gewebe, Chemotaxis von eosinophilen Granulozyten und zur Kontraktion glatter Muskulatur.

Die hieraus entstehende Anaphylaxie ist eine akute und pathologische Reaktionsweise des Immunsystems und betrifft den gesamten Organismus. Das Bild anaphylaktischer Reaktionen reicht von leichten Hautreaktionen wie Juckreiz, Rötung und Quaddelbildung, über Störungen von Organfunktionen mit Bronchospasmus, Koliken und Vasodilatation bis zum tödlichen Kreislaufversagen.

2.3 Epidemiologie von Hymenopterenengiftallergie

Zahlreiche Insekten können durch Stiche toxische oder allergische Reaktionen verursachen. In unserem geographischen Bereich sind als Auslöser bedrohlicher Reaktionen lediglich Vertreter der Ordnung Hymenoptera, die Honigbiene (*Apis mellifera*) und Faltenwespe (vor allem *Vespula vulgaris* und *Vespula germanica*), zahlenmäßig von Bedeutung [4]. Durch Hymenopterenstiche ausgelöste gesteigerte örtliche Reaktionen werden von 2-19%, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen von 0,8-5% der Bevölkerung in Europa oder den USA angegeben [7]. In Deutschland werden jährlich etwa 10-40 Todesfälle infolge systemischer Stichreaktionen erfasst. Das Statistische Bundesamt verzeichnete 1999 21 Todesfälle durch Insektenstiche. Die tatsächliche Häufigkeit dürfte aber deutlich höher liegen, da bei zahlreichen Todesfällen post mortem spezifische Hymenopterenengift-IgE-Antikörper gefunden wurden [8]. Eine retrospektive Untersuchung notärztlich behandelter Einsätze im Bereich Stadt und Land München im Jahre 1992 ergab eine Inzidenz von systemischen Reaktionen durch Insektenstiche von 3,85 / 100000 Einwohner, wobei 37,8% aller anaphylaktoiden Notfälle auf Hymenopterenstiche zurückzuführen waren [9].

2.4 Diagnostik von Hymenopterenengiftallergie

Zur Diagnosestellung einer Hymenopterenengiftallergie bedarf es einer ausführlichen Anamnese, Hauttests und Bestimmung serologischer Parameter [19].

2.5 Stichreaktion: lokal – systemisch

Durch die toxische Wirkung von Bienen- oder Wespengift kommt es zu einer umschriebenen, schmerzhaften Schwellung und Rötung. Gesteigerte örtliche Reaktionen mit Befall, zum Beispiel eines kompletten Armes, treten gelegentlich durch nicht geklärte Pathomechanismen auf. Diese Reaktionen bilden sich innerhalb von einem Tag zurück. Bei besonders vielen Stichen kann die Toxinwirkung zu gefährlichen Allgemeinreaktionen mit Organbeteiligung, wie Rhabdomyolyse und Hämolyse führen, die eine Niereninsuffizienz auslösen können [13]. Auch Leberparenchymschäden mit Ikterus und Gerinnungsstörungen sind beschrieben worden [12]. Anaphylaktische Reaktionen werden oft bereits von einem einzigen Stich ausgelöst. Eingeteilt werden diese in vier Stadien.

Tabelle 2: Einteilung von anaphylaktischen Reaktionen [59]

Schweregrad	Symptome
I	ausschließlich disseminierte oder generalisierte Hautsymptome
II	gering- bis mäßiggradige, über Hautsymptome hinausreichende Reaktionen (vor allem respiratorische oder kardiovaskuläre Symptome)
III	Schock (oft mit Bewußtlosigkeit)
IV	Herz-Kreislauf-/Atemstillstand

Anaphylaktische Reaktionen setzen meist bereits nach wenigen Minuten ein, aber auch ein bis zu mehreren Stunden späteres Auftreten und in seltenen Fällen sogar ein Auftreten nach Tagen ist möglich [14].

2.6 Prognose

Ist es einmal zum Eintreten einer allergischen Reaktionslage gekommen, kann nicht davon ausgegangen werden, daß die weiteren Reaktionen entsprechend der ersten Stichreaktion verlaufen. Vielmehr sollte auch mit einer Steigerung des Schweregrades gerechnet werden [15]. Allerdings muß nicht jeder Stich erneut zu einer allergischen Reaktion führen. Nur 30-60% aller Patienten mit der Vorgeschichte einer systemischen allergischen Stichreaktion entwickeln bei einem weiteren Stichereignis erneut eine systemische allergische Reaktion [16]. Auch ein spontanes Abklingen der allergischen Reaktionslage ist möglich. Bisläng gibt es kein Verfahren mit welchem prädiktiv festgestellt werden kann, welche Patienten die pathologische Reaktionslage verlieren und bei welchen es zu schweren Reaktionen kommt. Daher ist die Einschätzung von Risikofaktoren besonders wichtig.

Neben der erworbenen Änderung der Reaktionslage beeinflussen individuelle Vorbelastungen den Schweregrad einer anaphylaktischen Reaktion. Sowohl Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, die allgemeine Konstitution oder die Einnahme von Medikamenten, als auch serologische Veränderungen spielen eine wichtige Rolle beim Entstehen anaphylaktischer Reaktionen.

Besondere Risikofaktoren bei Patienten mit bekannter Stichanaphylaxie sind:

- Schwere systemische Stichreaktion in der Anamnese
(\geq Schweregrad III)
- Höheres Alter
- Kardiovaskuläre Erkrankung
- Asthma
- Mastozytose
- Körperliche Belastung
- Anwendung von Betablocker, ACE-Hemmer
- Schwangerschaft
(hier besteht vor allen Dingen die Gefahr für das ungeborene Kind)

[17].

Bei Patienten mit basal erhöhter Mastzelltryptase verlaufen systemische Stichreaktionen häufig besonders schwer. Wahrscheinlich ist dies auf eine erhöhte Mastzellzahl oder eine funktionelle Änderung mit leichter Mastzellfreisetzung zurückzuführen.

2.7 Therapie

Die Therapie eines Hymenopterenstiches richtet sich nach der Symptomatik. Kommt es lediglich zu einer lokalen Reaktion, dann reichen kühlende Gele oder leichte glukokortikoidhaltige Externa aus. Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion muß der Patient stadiengerecht entsprechend der Leitlinien behandelt werden [61]. Bei bekannter Bienen- oder Wespengiftallergie sollte eine weitestgehende Karenz sichergestellt werden. Bedingt durch den Anstieg der Freizeitaktivitäten und die zahlreichen sportlichen Betätigungen in Wiesen und Wäldern steigt allerdings die Gefahr eines Bienen- oder Wespenstichs. Ein sicherer Gefahrenausschluß ist nicht möglich. Der gefährdete Allergiker sollte ein Notfallset mit sich führen. Dies beinhaltet ein H₁-Rezeptor blockierendes Antihistaminikum mit raschem Wirkungseintritt und ein Glukokortikoid (100 mg Prednisolon-Äquivalent) zur oralen Einnahme sowie vorzugsweise Adrenalin (ggf. β -Sympathomimetikum) zur Inhalation (unter Umständen bei Anamnese sehr schwerer Anaphylaxie nach Ausschluß von Kontraindikationen Adrenalin zur Selbstinjektion) [59]. Auf Grund von Anwendungsfehlern oder dem Schweregrad der Reaktion bietet allerdings ein Notfallset keine hundertprozentige Sicherheit. Die einzige kausale Therapie ist die Hyposensibilisierung.

Die Hyposensibilisierung wurde aus der Empirik geboren. 1911 beschrieben Freeman und Noon erstmals eine Behandlungsmethode zur Bekämpfung der polleninduzierten Rhinitis [25,26]. Benson und Semenov begannen 1930 die spezifische Hyposensibilisierung bei Patienten mit Hymenoptereingiftallergie mit Ganzkörperextrakten aus Bienen und Wespen [27]. Light zeigte 1976, daß Ganzkörperextrakte und das entsprechende Gift unterschiedliche Allergene aufweisen. Die Hymenopterenallergie wird durch das Gift ausgelöst [28]. Heute wird die Hyposensibilisierung mit gereinigten Insektengiften durchgeführt [29, 30, 23].

Obwohl die Hyposensibilisierung seit fast 100 Jahren fortlaufend weiterentwickelt wurde, sind die genauen Wirkungsweisen noch nicht im Detail entschlüsselt. Zahlreiche Arbeitshypothesen werden heute verfolgt. Ihr gemeinsames Ziel ist die Wiederherstellung der „normalen“ immunologischen Abläufe, also zurück von TH2-dominierten Abläufen zu einer TH1 dominierten Reaktion [1, 32, 33, 34, 35]. Hier zeigt sich eine Relation zwischen der Dosis an verabreichten Allergenen und dem resultierenden Zytokinmuster. Bei niedrigem Allergeneinfluß wird bevorzugt eine TH2-Antwort mit Bildung von Interleukin-4

und -5 induziert. Interleukin- (IL-)4 fördert wiederum die Immunglobulin-E-Bildung. Durch IL-5 kommt es zur Steigerung der allergischen Entzündung in den betroffenen Geweben mittels eosinophiler Granulozyten. Der allergischen Soforttypreaktion liegt ein TH2-dominierter Immunmechanismus zugrunde. Bei hoher Allergenzufuhr, wie sie bei der Hyposensibilisierung vorgenommen wird, rückt ein TH1-Muster in den Vordergrund. Es findet sich ein Milieu mit erhöhtem Immunglobulin-G, IL-10 und IFN- γ -Werten [36, 34]. Die Konzentration an Immunglobulin-G nimmt besonders in den ersten Monaten der Hyposensibilisierung zu. Sowohl In-vivo- als auch In-vitro-Versuche zeigten, daß diese Immunglobuline eine blockierende Aktivität auf Immunglobulin-E-vermittelte Reaktionen haben [1]. Zusätzlich wird eine blockierende Wirkung von IL-10 und Immunglobulin-G auf die Immunglobulin-E-Antikörper-Synthese diskutiert. Hier spielt die Unterklasse der Immunglobulin-G-4-Antikörper eine dominierende Rolle [37, 34]. Ein initialer Effekt der Hyposensibilisierung ist die Abnahme an Mediatorenfreisetzung aus den Mastzellen und basophilen Leukozyten, den sogenannten Effektorzellen. Diese Entwicklung wird auch als Abnahme der „releasability“ der histaminproduzierenden Zellen bezeichnet [33, 1]. Bei der praktisch durchgeführten Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie) handelt es sich um ein Verfahren, bei dem regelmäßig subkutane Injektionen von Insektengift verabreicht werden [24]. Um die Erhaltungsdosis zu erreichen stehen verschiedene Schemata zur Verfügung. Es werden hierzu gereinigte oder hochgereinigte Insektengifte in wässrigen Lösungen oder als Aluminiumhydroxid adsorbiertes Depot verwendet. Überprüft man den Erfolg einer Hyposensibilisierung mittels Stichprovokation, dann spiegelt sich der Therapieerfolg durch die Erhaltungsdosis wieder. Bei 80-100% der Patienten wird mit einer Erhaltungsdosis von 100 μ g ein ausreichender Schutz erreicht. Bei den immer noch reagierenden Patienten ist eine Dosiserhöhung auf 200 μ g indiziert [45,46]. Ebenfalls sollte bei Vorliegen besonderer Risikofaktoren wie zum Beispiel hohes Expositionsrisiko, höheres Patientenalter, schwere Reaktionen oder eine Mastozytose eine Erhaltungsdosis von 200 μ g angestrebt werden. Dies gilt besonders bei Bienengiftallergien, da Bienen bei einem Stich bis zu 130 μ g ihres Giftes abgeben; bei Wespen sind es lediglich bis zu 10 μ g. Die Hyposensibilisierung mit der entsprechenden Erhaltungsdosis muß über mindestens drei- bis fünf Jahre fortgeführt werden, manchmal ist sie lebenslang nötig. Nach Abschluß einer Hyposensibilisierung muß der Patient das Notfallset weiter mit sich führen, da eine erneute anaphylaktische Reaktion nicht ausgeschlossen werden kann.

