

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik für Dermatologie

Direktorin der Klinik: Prof. Dr. med. Ingrid Moll

Die spezifische Immuntherapie bei
Bienen- und Wespengiftallergie:
Prognostische Parameter für den Therapieerfolg

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

von

Katharina Anna Tornow
aus Hamburg

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 19.06.2012.

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, Vorsitzende: PD Dr. med. Esther Coors

Prüfungsausschuss, Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Augustin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
1.1. Die Hymenopterengiftallergie	10
1.1.1. Örtliche Reaktionen	11
1.1.2. Systemische Reaktionen	11
1.2. Diagnostik der Hymenopterengiftallergie	12
1.2.1. Anamnese	12
1.2.2. Hauttest	13
1.2.3. In-vitro-Testmethoden	14
1.3. Maßnahmen bei Hymenopterengiftallergie	16
1.3.1. Einhaltung von Verhaltensregeln zur Vermeidung neuer Stichereignisse	16
1.3.2. Symptomatische Therapie	16
1.3.3. Kausale Therapie mittels spezifischer Immuntherapie	17
1.3.3.1. Mechanismus	18
1.3.3.2. Indikation und Kontraindikation	19
1.3.3.3. Therapieschemata	20
1.3.3.4. Durchführung	24
1.3.3.5. Injektionsgifte	24
1.3.3.6. Nebenwirkungen	26
1.3.3.7. Definition des Therapieerfolgs	26
1.3.3.8. Überprüfung des Therapieerfolgs	26
2. Patienten und Methoden	28
2.1. Durchführung der VIT am UKE	28
2.1.1. Ambulante Voruntersuchung	28
2.1.2. Intracutantest	30
2.1.3. In-vitro-Test: RAST-Klasse	32
2.1.4. Indikationsstellung	32
2.1.5. Therapieschemata	33
2.1.6. Injektionsgifte	33
2.1.7. Durchführung der VIT	34
2.1.8. Nebenwirkungen	35
2.1.9. Stiche während der Therapie	36
2.1.10. Abschlussuntersuchung	36
2.1.11. Jährliche Verlaufskontrollen	36
2.2. Auswertung der Patientenakten	37
2.2.1. Definition des Therapieerfolgs	37
2.2.3. Auswertung der erhobenen Daten	38
2.2.4. Angewandte statistische Tests	39
3. Ergebnisse	40
3.1. Patientenkollektiv Wespe	40
3.1.1. Charakteristika des Patientenkollektivs	40
3.1.2. Allergieparameter vor der Hyposensibilisierung	40
3.1.2.1. Ursprünglicher Allergiegrad (anamnestisch) nach RING UND MEBMER	40
3.1.2.2. Intracutantest vor der VIT Wespe	41
3.1.2.3. In-vitro-Test: RAST-Klasse vor der VIT Wespe	42
3.1.3. Ablauf der Hyposensibilisierung	43
3.1.3.1. Therapiedauer	43
3.1.3.2. Nebenwirkungen	43
3.1.3.3. Stiche während der Therapie	47
3.1.4. Allergieparameter nach abgeschlossener Hyposensibilisierung	47

3.1.4.1. Intracutantest nach der VIT Wespe	47
3.1.4.1.1 Vergleich der Ergebnisse im Intracutantest.....	48
3.1.4.1.2. Veränderung der Reaktion im Intracutantest.....	49
3.1.4.2. In-vitro-Test: RAST-Klasse nach der VIT Wespe	49
3.1.4.2.1 Vergleich der RAST-Klasse	50
3.1.4.2.2. Veränderung der RAST-Klasse	50
3.1.5. Nachbeobachtung	50
3.1.5.1. Nachbeobachtung und Beobachtungszeitraum.....	50
3.1.5.2. Stichereignisse	51
3.1.5.3. Erfolgreich Immunisierte.....	51
3.1.5.4. Therapieversager	51
3.1.6. Assoziationen der erhobenen Parameter mit dem Therapieerfolg.....	51
3.1.6.1. Alter und Therapieerfolg	51
3.1.6.2. Geschlecht und Therapieerfolg.....	52
3.1.6.3. Atopie und Therapieerfolg	52
3.1.6.4. Ursprünglicher Allergiegrad und Therapieerfolg.....	52
3.1.6.5. Intracutantest und Therapieerfolg.....	53
3.1.6.6. In-vitro-Test: RAST-Klasse und Therapieerfolg.....	54
3.1.6.7. Dauer der Hyposensibilisierung und Therapieerfolg.....	55
3.1.6.8. Nebenwirkungen während der VIT und Therapieerfolg	56
3.1.6.9. Stiche während der VIT und Therapieerfolg.....	61
3.1.7. Logistische Regressionsanalysen in Bezug auf den Therapieerfolg	63
3.1.7.1. Univariate logistische Regressionsanalyse	63
3.1.7.2. Multivariate logistische Regressionsanalyse	64
3.2. Patientenkollektiv Biene.....	65
3.2.1. Charakteristika des Patientenkollektivs.....	65
3.2.2. Allergieparameter vor der Hyposensibilisierung.....	65
3.2.2.1. Ursprünglicher Allergiegrad (anamnestisch) nach RING UND MEBMER	65
3.2.2.2. Intracutantest vor der VIT Biene	66
3.2.2.3. In-vitro-Test: RAST- Klasse vor der VIT Biene	67
3.2.3. Ablauf der Hyposensibilisierung.....	68
3.2.3.1. Therapiedauer	68
3.2.3.2. Nebenwirkungen während der Hyposensibilisierung.....	68
3.2.3.3. Stiche während der Therapie	69
3.2.4. Allergieparameter nach abgeschlossener Hyposensibilisierung	69
3.2.4.1. Intracutantest nach der VIT Biene.....	69
3.2.4.1.1. Vergleich der Ergebnisse im Intracutantest.....	71
3.2.4.1.2. Veränderung der Reaktion im Intracutantest.....	71
3.2.4.2. In-vitro-Test: RAST-Klasse nach der VIT Biene.....	71
3.2.4.2.1. Vergleich der RAST-Klasse	73
3.2.4.2.2. Veränderung der RAST-Klasse	73
3.2.5. Nachbeobachtung	73
3.2.6. Assoziationen der erhobenen Parameter mit dem Therapieerfolg.....	74
3.2.6.1. Alter und Therapieerfolg	74
3.2.6.2. Geschlecht und Therapieerfolg.....	74
3.2.6.3. Atopie und Therapieerfolg	74
3.2.6.4. Ursprünglicher Allergiegrad und Therapieerfolg.....	75
3.2.6.5. Intracutantest und Therapieerfolg.....	75
3.2.6.6. In-vitro-Test: RAST-Klasse und Therapieerfolg.....	76
3.2.6.7. Dauer der Hyposensibilisierung und Therapieerfolg.....	77
3.2.6.8. Nebenwirkungen während der VIT und Therapieerfolg	77

3.2.6.9. Stiche während der VIT und Therapieerfolg.....	77
3.2.7. Logistische Regression in Bezug auf den Therapieerfolg.....	78
3.2.7.1. Univariate logistische Regressionsanalyse.....	78
3.2.7.2. Beurteilung der logistischen Regressionsanalyse.....	79
3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	80
3.3.1. Mit dem Therapieerfolg assoziierte Parameter für die VIT Wespe.....	80
3.3.1.1. Therapiedauer.....	80
3.3.1.2. Nebenwirkungen.....	80
3.3.1.3. Stiche während der Therapie.....	81
3.3.2. Mit dem Therapieerfolg assoziierte Parameter für die VIT Biene.....	81
3.3.2.1. Nebenwirkungen.....	81
4. Diskussion.....	83
4.1. Erfassung des spezifischen immunologischen Status.....	83
4.1.1. Anamnese und Datenerhebung.....	84
4.1.2. Ursprünglicher Allergiegrad.....	85
4.1.3. Intracutantest.....	87
4.1.4. RAST In-vitro-Test.....	88
4.1.5. Bestimmung der basalen ST.....	89
4.1.6. Alternative Testmethoden.....	91
4.2. Durchführung der VIT.....	91
4.2.1. Therapieschema.....	91
4.2.2. Erhaltungsdosis.....	92
4.2.3. Therapiedauer.....	95
4.3. Nebenwirkungen und Stichreaktionen.....	97
4.3.1. Nebenwirkungen auf Injektionen.....	97
4.3.2. Stichreaktionen während der VIT.....	99
4.4. Überprüfung des Therapieerfolgs mittels Stichprovokation.....	100
4.5. Prädiktive Marker für den Therapieerfolg.....	103
4.6. Zukünftige Aussichten.....	104
5. Zusammenfassung.....	106
6. Literaturverzeichnis.....	108
7. Danksagung.....	112
8. Lebenslauf.....	113
9. Eidesstattliche Erklärung.....	114