Voraussetzung zur Hyposensibilisierung ist der Nachweis einer Immunglobulin-E-vermittelten Sensibilisierung (mit Hauttest oder In-vitro-Diagnostik) und ein klarer Zusammenhang der klinischen Symptomatik mit dem Stichereignis [33]. Die Indikation zur spezifischen Hyposensibilisierung muß individuell gestellt werden und basiert auf folgenden Kriterien:

- Klinische Symptome
- Haut- und In-vitro-Tests
- Risiko des erneuten Stichs

Kontraindikationen für die Hyposensibilisierung sind zu beachten. Dazu zählen:

- Unzureichend behandeltes Asthma und / oder irreversible Atemwegsobstruktion, das heißt: FEV1 trotz adäquater Pharmakotherapie unter 70% vom Sollwert
- Behandlung mit ACE-Hemmer
- Behandlung mit β -Blocker (lokal, systemisch)
- Schwere Autoimmunerkrankung, Immundefizienz
- Maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- Unzureichende Compliance

Hinsichtlich Kontraindikationen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten nötig: Manche Kontraindikationen (vor allem höheres Patientenalter, kardiovaskuläre Erkrankungen) haben bei Hymenopterengifthyposensibilisierung kaum Gültigkeit, da bei solchen Patienten eine neuerliche systemische Stichreaktion ohne Schutz durch Hyposensibilisierung oft ein größeres Risiko darstellt verglichen mit dem einer Behandlung [59].

Um die notwendige Erhaltungsdosis zu erreichen stehen verschiedene Protokolle zur Verfügung. Bei der konventionellen Hyposensibilisierung wird im ambulanten Rahmen wöchentlich eine Injektion vorgenommen. Hier werden mehrere Wochen benötigt, um die entsprechende Erhaltungsdosis zu erreichen. Beim „Rush“-Protokoll werden unter stationären Bedingungen mehrere Injektionen pro Tag verabreicht. Der stationäre Aufenthalt beläuft sich auf vier bis sechs Tage.

Das Spektrum der Nebenwirkungen einer Hyposensibilisierung umfaßt leichte, lokale Reizungen an der Injektionsstelle bis zu systemischen Reaktionen mit akutem Asthma oder lebensgefährdender Anaphylaxie und Kreislaufversagen. Die Reaktionen sind vergleichbar mit den bereits oben erwähnten Stichreaktionen. Zahlreiche Studien wurden bezüglich der Verträglichkeit publiziert. Hierbei sind neben den verschiedenen Protokollen auch die verwendete Hyposensibilisierungslösung, sowie der Unterschied zwischen Bienengift- und Wespengiftallergie zu beachten. Bei Auftreten von systemischen Reaktionen während der Hyposensibilisierung muß nach erfolgter Therapie eine Anpassung der weiteren Dosis an die Verträglichkeit erfolgen.

In Bezug auf örtliche und systemische Reaktionen führt die Prämedikation mit einem Antihistaminikum zu einer besseren Verträglichkeit der Hyposensibilisierung [40; 41].

Brehler et al berichteten 2000 über ein stark verkürztes „Ultra-Rush“-Hyposensibilisierungsschema [44]. Hierbei wurde die Erhaltungsdosis von 100 µg Insektengift binnen zwei Tagen erreicht. Gleichzeitig zeigte sich ein Rückgang der Zahl und Schwere der Nebenwirkungen. Da bei den vorgestellten Ergebnissen eine retrospektive Auswertung stattfand, war es unser Ziel, in einer Beobachtungsreihe eine prospektive Datensammlung durchzuführen. Des Weiteren beabsichtigten wir eine Therapieerfolgskontrolle mittels Stichprovokation durchzuführen. Darüber hinaus wollten wir die Veränderungen der Mastzelltryptase und des Eosinophil Cationic Protein (ECP) während eines stark gekürzten Hyposensibilisierungsschemas verfolgen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Einschlußkriterien

Im Zeitraum von 1999 bis 2002 wurden an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München Patienten mit Bienengiftallergie und einzelne Patienten mit Wespengiftallergie für unsere Beobachtungsreihe aufgenommen. Die Patienten wurden vor, während und nach der spezifischen Hyposensibilisierung untersucht. Diagnostik und die Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie wurden auf übliche Weise vorgenommen.

3.2 Diagnostik

Um die Bienen- oder Wespengiftallergie bei unseren Patienten zu diagnostizieren, erfolgte eine umfassende Anamnese. Hierbei wurde ein standardisierter Fragebogen verwendet. Die Patienten wurden nach Art des Insekts, Ort des Stiches, Reaktion nach dem Stich, Behandlung der Stichreaktion oder vorhergegangene Behandlungen, regelmäßige Medikamenteneinnahme und sonstigen Erkrankungen gefragt. Weiter wurden Hauttest mittels Prick-, gegebenenfalls Intradermaltests mit Insektengift und eine serologische Bestimmung von Insektengift-spezifischen IgE-Antikörpern vorgenommen.

3.2.1 Hauttest

Als Hauttestverfahren wurde zunächst der Pricktest angewendet. Ein Tropfen des Allergenextrakts (ALK-Iyophilisiert SQ, ALK-SCHERAX, Hamburg, Deutschland), hier Bienen- und Wespengift, wurde auf die Haut am Unterarm aufgetragen. Mit einer Lanzette wurde durch den Tropfen die Haut angestoßen. Nach 15 bis 20 Minuten wurde die Reaktion abgelesen. Die Negativkontrolle erfolgte mit einer physiologischen 0,9%igen NaCl-Lösung, die Positivkontrolle mit einer 1%igen Histamindihydrochloridlösung. Die Beurteilung erfolgte semiquantitativ von Quaddel- und Erythembildung.

Quaddeln unter 3 mm Durchmesser und sämtliche Reaktionen, die sich von der Negativkontrolle nicht wesentlich unterschieden wurden als negativ beurteilt. Rötungen unter 5 mm Durchmesser ohne entsprechende Quaddelbildung wurden als fraglich positiv beurteilt.

Begonnen wurde der Pricktest mit einer Konzentration von 0,1 µg/ml. Bei Ausbleiben einer eindeutig positiven Reaktion wurde die Konzentration erst auf 1 µg/ml und später

auf 10 µg/ml und 100 µg/ml gesteigert. Zeigte sich kein eindeutiges positives Ergebnis wurde anschließend ein Intrakutantest vorgenommen. Hierbei wurde eine Konzentration von 1 µg/ml verwendet. Von dieser Lösung wurden 0,02 ml streng intrakutan injiziert, wobei eine Negativkontrolle (Lösungsmittel ohne Gift) und eine Positivkontrolle (1%ige Histamindihydrochloridlösung) mitgetestet wurden. Wie beim Pricktest wurde nach 20 Minuten das Testergebnis beurteilt und dokumentiert.

3.2.2 In-vitro-Test

3.2.2.1 Spezifisches IgE

Vor der Hyposensibilisierung wurden spezifische IgE-Antikörper im Serum gegen Bienen- und Wespengift bestimmt. Dazu wurde die CAP-FEIA-Methode nach Herstellerangaben verwendet. Die Konzentration des spezifischen Immunglobulin-E wurde in CAP-Klassen angegeben (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung in CAP-Klassen

CAP-Klasse	Spezifisches IgE [kU/l]	Spiegel des allergenspezifischen IgE
0	0-0,34	Nicht vorhanden oder 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

3.2.2.2 Mastzelltryptase und Eosinophil Cationic Protein

Neben dem spezifischen Immunglobulin-E wurden bei den Patienten mit Bienengiftallergie das Eosinophil Cationic Protein (ECP) und die Mastzelltryptase erfaßt. Die Bestimmung erfolgte mittels CAP-FEIA der Firma Phadia, Freiburg. Hierbei wurden die Immunocabs 100 und 250 verwendet. ECP ist nahezu ausschließlich in eosinophilen Granulozyten enthalten, die Mastzelltryptase wird im Wesentlichen von Mastzellen sezerniert. Die Bestimmung der Mastzelltryptase als Basisdiagnostik bei geplanter

Hyposensibilisierung ist vor allem bei Patienten mit bekannter starker Reaktion auf Bienen- oder Wespenstich sinnvoll. Erhöhte Werte geben einen Hinweis auf eine Mastozytose. Bei Bestätigung einer Mastozytose müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Bei Vorliegen einer eindeutigen Sensibilisierung wurde den Patienten angeboten, eine Hyposensibilisierung nach dem verkürzten Schema durchzuführen. Die Behandlung erfolgte stationär. Die Patienten wurden über zusätzliche Blutabnahmen zur Bestimmung des ECP und der Mastzelltryptase während der Hyposensibilisierung aufgeklärt. Diese erfolgten am Anfang eines Behandlungstages, unmittelbar vor der ersten Injektion und am Ende des Tages, nach der letzten Injektion.

3.3 Durchführung

Zur Hyposensibilisierung wurde der Patient stationär aufgenommen. Es erfolgte die Aufklärung und eine schriftliche Einverständniserklärung.

Der Patient erhielt einen peripheren, venösen Zugang mit kontinuierlicher Infusion einer isotonischen Kochsalzlösung. Die Durchführung der Hyposensibilisierung erfolgte in der allergologischen Ambulanz unter ständiger ärztlicher Kontrolle und Überwachung der Vitalparameter. Zur Therapie verwendeten wir das Insektengiftpräparat ALK-Iyophilisiert SQ der Firma ALK-SCHERAX Arzneimittel GmbH (Hamburg). Vor jeder Injektion wurde der Patient nach subjektiven Symptomen befragt [55] und die Reaktion auf die Vorinjektion erfaßt.

3.3.1 Therapieprotokoll

Die verwendete Konzentration, das Volumen und die daraus resultierende Dosis der Injektionen sind dem Therapieplan (Tabelle 4) zu entnehmen. Die Dosissteigerung erfolgte in stündlichen Abständen.

Tabelle 4: Ultra-Rush-Schema zur Insektengifthyposensibilisierung

Datum	Konzentration [µg/ml]	Volumen [ml]	Dosis [µg]
Tag 1	0,1	0,1	0,001
	1,0	0,1	0,1
	10,0	0,1	1,0
	100,0	0,1	10,0
	100,0	0,2	20,0
	100,0	0,4	40,0
	100,0	0,8	80,0
Tag 2	100,0	1,0	100,0
	100,0	1,0	100,0
Tag 3 (nur bei Erhaltungsdosis von 200µg erforderlich)	100,0	2,0	200,0

Zur Injektion diente eine 1ml Spritze mit einer Injektionsnadel für subkutane Injektionen. Diese erfolgten nach vorheriger Aspiration streng subkutan an der Streckseite der Oberarme.

Entwickelte der Patient eine systemische Reaktion, erfolgte eine Notfalltherapie entsprechend der klinischen Symptomatik. Am selben Tag erfolgte dann keine weitere Injektion mehr; die Behandlung wurde bis zum nächsten Morgen unterbrochen. Entwickelte der Patient wiederholt eine systemische Reaktion des Schweregrads I oder einmal eine vom Schweregrad II, so wurde die Ultra-Rush-Therapie abgebrochen. Der Patient wurde dann mit dem herkömmlichen Rush-Protokoll (Tabelle 5) weiterbehandelt.

Tabelle 5: Rush-Protokoll der Insektengifthyposensibilisierung

Datum Uhrzeit	Konzentration [µg/ml]	Volumen [ml]	Dosis [µg]
	0,001	0,1	0,0001
		0,2	0,0002
		0,4	0,0004
		0,8	0,0008
	0,01	0,2	0,002
		0,4	0,004
		0,8	0,008
	0,1	0,2	0,02
		0,4	0,04
		0,8	0,08
	1,0	0,2	0,2
		0,4	0,4
		0,8	0,8
	10,0	0,2	2
		0,4	4
		0,8	8
	100,0	0,1	10
		0,2	20
		0,3	30
		0,4	40
		0,5	50
		0,6	60
		0,7	70
		0,8	80
		0,9	90
		1,0	100

Die örtlichen Reaktionen (Erythem und Schwellung) wurden ausgemessen und im Injektionsprotokoll festgehalten. Bei Auftreten von systemischen Nebenwirkungen während der Hyposensibilisierung wurden diese zusammen mit den

Therapiemaßnahmen dokumentiert. Darüber hinaus wurden die systemischen Nebenwirkungen gemäß Tabelle 2 in vier Stadien eingeteilt.

3.3.2 Stichprovokation

Der Therapieerfolg wurde bei den Patienten mit Bienen- beziehungsweise Wespengiftallergie nach Erreichen der Erhaltungstherapie durch einen Stichprovokationstest überprüft. Hierzu wurden die Patienten von einer lebenden Biene beziehungsweise Wespe gestochen. Es wurde angestrebt, die Patienten möglichst unmittelbar nach Erreichen der Erhaltungsdosis einer Stichprovokation zu unterziehen. Jahreszeitlich bedingt war das Verfahren nur zur Insektenflugzeit möglich. Wenn die Therapieeinleitung nicht in diesem Zeitraum erfolgte, wurde die Stichprovokation später durchgeführt. Diese erfolgte unter intensivmedizinischer Notfallbereitschaft bei liegendem intravenösem Zugang. Die lebende Biene oder Wespe wurde zum Stich auf die Haut des Unterarms des Patienten aufgesetzt. Im Anschluß an die Stichprovokation wurde der Patient weitere 18 Stunden stationär beobachtet. Sämtliche Reaktionen wurden dokumentiert.

Die Statistik zur Verträglichkeit der Hyposensibilisierung mit den Parametern Alter, Geschlecht, Anamnese und Serologie erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test mit Microsoft Windowsprogramm Excel 2003.

4 Ergebnisse

4.1 Verträglichkeit der Hyposensibilisierung

Im Zeitraum von 1999 bis 2002 wurden 20 Patienten mit Bienengiftallergie und drei Patienten mit Wespengiftallergie in die Beobachtungsreihe eingeschlossen. Die Patienten mit Bienengiftallergie waren bei Einleitung der Therapie zwischen 17 und 72 Jahre, im Mittel 39,25 Jahre alt. Die Patienten mit Wespengiftallergie waren 32, 40 und 42 Jahre alt.

Insgesamt waren unter den Patienten mit Bienengiftallergie 14 Männer und sechs Frauen, ein Mann und zwei Frauen waren die Patienten mit Wespengiftallergie.

Bei 18 Patienten mit Bienengiftallergie erfolgte die Steigerung bis zu der angestrebten Erhaltungsdosis von 200 µg, bei zwei Patienten mit Bienengiftallergie und den drei Patienten mit Wespengiftallergie erfolgte die Steigerung auf 100 µg.

Die anamnestischen Angaben der Patienten über die Stichreaktion vor Therapie zeigten bei den Patienten mit Bienengiftallergie 16 Mal eine systemische Reaktion Grad 2 und vier Mal Grad 3. Bei den Patienten mit Wespengiftallergie traten vor Therapie ein Mal eine systemische Reaktion Grad 1, ein Mal eine Reaktion Grad 2 und ein Mal eine Reaktion Grad 3 auf.

In der vor Therapiebeginn durchgeführten Diagnostik zeigte sich im Pricktest bei einer Konzentration von 10 µg/ml bei sechs Patienten mit Bienengift eine positive Reaktion. Bei einer Konzentration von 100 µg/ml zeigten 14 Patienten mit Bienengift und alle drei Patienten mit Wespengift eine positive Reaktion. Die Bestimmung des spezifischen Immunglobulin-E ergab sieben Mal die CAP-Klasse 2, fünf Mal die CAP-Klasse 3, zwei Mal die CAP-Klasse 4, vier Mal die CAP-Klasse 5 und zwei Mal die CAP-Klasse 6. Die Patienten mit Wespengiftallergie hatten ein Mal die CAP-Klasse 2, sowie ein Mal die CAP-Klasse 4 und ein Mal die CAP-Klasse 6.

Alle 23 Patienten zeigten während der Ultra-Rush-Hyposensibilisierung ausgeprägte örtliche Reaktionen mit Erythem und Schwellung an den Injektionsstellen. Bei sechs Patienten mit Bienengiftallergie traten umschriebene Rötung und Schwellung mit einem

Durchmesser bis 10 cm an der Injektionsstelle auf, bei 14 Patienten kam es zu gesteigerten örtlichen Reaktionen mit einem Durchmesser von über 10 cm Rötung und Schwellung. Bei den Patienten mit einer Wespengiftallergie traten ein Mal eine umschriebene Rötung und Schwellung mit einem Durchmesser bis 10 cm an der Injektionsstelle auf und zwei Mal kam es zu gesteigerten örtlichen Reaktionen mit einem Durchmesser von über 10 cm Rötung und Schwellung.

Bei zehn Patienten mit Bienengiftallergie zeigten sich systemische Reaktionen. Unter den Patienten mit Wespengiftallergie traten bei einem Patient systemische Reaktionen auf. Die systemischen Reaktionen traten bei sechs Patienten mit Bienengiftallergie bei einer verabreichten Dosis von 40 µg, bei drei Patienten bei einer Dosis von 80 µg und bei einem Patienten bei 100 µg auf. Die systemischen Reaktionen bei dem Patienten mit Wespengiftallergie traten bei einer injizierten Dosis von 80 µg auf.

Die Reaktionen wurden symptomatisch therapiert. Die lokalen Reaktionen wurden mit kühlenden Umschlägen behandelt. Die systemischen Reaktionen wurden mit Antihistaminika und Glukokortikoiden therapiert. Bei einem Patienten wurde ein kurz wirksames Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten-Dosieraerosol verwendet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Behandlung der systemischen Reaktionen der Patienten mit Bienengiftallergie

Patienten- Anzahl [n]	Anti-histaminika oral	Anti- histaminika i.v.	Steroide i.v.	β₂-Sympathomimetikum inhalativ
4		X		
2		X	X	
3	X			
1			X	X

Zur Beurteilung der Abhängigkeit der Verträglichkeit vom Patientenalter wurden Altersgruppen gebildet. Diese wurden miteinander verglichen. In die Altersgruppe 1

wurden die Patienten mit einem Alter von zehn bis 30 Jahren eingeteilt, in die Gruppe 2 die Patienten mit 31 bis 50 Jahren und in die Gruppe 3 die Patienten mit 51 bis 70 Jahren.

Tabelle 7: Patienten mit Bienengiftallergie: Alter und Verträglichkeit

Altersgruppe	Keine systemische Reaktion		Systemische Reaktion		Summe
	n	%	n	%	
10 - 30	4	80	1	20	5
31 - 50	3	27	8	73	11
51 - 70	3	75	1	25	4
Summe	10		10		20

Vergleicht man die Häufigkeit vom Auftreten systemischer Reaktionen von Gruppe 1 mit Gruppe 2 ergibt sich ein $p = 0,1536$. Der Vergleich von Gruppe 2 mit Gruppe 3 zeigt $p = 0,2834$. Der statistische Vergleich von Gruppe 1 mit Gruppe 3 ergibt $p = 1$. Somit liegt kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit zwischen den verschiedenen Altersgruppen vor.

Tabelle 8: Patienten mit Wespengiftallergie: Alter und Verträglichkeit

Altersgruppe	Keine systemische Reaktion		Systemische Reaktion		Summe
	n	%	n	%	
10 – 30	0	0	0	0	0
31 – 50	2	66	1	33	3
51 - 70	0	0	0	0	0
Summe	2		1		3

Die Anzahl der Patienten mit Wespengiftallergie war zu gering, um eine statistische Bewertung durchführen zu können.

Vergleicht man das Patientengeschlecht mit der Verträglichkeit der Hyposensibilisierung ergeben sich folgende Zahlen:

Tabelle 9: Patienten mit Bienengiftallergie: Geschlecht und Verträglichkeit

Geschlecht	Keine systemische Reaktion		Systemische Reaktion		Summe
	n	%	n	%	
männlich	6	42	8	58	14
weiblich	4	66	2	33	6
Summe	10		10		20

Zwischen Geschlecht und Verträglichkeit der Hyposensibilisierung bestand mit $p = 0,6256$ kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 10: Patienten mit Wespengiftallergie: Geschlecht und Verträglichkeit

Geschlecht	Keine systemische Reaktion		Systemische Reaktion		Summe
	n	%	n	%	
männlich	1	100	0	0	1
weiblich	1	50	1	50	2
Summe	2		1		3

Die Anzahl der Patienten mit Wespengiftallergie war zu gering um eine statistische Bewertung durchführen zu können.

Vergleicht man die anamnestischen Angaben der Patienten zu den Reaktionen nach dem Insektenstich mit den Reaktionen der Hyposensibilisierung, so zeigte sich kein Zusammenhang.