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die unterschiedlichen Allergie-Typen	9
Abbildung 2: Honigbiene (<i>Apis mellifera</i>) (A), Wespe (<i>Vaspula spp.</i>) (B),	10
Abbildung 3: Fragebogen Insektengiftallergie	29
Abbildung 4: Testbogen Insektengiftallergie	31
Abbildung 5: Sensibilisierungsgrad vor der VIT Wespe	41
Abbildung 6: Intracutantest vor der VIT Wespe	42
Abbildung 7: RAST-Klasse vor der VIT Wespe	43
Abbildung 8: Intracutantest nach der VIT Wespe	48
Abbildung 9: Intracutantest vorher/ nachher, VIT Wespe	48
Abbildung 10: RAST-Klasse nach der VIT Wespe	49
Abbildung 11: RAST-Klasse vorher/ nachher, VIT Wespe	50
Abbildung 12: Nebenwirkungen Initialphase und Therapieerfolg, VIT Wespe	58
Abbildung 13: Nebenwirkungen Erhaltungsphase und Therapieerfolg, VIT Wespe.....	60
Abbildung 14: Sensibilisierungsgrad vor der VIT Biene	66
Abbildung 15: Intracutantest vor der VIT Biene	67
Abbildung 16: RAST-Klasse vor der VIT Biene	68
Abbildung 17: Intracutantest nach der VIT Biene	70
Abbildung 18: Intracutantest vorher/ nachher, VIT Biene	71
Abbildung 19: RAST-Klasse vorher/ nachher, VIT Biene	73

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CRIE	Gekreuzte Radioimmunelektrophese
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
EAACI	<i>European Academy of Allergology and Cinical Immunology</i>
FEV1	<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> Forcierte Einsekundenkapazität
HEP	Histamin-Equivalent im Pricktest
i.c.	Intracutan
IDO	Indoleamin-2,3-Dioxygenase
IgE	Immunglobulin Klasse E
IgG	Immunglobulin Klasse G
KI	Konfidenzintervall
OR	<i>Odd's Ratio</i>
RAST	Radioallergosorbenstest
SIT	spezifische Immuntherapie
ST	Serumtryptase
Th1	Typ1-T-Helferzellen
Th2	Typ2-T-Helferzellen
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VIT	Venom Immuntherapie