Die Patienten mit Bienengiftallergie zeigten in der Anamnese vorausgegangene systemische Reaktionen Grad 2 und 3, die Patienten mit Wespengiftallergie zeigten Reaktionen Grad 1, Grad 2 und Grad 3. Es erfolgte der statistische Vergleich zwischen den Reaktionen nach Bienen- beziehungsweise Wespenstich und der Verträglichkeit der Hyposensibilisierung.

Tabelle 11: Anamnestischer Vergleich der Patienten mit Bienengiftallergie

Anamnese	Keine systemische Reaktion		Systemische Reaktion		Summe
	n	%	n	%	
Grad 2	8	50	8	50	16
Grad 3	2	50	2	50	4
Summe	10		10		20

Sowohl bei einer anamnestischen Reaktion Grad 2 als auch bei Grad 3 zeigten sich jeweils gleiche Anteile systemischer Reaktionen bei der Hyposensibilisierung.

Die Anzahl der Patienten mit Wespengiftallergie war zu gering um eine statistische Bewertung durchführen zu können.

Vergleicht man die Höhe der spezifischen Immunglobulin-E-Antikörper mit den Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung so zeigen sich folgende Werte (Tabelle 12 und 13).

Tabelle 12: Patienten mit Bienengiftallergie: Spezifisches IgE und Verträglichkeit

CAP-Klasse	n	Keine systemische Reaktion		Systemische Reaktion		Summe
		n	%	n	%	
2	7	7	58	5	42	12
3	5					
4	2	3	37	5	63	8
6	2					
5	4					
Summe		10		10		20

Da die Patientenzahlen der einzelnen Klassen zu gering waren, wurden sie in 2 Gruppen zusammengeführt. CAP-Klasse 2 und 3 gegenüber 4, 5 und 6. Zwischen diesen beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied, $p = 0,6481$, in der Verträglichkeit der Hyposensibilisierung.

Tabelle 13: Patienten mit Wespengiftallergie: Spezifisches IgE und Verträglichkeit

CAP-Klasse	Keine systemische Reaktion		Systemische Reaktion		Summe
	n	%	n	%	
2	1	100	0	0	1
3	0	0	0	0	0
4	1	100	0	0	1
5	0	0	0	0	0
6	0	0	1	100	1
Summe	2		1		3

Die Anzahl der Patienten mit Wespengiftallergie war zu gering um eine statistische Bewertung durchführen zu können.

Auf Grund der Schwere der Reaktionen mußte bei fünf Patienten mit Bienengiftallergie und bei einem Patienten mit Wespengiftallergie das geplante Ultra-Rush-Hyposensibilisierungsschema abgebrochen werden und in das herkömmliche Rush-Schema überführt werden. Dieses wurde von allen überführten Patienten vertragen. Bei 17 Patienten konnte das geplante Ultra-Rush-Schema durchgeführt werden.

4.2 Wirksamkeit des Ultra-Rush-Schemas

Die Stichprovokation wurde bei 15 Patienten zwischen einer Woche und zwei Jahren nach der Steigerungsphase der Hyposensibilisierung durchgeführt. Hierunter waren drei Patienten mit Wespengiftallergie und zwölf Patienten mit Bienengiftallergie. Unter diesen 15 Patienten waren zwölf Patienten bei denen das geplante Ultra-Rush-Schema durchgeführt werden konnte und drei Patienten welche auf das herkömmliche Rush-Schema umgesetzt werden mussten. Die Reaktionen bei den Stichprovokationen zeigten bei allen Patienten eine verstärkte Lokalreaktion mit Erythem und Schwellung. Bei einem Patienten traten zusätzlich leichte Allgemeinreaktionen mit Flush und Juckreiz an den Händen auf. Dieser Patient zeigte während der Steigerungsphase der Hyposensibilisierung keine systemische Reaktion. Die Reaktionen der Stichprovokation der Patienten welche die Ultra-Rush-Hyposensibilisierung erhielten wurden statistisch ausgewertet.

Tabelle 14: Reaktionen auf Stichprovokation bei Patienten mit Bienengiftallergie

Patientenzahl Gesamt [n]	Keine systemische Reaktion		Systemische Reaktion	
	n	%	n	%
10	9	90	1	10

Tabelle 15: Reaktionen auf Stichprovokation bei Patienten mit Wespengiftallergie

Patientenzahl Gesamt [n]	Keine systemische Reaktion		Systemische Reaktion	
	n	%	n	%
2	2	100	0	0

Vergleicht man die Reaktionen der Patienten auf Bienen- bzw. Wespenstiche vor der Therapie mit den Reaktionen nach Hyposensibilisierung, dann ergibt sich folgende Gegenüberstellung:

Tabelle 16: Vergleich der Reaktionen auf Bienenstich vor und nach Hyposensibilisierung

	Keine systemische Reaktion	Systemische Reaktion	Gesamt (n)
Vor Therapie	0	10	10
Nach Therapie	9	1	10

Tabelle 17: Vergleich der Reaktionen auf Wespenstich vor und nach Hyposensibilisierung

	Keine systemische Reaktion	Systemische Reaktion	Gesamt (n)
Vor Therapie	0	2	2
Nach Therapie	2	0	2

4.3 Mastzelltryptase im Verlauf

Die Mastzelltryptase wurde bei 16 Patienten mit Bienengiftallergie bestimmt.

Die Basiswerte der Patienten finden sich in Tabelle 16. Ein Patient zeigte erhöhte Basalwerte und wurde in der weiteren Bewertung gesondert dargestellt. Als Grunderkrankung wurde bei ihm eine Mastozytose diagnostiziert. Anamnestisch zeigte er eine schwere Allgemeinreaktion nach einem Bienenstich. Die Stichprovokation nach durchgeführter Hyposensibilisierung lehnte der Patient ab.

Tabelle 16: Patienten mit Bienengiftallergie: Basiswerte Mastzelltryptase

Patient	Basiswert [$\mu\text{g/l}$]
HW	43,8
HE	12
AV	6,59
BBE	5,78
RA	4,52
DS	3,5
RE	6,84
KA	6,0
TK	6,32
GA	5,43
HA	5,61
WM	4,64
HG	4,72
GJ	5,32
TG	4,14
KM	3,95

In der Abbildung 1 und 2 erkennt man den individuellen Verlauf der Mastzelltryptase und die Zeitpunkte der systemischen Reaktionen. Tabelle 17 und 18 zeigt die Mittelwerte der Mastzelltryptase.

Zeitpunkt 1: vor erster Injektion am Tag 1

Zeitpunkt 2: nach letzter Injektion am Tag 1

Zeitpunkt 3: vor erster Injektion am Tag 2

Zeitpunkt 4: nach letzter Injektion am Tag 2

Zeitpunkt 5: vor erster Injektion am Tag 3

Zeitpunkt 6 nach letzter Injektion am Tag 3

Abbildung 1: Patienten mit Bienengiftallergie ohne systemischer Reaktion: Verlauf der Mastzelltryptase

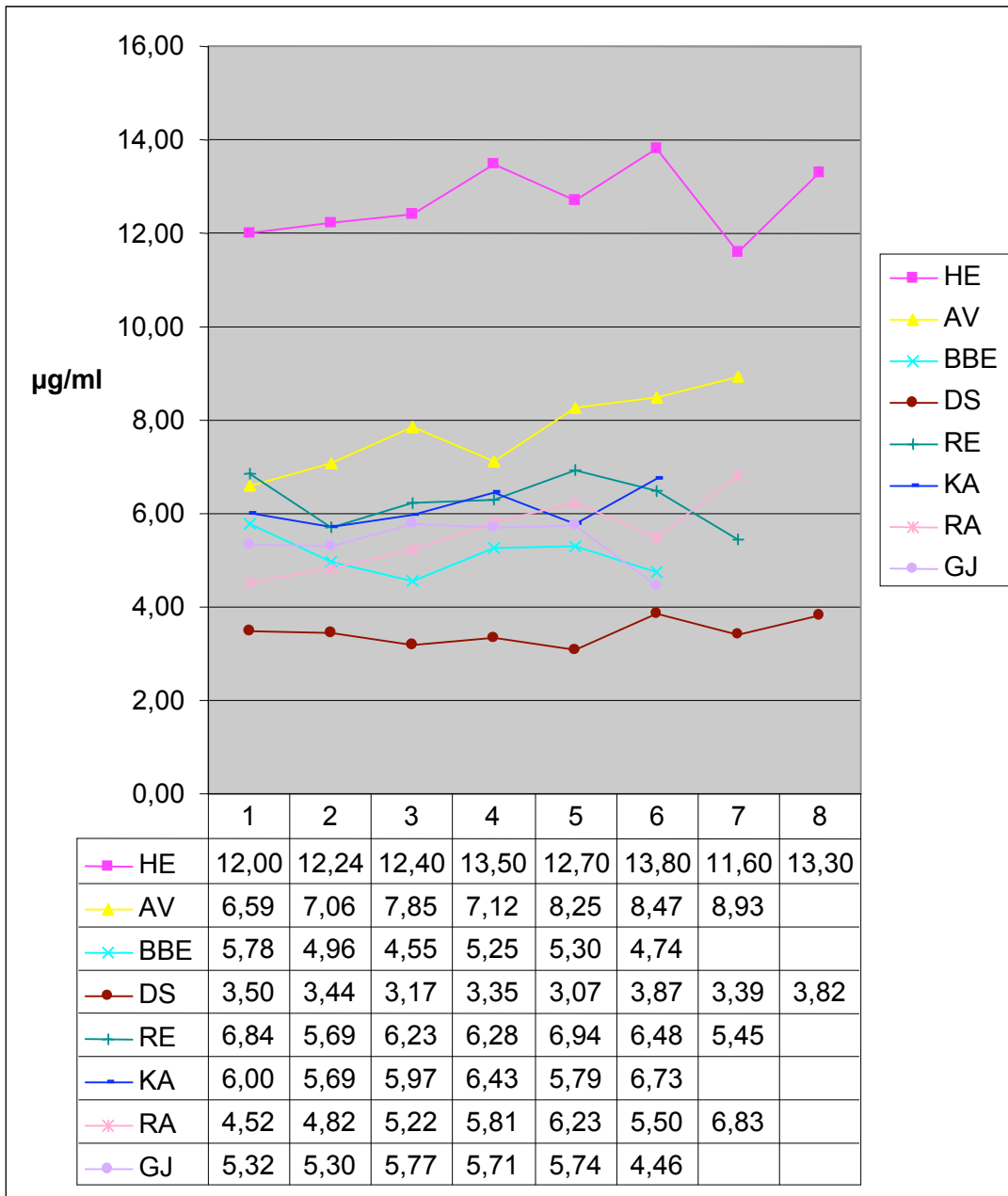
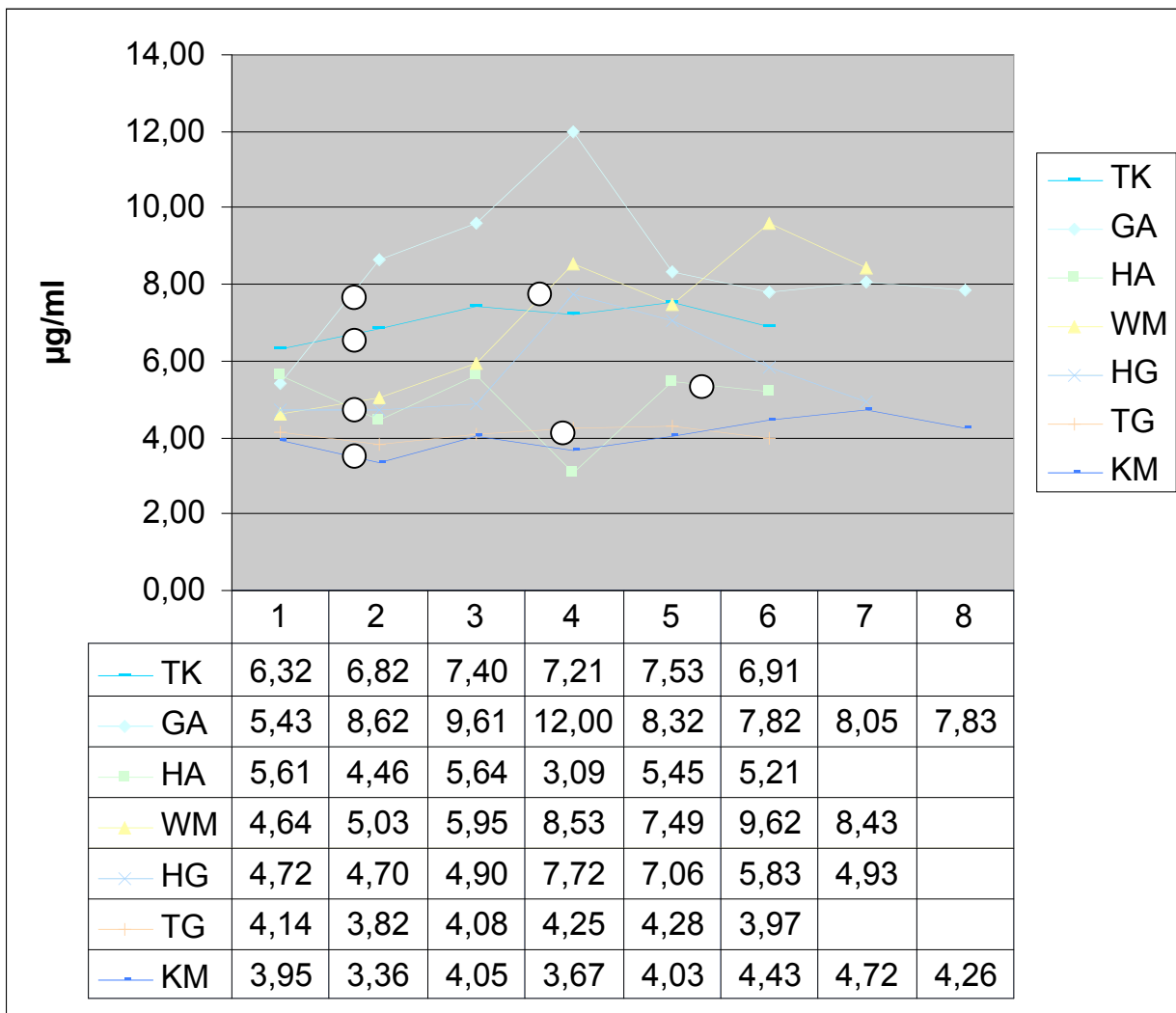


Tabelle 17: Patienten mit Bienengiftallergie ohne systemischer Reaktion: Mittelwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten

Zeitpunkt	Mittelwert [$\mu\text{g/l}$]
1	6,32
2	6,15
3	6,39
4	6,68
5	6,75
6	6,75

Abbildung 2: Patienten mit systemischer Reaktion: Verlauf von Mastzelltryptase und Markierung der systemischen Reaktionen



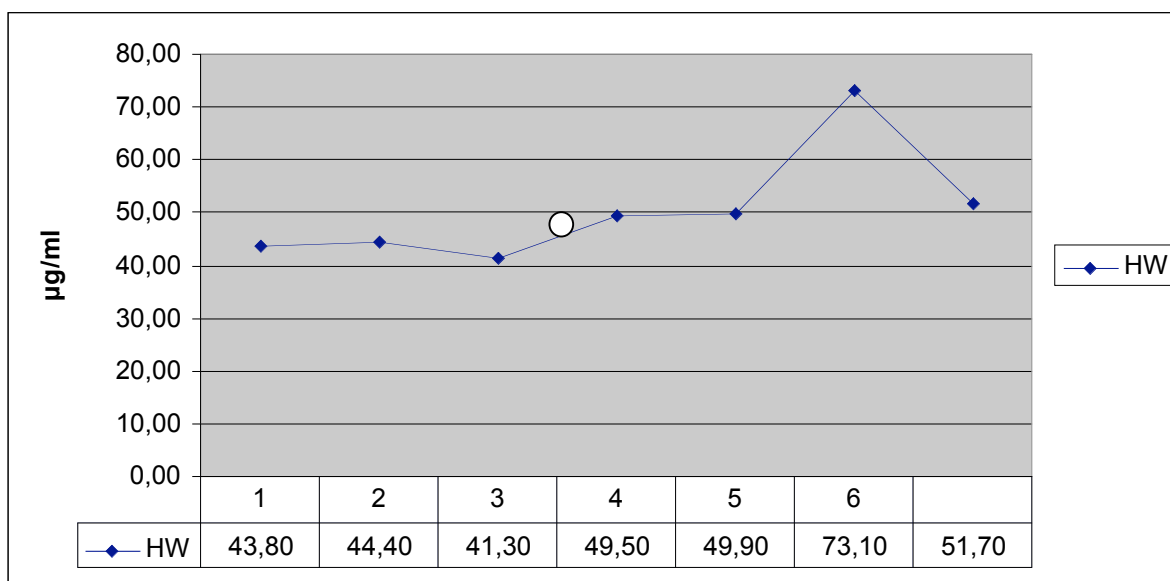
○ = Zeitpunkt der systemischen Reaktion

Tabelle 18: Patienten mit systemischer Reaktion: Mittelwerte an den verschiedenen Zeitpunkten

Zeitpunkt	Mittelwert
1	4,97
2	5,25
3	5,94
4	6,63
5	6,30
6	6,25

Ein Patient zeigte deutlich erhöhte Basiswerte der Mastzelltryptase, welche auch im Verlauf noch Anstiegen. Dieser Patient wird auf Grund der Übersichtlichkeit in Abbildung 3 gesondert dargestellt.

Abbildung 3: Patient HW mit gesonderter Darstellung des Verlaufs der Mastzelltryptase und Markierung der systemischen Reaktion



○ = Zeitpunkt der systemischen Reaktion

Vergleicht man die Mittelwerte der Mastzelltryptase der Patienten mit und ohne systemischer Reaktion zu den definierten Zeitpunkten, so ergibt sich folgende Tabelle.

Tabelle 19: Vergleich der Mittelwerte der Mastzelltryptase

Zeitpunkt	keine systemische Reaktion	systemische Reaktion	Abweichung
1	6,32	4,97	-22%
2	6,15	5,25	-15%
3	6,39	5,94	-8%
4	6,68	6,63	-1%
5	6,75	6,30	-7%
6	6,75	6,25	-8%

Die prozentuale Veränderung der Mittelwerte der Mastzelltryptase zwischen den gemessenen Zeitpunkten zeigen die Tabellen 20 und 21. Hier wurde zwischen den Gruppen mit und ohne systemischer Reaktion unterschieden.

Tabelle 20: Patienten ohne systemischer Reaktion: Vergleich der Mittelwerte der Mastzelltryptase

Zeitpunkt	Mittelwert Mastzelltryptase	Abweichung [%]
1	6,32	0
2	6,15	-3
3	6,39	+3
4	6,68	+4
5	6,75	+1
6	6,75	0

Tabelle 21: Patienten mit systemischer Reaktion: Vergleich der Mittelwerte der Mastzelltryptase

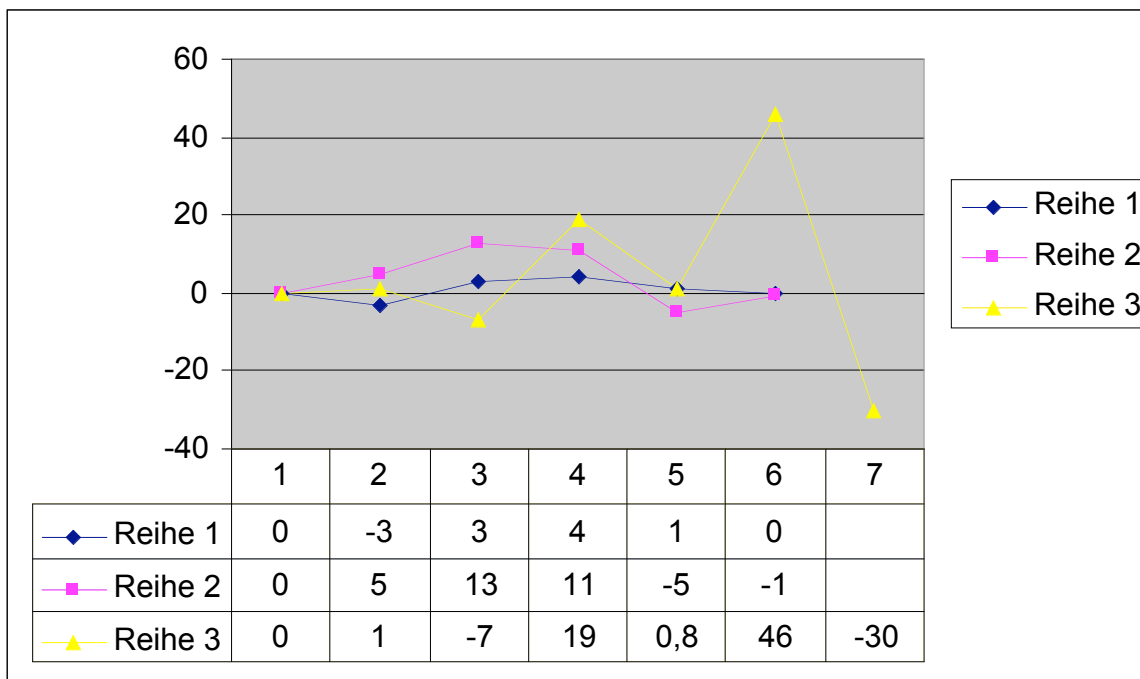
Zeitpunkt	Mittelwert Mastzelltryptase	Abweichung [%]
1	4,97	0
2	5,25	+5
3	5,94	+13
4	6,63	+11
5	6,30	-5
6	6,25	-1

Tabelle 22: Patient HW mit gesonderter Darstellung der prozentualen Veränderung der Mastzelltryptase

Zeitpunkt	Mastzelltryptase	Abweichung [%]
1	43,8	0
2	44,4	+1
3	41,3	-7
4	49,5	+19
5	49,9	+0,8
6	73,1	+46
7	51,7	-30

Stellt man die prozentuellen Veränderungen der Mastzelltryptase im zeitlichen Verlauf dar, zeigt sich folgende Grafik (Abbildung 4).