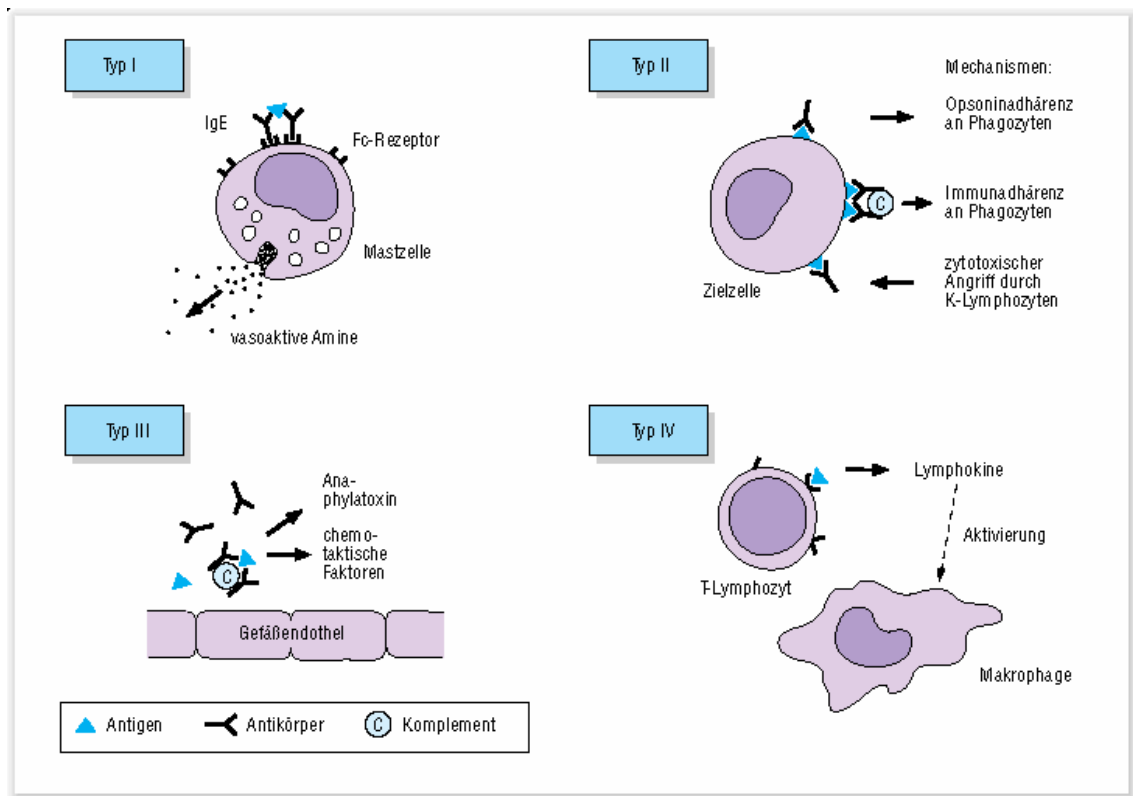
Arbeitshypothese und Fragestellung

Im Rahmen einer retrospektiven Studie sollte untersucht werden, ob sich prognostische Parameter für den Therapieerfolg der spezifischen Immuntherapie bei Bienen- und Wespengiftallergie ermitteln lassen. Ziel der Arbeit war herauszufinden, inwiefern sich diejenigen Patienten, die nach Abschluss der Therapie erneut eine systemische Reaktion auf einen Hymenopterenstich entwickelten, in bestimmten Eigenschaften von den erfolgreich immunisierten Patienten unterscheiden und ob diese Unterschiede als verlässliche prognostische Parameter für den Therapieerfolg dienen könnten. Folgende Fragen sollten in diesem Rahmen geklärt werden: Hängt der Therapieerfolg von Alter oder Geschlecht eines Patienten ab? Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem ursprünglichen Allergiestadium oder dem Vorliegen einer atopischen Diathese und dem späteren Therapieerfolg? Weist das Auftreten von Nebenwirkungen während der Therapie auf ein späteres Therapieversagen hin? Kann anhand der Veränderungen spezifischer Immunparameter ein Rückschluss auf den zu erwartenden Therapieerfolg gezogen werden? Haben Therapiemerkmale wie die Dauer der Hyposensibilisierung, das Therapieschema oder äußere Faktoren, wie das Auftreten von Stichereignissen während der Therapie, eine Auswirkung auf den Therapieerfolg? Eignen sich die von uns durchgeführten Tests dazu, den Therapieerfolg vorherzusagen?

1. Einleitung

Der Begriff Allergie bezeichnet die gesteigerte Reaktivität eines Organismus auf eine bestimmte Substanz bei einem zweiten oder folgenden Kontakt. Je nachdem welcher immunologische Pathomechanismus vorliegt, unterscheidet man in der Einteilung nach COOMBS UND GELL vier Typen von Allergien.

Während bei der Typ I-Allergie eine IgE-vermittelte Mastzellaktivierung vorliegt, findet diese bei der Typ II- und Typ III-Allergie IgG-vermittelt statt. Typ II-Allergien richten sich gegen Zelloberflächen- und Matrixantigene, Typ III-Allergien gegen lösliche Antikörper. Allergien vom Typ IV nehmen eine Sonderstellung ein, da die allergische Reaktion hier auf aktivierte T-Lymphozyten zurückgeht (Janeway und Travers, 2002).