Abbildung 4: Prozentuale Veränderung der Mastzelltryptase



Reihe 1: Patienten ohne systemischer Reaktion

Reihe 2: Patienten mit systemischer Reaktion

Reihe 3: Patient HW

4.4 ECP im Verlauf

Die Bestimmung des Eosinophil Cationic Protein (ECP) erfolgte bei sechs Patienten mit Bienengiftallergie. Die Basiswerte der Patienten finden sich in Tabelle 23.

Tabelle 23: Basiswerte ECP

Patient	Basiswert [$\mu\text{g/l}$]
HW	12,0
HE	5,47
AV	24,5
BBE	11,32
BI	18,8
HA	4.48

In der Abbildung 5 und 6 erkennt man den individuellen Verlauf des ECP und die Zeitpunkte der systemischen Reaktionen.

Zeitpunkt 1: vor erster Injektion am Tag 1

Zeitpunkt 2: nach letzter Injektion am Tag 1

Zeitpunkt 3: vor erster Injektion am Tag 2

Zeitpunkt 4: nach letzter Injektion am Tag 2

Zeitpunkt 5: vor erster Injektion am Tag 3

Zeitpunkt 6 nach letzter Injektion am Tag 3

Abbildung 5: Patienten ohne systemischer Reaktion: Verlauf ECP

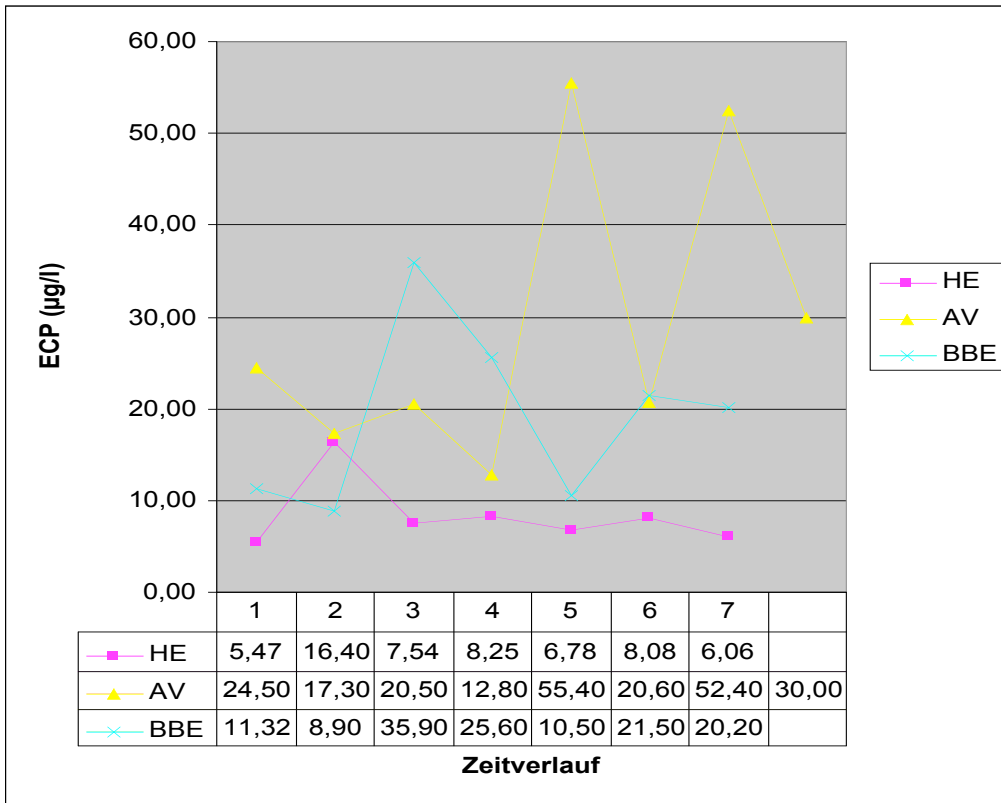
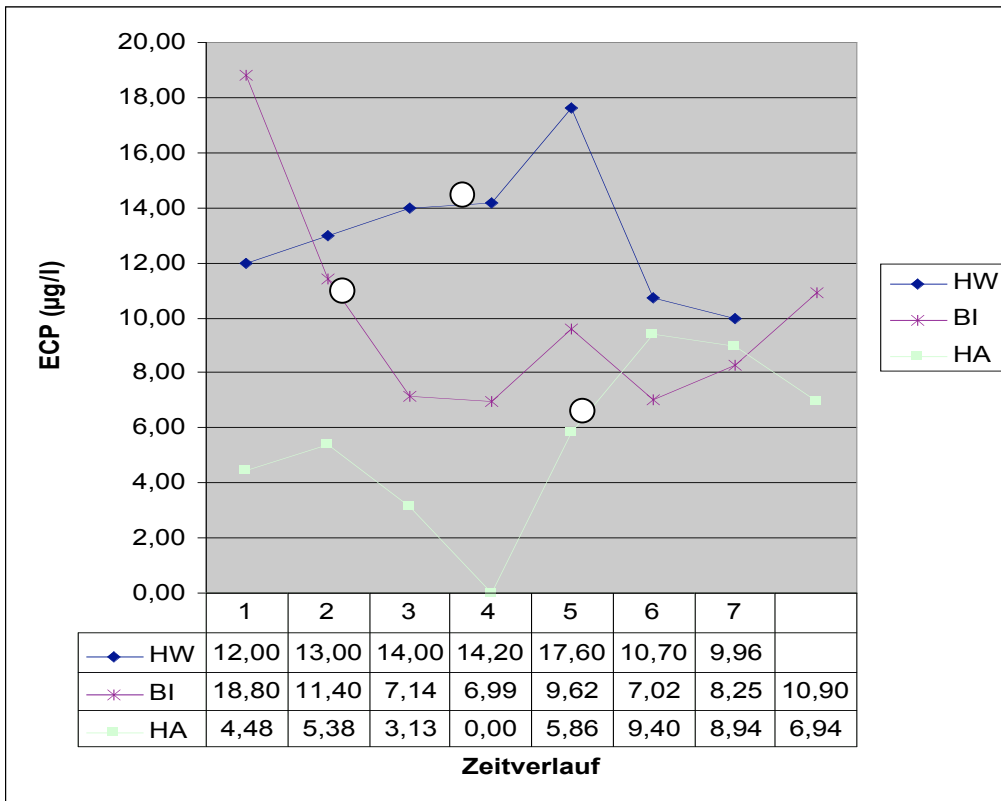


Abbildung 6: Patienten mit systemischer Reaktion: Verlauf ECP



○ = Zeitpunkt der systemischen Reaktion

Ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen des ECP und den klinischen Reaktionen konnte nicht festgestellt werden.

Auf Grund der hohen Schwankungen und der niedrigen Patientenzahl wurde auf die Bestimmung der Mittelwerte und deren Verläufe verzichtet.

5 Diskussion

Nach der Veröffentlichung von Daten zur Verträglichkeit eines stark verkürzten Hyposensibilisierungsschemas im Jahr 2000 durch Brehler und Kollegen [43] mehrten sich Beobachtungsdaten mit ähnlich guten Ergebnissen [6, 18, 21]. Vor dem Hintergrund dieser positiven Daten wollten wir eigene Erfahrungen mit einem verkürzten Hyposensibilisierungsschema sammeln, da in den vorliegenden Publikationen nur eingeschränkt auf die Behandlung während der Hyposensibilisierung eingegangen wird; ebenso fehlten Ergebnisse zur Wirksamkeit. Um diese Daten zu ermitteln, wurde bei unseren Patienten ein Ultra-Rush-Hyposensibilisierungsschema angewandt. Eine herkömmliche Rush-Hyposensibilisierung bei Bienengiftallergie wird im Rahmen eines stationären Aufenthalts von 4-6 Tagen durchgeführt [20, 57, 58]. Durch dieses Verfahren erreichen 80 bis 100% der Patienten eine Bienenstichtoleranz [45, 46]. Die Verträglichkeit eines solchen Schemas wird als sehr gut und mit nur wenigen Ausfällen angegeben [54, 21, 6, 44]. Zunehmend werden jedoch Ergebnisse zur Durchführung verkürzter, so genannter Ultra-Rush-Schema publiziert. Hierbei wird von den Autoren ebenfalls eine gute Verträglichkeit angegeben. Angaben über therapiebedürftige Nebenwirkungen und Wirksamkeit fehlen meist. Vor diesem Hintergrund entschlossen wir uns, eigene Erfahrungen mit einem Ultra-Rush-Hyposensibilisierungsschema zu sammeln. Insbesondere interessierten uns Verträglichkeit und Wirksamkeit.

5.1 Verträglichkeit

Von den 23 Patienten, die wir in die Beobachtungsreihe einschlossen, hatten 20 Patienten eine Bienengiftallergie und drei Patienten eine Wespengiftallergie. Alle Patienten zeigten während der Hyposensibilisierung ausgeprägte örtliche Reaktionen mit großflächigen Erythemen und Schwellungen. Diese Reaktionen werden regelmäßig bei der Durchführung einer Hyposensibilisierung bei Bienengiftallergie beobachtet [46, 55, 58, 62]. Neben den örtlichen Reaktionen zeigten zehn Patienten mit Bienengiftallergie und ein Patient mit Wespengiftallergie zusätzlich systemische Reaktionen. Dies entspricht einer Nebenwirkungsquote für systemische Reaktionen von 50% bei den Patienten mit Bienengiftallergie beziehungsweise 33,3% bei den Patienten mit Wespengiftallergie. In den aufgeführten Vergleichspublikationen zur Verträglichkeit von verschiedenen Hyposensibilisierungsprotokollen bei Bienengiftallergie werden Nebenwirkungsquoten von 4-31% angegeben. Diese große Spannweite lässt sich an Hand der unterschiedlichen Vorgehensweisen erklären. Bei der Verwendung von

Depotpräparaten zeigt sich eine bessere Verträglichkeit gegenüber wässrigen Präparaten. Ebenso ist die Hyposensibilisierung von Wespengiftallergikern mit weniger systemischen Reaktionen belastet als die Hyposensibilisierung von Bienengiftallergikern. Ebenso ist aus den publizierten Daten oftmals nicht eindeutig zu erkennen wie ausgeprägt die registrierten Reaktionen waren. Vermutlich spielt auch die Hyposensibilisierungslänge eine entscheidende Rolle. Bei sehr kurzen Protokollen, von nur einem Tag, ist auch der zu protokollierende Zeitraum sehr kurz. Systemische Reaktionen treten unter Umständen erst Stunden oder Tage später auf. Durch eine Zusammenführung dieser beeinflussenden Faktoren zeigen sich sehr unterschiedliche Beobachtungsergebnisse.

Tabelle 24: Verträglichkeit der Hyposensibilisierung nach unterschiedlichen Schemata

Autor	Jahr	n	Gift	Extrakt	Protokoll	Systemische Nebenwirkung [%]
Sanchez [6]	2005	48	Biene Wespe		3 Tage	4
Cadario [10]	2004	45	Biene	Depot	Cluster (8 Wochen)	22
Ruëff [11]	2004	65	Biene	Depot Wässrig	5 Tage	13 (Depot) 31 (Wässrig)
Schiavino [18]	2004	57	Biene Wespe		1 Tag	7
Wenzel [54]	2004	178	Biene Wespe	Wässrig	7 Tage	18
Sturm [21]	2002	101	Biene Wespe	Wässrig	4 Tage	12 (Biene) 2 (Wespe)
Mosbech [22]	2000	840	Biene Wespe	Variabel	Variabel	20
Brehler [43]	2000	403	Biene Wespe	Wässrig	2 Tage	11

Die publizierten Ultra-Rush-Schema zeigten eine bessere Verträglichkeit verglichen mit dem konventionellen Schema. Wir untersuchten die Verträglichkeit der Hyposensibilisierung bezogen auf das Patientenalter, das Geschlecht, vorausgegangene Reaktionen auf Bienen- oder Wespenstiche und die Höhe der im Vorfeld bestimmten Immunglobuline-E. Die Altersgruppe 31 bis 50 Jahre war mit 11 Patienten am stärksten vertreten. In dieser Gruppe wurden mit 73 % auch die häufigsten systemischen Reaktionen beobachtet. Im statistischen Vergleich konnte unter den verschiedenen

Altersgruppen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Bei den Männern zeigten 58 % der Patienten systemische Reaktionen, bei den Frauen 33 %. Im statistischem Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Bei den Patienten mit Wespengiftallergie konnte auf Grund der geringen Patientenzahl keine statistische Auswertung vorgenommen werden. Vergleicht man die Reaktionen während der Hyposensibilisierung mit den geschilderten Reaktionen nach einem Bienenstich, so zeigte sich kein Zusammenhang. Sowohl bei den Patienten mit anamnestischer Reaktion Grad 2 als auch bei den Patienten mit Reaktion Grad 3 fanden sich zu gleichen Teilen systemische Reaktionen als auch nur lokale Reaktionen während der Hyposensibilisierung. Neben den anamnestischen Angaben wurden auch serologische Werte in Bezug auf die Verträglichkeit gebracht. Vor Beginn der Therapie wurde das spezifische Immunglobulin-E bestimmt. Vergleicht man die entsprechenden CAP-Klassen mit dem Auftreten von systemischen Reaktionen, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen CAP-Klassen gefunden werden. Im Kollektiv der Patienten mit Bienengiftallergie reagierten vier Patienten während der Hyposensibilisierung mindestens zwei Mal mit einer systemischen Reaktion Grad 1 und ein Patient mit einer Reaktion Grad 2. Diese Patienten konnten somit nicht weiter der geplanten Ultra-Rush-Behandlung zugeführt werden. Nach entsprechender medikamentöser Therapie konnten diese Patienten die Hyposensibilisierung nach dem herkömmlichen Rush-Schema zu Ende führen. Dies entspricht einer Ausfallquote von 25%. Bei den Patienten mit Wespengiftallergie mußte ein Patient auf Grund von systemischen Reaktionen in das herkömmliche Rush-Schema überführt werden. Über Ausfallzahlen vom publizierten Ultra-Rush-Schema wird in aller Regel nicht berichtet. Bei einem Vergleich der Verträglichkeit mit dem etablierten Rush-Schema sind 25% Patientenausfall jedoch eine hohe Quote. In der Literatur wird nur in Ausnahmefällen eine Hyposensibilisierung auf Grund von Unverträglichkeit abgebrochen [20,21].

Die Mastzelltryptase wird im Wesentlichen von den Mastzellen und in geringem Maße von basophilen Granulozyten sezerniert [49]. Unterschieden werden Alpha- und Beta-Formen. Im Unterschied zur Alpha-Tryptase, welche kontinuierlich sezerniert wird, erfolgt die Freisetzung der Beta-Tryptase über eine rezeptorgesteuerte Degranulation. Die in geringen Mengen ständig ausgeschüttete Alpha-Tryptase steht im direkten Verhältnis zur Anzahl der Mastzellen und gibt somit bei Erhöhung Hinweis auf eine Mastozytose. Die Beta-Tryptase, welche bei einer anaphylaktischen Reaktion schlagartig ansteigt, korreliert mit dem Schweregrad der Anaphylaxie [51; 52]. Wir zeigten die Basalwerte und

den Verlauf während der Hyposensibilisierung. Stellt man die prozentualen Veränderungen der Mittelwerte der Mastzelltryptase an den definierten Abnahmezeitpunkten in einen zeitlichen Verlauf, so erkennt man einen Anstieg während der ersten zwei Steigerungstage und einen Rückgang am Ende der Steigerungsphase. Dieser Effekt ist bei den Patienten mit systemischen Reaktionen stärker ausgeprägt als bei den Patienten ohne systemischer Reaktion. Die Darstellung des Verlaufs bei dem Patienten mit Mastozytose zeigt hingegen kein zuzuordnendes Muster. Die systemischen Reaktionen traten überwiegend bei einer verabreichten Dosis von 40 µg und 80 µg auf. Dies entspricht dem ersten und zweiten Tag der Steigerungsphase. Ein klarer Zusammenhang zwischen den systemischen Reaktionen und dem Verlauf der Mastzelltryptase konnte nicht gefunden werden. Das Eosinophil Cationic Protein (ECP) wird von aktivierten eosinophilen Granulozyten freigesetzt. Diese Aktivierung erfolgt unter anderem während einer allergischen Stichreaktion. Bei unseren Patienten konnte dem Verlauf des ECP weder bei den Patienten ohne systemischer Reaktion noch bei den Patienten mit systemischer Reaktion ein Muster zugeordnet werden. Auch der Zeitpunkt wann eine systemische Reaktion aufgetreten ist zeigt keinen Zusammenhang zum Verlauf des ECP.

5.2 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit einer Hyposensibilisierung bei Bienen- oder Wespengiftallergie kann nur durch eine Stichprovokation überprüft werden. Serologische Parameter sind diesbezüglich, wie oben beschrieben, nicht aussagekräftig. Die Stichprovokation erfolgt unter stationären Bedingungen bei intensivmedizinischer Beobachtung und entsprechender Notfallbereitschaft. Sämtliche Reaktionen, ob örtlich, systemisch oder rein subjektiv werden dokumentiert. Therapeutische Maßnahmen werden im gleichen Maße ergriffen wie sie während der Hyposensibilisierung zum Tragen kommen. Nach der Stichprovokation ist eine Beobachtungszeit von mindestens 18 Stunden notwendig. Diese muß eingehalten werden, da neben Sofortreaktionen nach dem Stich auch verspätete Reaktionen nach mehreren Stunden auftreten können. In den publizierten Studien zum Ultra-Rush-Verfahren wurden Stichprovokationen zur Überprüfung der Wirksamkeit ausgespart. Die Stichprovokation wurde bei 15 der 23 Patienten durchgeführt. Von diesen 15 Patienten wurden 12 Patienten mit dem Ultra-Rush-Schema behandelt. Diese Patienten lieferten objektive Daten zur Wirksamkeit. Bei neun von zehn Patienten mit Bienengiftallergie und bei beiden Patienten mit Wespengiftallergie zeigte

sich nach der Hyposensibilisierung keine systemische Reaktion durch einen Insektenstich. Vor der Therapie traten bei allen Patienten systemische Reaktionen nach Bienen – bzw. Wespenstich auf.

Bei einem Patienten mit Bienengiftallergie traten nach der Stichprovokation eine systemische Reaktion mit Juckreiz und Flush auf. Von allen anderen Patienten wurde die Stichprovokation gut vertragen. Ein Erythem und eine leichte Schwellung an der Stichstelle traten bei allen Patienten auf.

Unsere Patienten, die mit dem Ultra-Rush-Schema hyposensibilisiert wurden, zeigten eine vergleichbar gute Verträglichkeit in der Stichprovokation wie Patienten nach konventionellen Rush-Hyposensibilisierungen.

Nachdem die Verträglichkeit und die Wirksamkeit nachgewiesen wurde stellt sich die Frage ob ein Wechsel vom konventionellen Rush-Schema auf das Ultra-Rush-Schema erfolgen sollte.

Positioniert man die gesteigerte Ausfallquote neben die verkürzte Behandlungsdauer kann ein Wechsel auf ein Ultra-Rush-Schema diskutiert werden. Patienten mit systemischen Grunderkrankungen oder kreislaufbeeinflussender Medikation sollten allerdings bei dem etablierten Rush-Schema bleiben, bis entsprechende Daten zur Verträglichkeit bei diesen Kollektiven vorliegen. Ein genereller Wechsel kann somit nicht empfohlen werden.

6 Zusammenfassung

Die Hyposensibilisierung ist die einzige kausale Therapie für Patienten mit Bienen- oder Wespengiftanaphylaxie. Die Behandlung mit dem etablierten Rush-Hyposensibilisierungsschema ist mit einem stationären Aufenthalt von vier bis sechs Tagen verbunden. Durch ein Ultra-Rush-Schema soll der gleiche therapeutische Erfolg in nur drei Tagen erzielt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, sowohl Verträglichkeit als auch Wirksamkeit der Hyposensibilisierung nach dem Ultra-Rush-Schema bei Patienten mit Bienengiftallergie oder Wespengiftallergie zu untersuchen.

Im Zeitraum 1999 bis 2002 wurden 23 Patienten nach einem Ultra-Rush-Hyposensibilisierungsschema behandelt. Hierunter waren acht Frauen und 15 Männer; 20 Patienten hatten eine Bienengiftallergie, drei Patienten eine Wespengiftallergie. Alle Patienten hatten systemische anaphylaktoide Reaktionen auf einen Insektenstich erlitten, die Diagnostik ergab korrelierende Sensibilisierungen.

Alle Patienten zeigten auf die Hyposensibilisierungsinjektionen lokale Reaktionen.

Bei 50% der Patienten mit Bienengiftallergie traten zusätzlich systemische Reaktionen auf. 25% der Patienten mit Bienengiftallergie und 33% der Patienten mit Wespengiftallergie mußten auf Grund dieser Reaktionen die Therapie nach dem Ultra-Rush-Schema abbrechen, sie wurden weiter nach dem herkömmlichen Rush-Schema behandelt.

Die Mastzelltryptase im Serum zeigte während der Hyposensibilisierung einen leichten Anstieg während der Steigerungsphase. Ein Zusammenhang der Mastzelltryptaseänderung zu den systemischen Reaktionen bestand nicht. Das ECP in der Zirkulation zeigte ausgeprägte individuelle Schwankungen; ein Zusammenhang konnte weder mit der Behandlungsphase noch mit systemischen Reaktionen erkannt werden.

Zur Überprüfung der Wirksamkeit der Hyposensibilisierung konnte bei 15 Patienten eine Stichprovokation durchgeführt werden. Diese wurde von 14 der 15 Patienten ohne erneute systemische Reaktion vertragen. Nur bei einem Patienten trat eine leichte systemische Reaktion (Schweregrad 1) auf.

Die Insektengifthyposensibilisierung nach einem Ultra-Rush-Schema war deutlich schlechter verträglich als die Behandlung nach einem herkömmlichen Rush-Schema. Die Wirksamkeit der Ultra-Rush-Hyposensibilisierung war gut. Die publizierten positiven Erfahrungen mit der Ultra-Rush-Hyposensibilisierung bei Bienengiftallergie [6, 8, 44] konnten wir damit nicht bestätigen. Eine Behandlung nach einem Ultra-Rush-Schema kann bei gesunden Patienten eine Behandlungsalternative darstellen, ein genereller Wechsel vom etablierten Rush-Schema zu einem Ultra-Rush-Schema ist aber nicht zu befürworten.

7 **Literatur**

- 1 Ring J (2004) Angewandte Allergologie. 3. Auflage

- 2 Feinberg A R, Feinberg S M, Benaim-Pinto C (1956) Asthma and rhinitis from insect allergens. J Allergy 27: 437-443

- 3 Mease J (1836) Death from the stings of bees and other insects. Armer J Med Sci. 19: 265-269

- 4 Przybilla B, Ruëff F (1994) Besteht bei einer Insektengift-Allergie immer die Indikation für eine Hyposensibilisierung? Dtsch Med Wschr 119: 1093-1095

- 5 Winther L, Moseholm L, Reimert CM, Stahl Skov P, Kaergaard Poulsen L (1999) Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. Allergy 54: 436–445

- 6 Sanchez-Morillas L, Reano Martos M, Rodriguez Mosquera M, Iglesias Cadaso A, Dominguez Lazaro AR (2005) Safety of rush immunotherapy with Hymenoptera venom. Allergol immunopath (Madr.) 33(4): 224-227

- 7 Müller U, Mosbech H (Ed.) (1993) Position Paper Immunotherapy with hymenoptera venoms. Allergy 48 (Suppl. 14): 37-46

- 8 Schwartz RJ, Sutheimer C, Gauerke MB, Yunginger JW (1988) Hymenoptera venom-specific IgE antibodies in postmortem sera from victims of sudden, unexpected death. Clin Allergy 18(5):461-468

- 9 Bresser H, Sandner C, Rakoski J (1995) Insektenstichnotfälle in München 1992. Allergo J 4: 373-376

- 10 Cadario G, Cadario G, Marengo F, Ranghino E, Rossi R, Gatti B, Cantone R, Bona F, Pellegrino R, Feyles G, Puccinelli P, Burastero SE (2004) Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 14(2): 127-133
- 11 Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B (2004) Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy* 59(6): 589-595
- 12 Müller UR (1988) *Insektenstichallergie. Klinik, Diagnostik und Therapie*. Fischer, Stuttgart
- 13 Przybilla B (1993) Bienen und Wespengiftallergie. *Hautarzt* 44: 611-22
- 14 Reisman RE, Livingston A (1989) Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 84: 331-337
- 15 Przybilla B, Ring J, Rieger B (1992) Die Indikation zur Hymenoptereingift-Hyposensibilisierung kann nicht an Hand eines diagnostischen Parameter bewertenden Punkteschemas gestellt werden. *Allergologie* 13: 114-119
- 16 Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H (1996) The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 51: 216-225
- 17 Przybilla B, Ruëff F (1999) Hyposensibilisierung der Hymenoptereingiftallergie. *WMW* 14/15: 421-427
- 18 Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Buonomo A, Bartolozzi F, Lombardo C, Roncallo C, Patriarca G (2004) Specific ultrarush desensitization in Hymenoptera venom-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92(4): 409-413

- 19 Ru_ff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakowski J, Stolz W, Vieluf D (2000) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo J* 9: 447-458
- 20 Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R, Bieber T, Gerdson R (2003) Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy* 58(11): 1176-1179
- 21 Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W (2002) Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 110(6): 928-933
- 22 Mosbech H, Müller U (2000) Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 55(11): 1005-1010
- 23 Haye R, Dosen KD (2005) Insect sting allergy. A study from 1980 to 2003 of patients who started treatment with venom immunotherapy between 1980 and 1998. *Clin Mol Allergy* 19: 3-12
- 24 Müller U (1990) Insect sting allergy, clinical picture, diagnosis and treatment. 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York
- 25 Schadewaldt H, Fuchs E, Schulz KH(Hrsg) (1988) Zur Geschichte der Allergie. *Manuale allergologicum*, Dustri, Deisenhofen: 1-18
- 26 Urbanek R (1979) Neue Konzepte zur Behandlung von Insektengiftallergien. *Dermatosen in Beruf und Umwelt* 27: 44-48
- 27 Semenov H (1930) Allergy in its relation to bee stings. *J Allergy* 1: 105-112
- 28 Light W V, Reismann R E, Rosario N A, Arbesmann C E (1976) Comparison of the allergenic properties of bee venom and whole bee body extract. *Clin Allergy* 6: 293-300

- 29 Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton A W, Amodio FJ, Lichtenstein LM (1978) A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 299: 157-16
- 30 Golden DBK, Langlois J, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM (1981) Treatment failures with whole-body extract therapy of insect sting. *Allergy J Am Med Ass* 246: 2460-2463
- 31 Müller UR, Haeberli G (2005) Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 115(3): 606-610
- 32 Reske-Kunz AB, Klimek L, Saloga J (1997) Die spezifische Hyposensibilisierungsbehandlung. Thieme, Stuttgart New York
- 33 Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kühn J, Lepp U, Niggemann B, Rakowski J, Renz H, Saloga J (2000) Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. *Allergo J* 9: 317-324
- 34 Blaser K (2000) Immunologische Grundlagen spezifischer Hyposensibilisierung. In: Ring J, Darsow U, eds. *Allergie 2000*, München-Deisenhofen: Dustri 2001: 269-274
- 35 Ebenr C (1999) Immunological mechanisms operative in allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 119: 1-5
- 36 Akdis C A, Blaser K (2000) Mechanism of allergenspecific immunotherapy. *Allergy* 55: 522-530
- 37 Müller U, Helbling A, Bischof M (1989) Predictive value of venom specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 44: 412-418
- 38 Ebner C (1999) Immunological mechanisms in allergen-specific immunotherapy: impact on future trends in type-1 allergy management. *Wien Med Wochenschr* 149(14-15): 438-441

- 39 Brockow K, Kiehn M, Riethmuller C, Vieluf D, Berger J, Ring J (1997) Efficacy of anti-histamine treatment in the prevention of adverse reactions to hymenoptera immunotherapy in a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 100: 458-463
- 40 Gall A, Bathe B, Kaufmann R (1997) Reduktion der Nebenwirkungen bei der Immunotherapie mit Insektengiften unter Antihistaminika-Schutz. *J Allergo* 6: 68-70
- 41 Pereira C, Botelho F, Tavares B, Lourenco C, Baeta C, Palma-Carlos AG, Lima J, Chieira C (2004) Kinetics and dynamic evaluation of specific immunotherapy. *Allerg Immunol (Paris)* 36(10): 375-386
- 42 Jung EG (Hrsg.) (1995) *Dermatologie*. 3. Aufl: 371
- 43 Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T (2000) Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol* 105: 1231-1235
- 44 Bousquet J, Menardo J L, Velasquez G, Michel FB (1988) Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 61: 63-68
- 45 Müller U, Helbling A, Berchtold E (1992) Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 89: 529-535
- 46 Müller U, Mosbech H (1993) Position paper Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 48: 37-46
- 47 Altmeyer P (2004) *Dermatologie Allergologie Umweltmedizin*. Springer-Verlag
- 48 Przybilla B, Bergmann K Ch, Ring J (2000) *Praktische allergologische Diagnostik*. Steinkopff Darmstadt

- 49 Ludolph-Hauser D, Ru_eff F, Sommerhoff C P, Przybilla B (1999) Tryptase, ein Marker für die Aktivierung und Lokalisation von Mastzellen. *Hautarzt* 50: 556-561
- 50 Hogan AD, Schwartz LB (1997) Markers of mast cell degranulation. *Methods* 13(1): 43-52
- 51 Schwartz LB (2004) Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils. *Novartis Found Symp* 257: 65-74
- 52 Gebrauchs- und Fachinformation Reless®-Insektengifte (Doc. 1031130a)
- 53 Ewan PW (2001) New insight into immunological mechanisms of venom immunotherapy, *Curr Opin. Allergy Clin Immunol* 1(4): 367-374, Review
- 54 Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kühr J, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Renz H, Saloga J, Simon J (2000) Die spezifische Immuntherapie mit Allergenen, Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 9: 317-324
- 55 Sabbah A, Drouet M, Le Sellin J, Bonneau JC (1986) Effects and complications of specific immunotherapy. *Allerg Immunol (Paris)* 18: 9-12
- 56 Rabe U (2000) Allergie, Kreuzallergie und Pseudoallergie differenzieren. *Allergo J* 9: 308-310
- 57 Müller UR, Lerch E (1997) Duration of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 99: 271-2
- 58 Brockow K, Ring J (2004) Safety of rush hymenoptera venom Immunotherapy. *Allergy* 59: 1233
- 59 Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D (2004) Insektengiftallergie. *Allergo J* 13:186-190

60 Pasaoglu G, Sin Ba, Misirligil Z (2006) Rush hymenoptera venom immunotherapy is efficacious and safe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16(4): 232-8.

61 Tryba A, Ahnefeld FW, Barth J, Dick W, Doenicke A, Fuchs T, Gervais H, Laubenthal H, Löllgen H, Lorenz W, Mehrkens HH, Meuret GH, Möllmann H, Piepenbrock S, Przybilla B, Ring J, Schmutzler W, Schultze-Werninghaus G, Schüttler J, Schuster HP (1994) Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. *Allergo J* 3: 211–24

8 Anhang

8.1 Lebenslauf

Name: Tobias May
Geburtstag: 25.09.1971
Geburtsort: Dachau
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Eltern: Theresia Magdalena May, geb. Göttler
 Dr. med. Dietrich Roger May

Schulbildung:
1978 – 1982 Grundschule
1982 – 1991 Werdenfelsgymnasium Garmisch - Partenkirchen
Bundeswehr:
1991 – 1992 Grundwehrdienst Gebirgsnachschub
 Mittenwald

Medizinstudium:
1992 – 1996 Vorklinik Universität Regensburg
1996 – 2000 Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2000 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruf:
2001 -2002 Arzt im Praktikum an der Dermatologischen Klinik der Freien Universität Berlin
2003 – 2005 Assistenzarzt an der Dermatologischen Klinik der Technischen Universität München
2006 Assistenzarzt in der Praxis Dr. Krebs und Schleussinger in Schongau
Seit 01.01. 2007- Niedergelassen in Garmisch-Partenkirchen

Familie:
Seit 2005 Verheiratet mit
 Dr. med. Constanze Pamela May, geb. Wagner

2005 Geburt unserer Tochter Philomena Franziska
2007 Geburt unserer Tochter Amalia Johanna