Quelle: Roche Lexikon, 5. Auflage (2003), Urban & Fischer

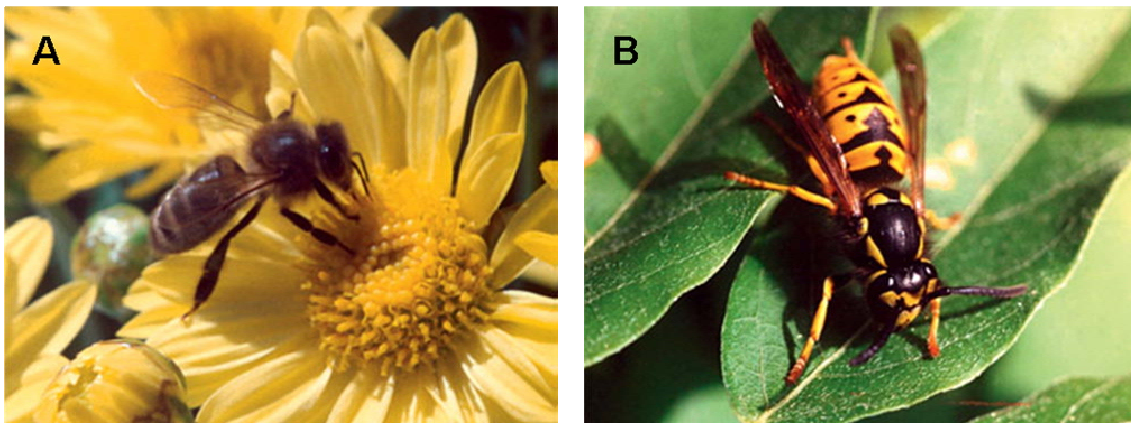
Abbildung 1: Die unterschiedlichen Allergie-Typen

Nahezu die Hälfte der nordamerikanischen und europäischen Bevölkerung leidet an allergischen Reaktionen auf verbreitete Umweltantigene (Janeway und Travers, 2002).

1.1. Die Hymenopterengiftallergie

Eine besondere Stellung aufgrund ihrer Häufigkeit und der Schwere der Stichreaktionen nehmen Insektengiftallergien ein. Rund 19% der Bevölkerung entwickeln gesteigerte örtliche Reaktionen und zwischen 0,8% und 5% systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Insektenstiche (Golden et al., 1989).

Im deutschen Sprachraum wird die Mehrzahl systemischer Reaktionen auf Insektenstiche durch die Honigbiene (*Apis mellifera*) und bestimmte Faltenwespen (*Vespula germanica*, *Vespula vulgaris*) verursacht (Rueff, 2000). Diese beiden Insektenarten werden zu den Hymenopteren (Gattung der Hautflügler) gezählt.



Quelle: Insect Venoms, U. R. Müller, Allergy. Chem Immunol Allergy, 2010

Abbildung 2: Honigbiene (*Apis mellifera*) (A), Wespe (*Vaspula* spp.) (B),

Die Hymenopterengiftallergie kennzeichnet eine übersteigerte Immunantwort eines Organismus auf Hymenopterengift. Durch einen Hymenopterenstich kann es bei einer sensibilisierten Person zu einer gesteigerten örtlichen Reaktion oder aber zu systemischen Reaktionen kommen. Sehr selten kommt es zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen.

Man geht in Deutschland von jährlich etwa 10-40 Todesfällen durch schwerste Stichreaktionen aus. Es ist anzunehmen, dass die tatsächliche Zahl weit darüber liegt. In Studien konnte gezeigt werden, dass in Fällen unklarer Todesursache, in denen eine Anaphylaxie auf einen Hymenopterenstich in Frage kam, post mortem signifikant häufiger hymenopteren-spezifische IgE-Antikörper im Serum zu finden waren, als bei Kontrollgruppen (Schwartz et al., 1984, Przybilla, 2004b).

Pathogenetisch liegt der Hymenopteren Giftallergie eine Typ I-Allergie zugrunde, d. h. eine Allergie vom Sofort-Typ durch insektenspezifische zirkulierende IgE-Antikörper, welche der Organismus nach einem vorausgegangenem Sticheignis gebildet hat. Da es nach einem Stich zu einer IgE-vermittelten gesteigerten Infiltration des Gewebes mit T-Lymphozyten kommt, kann dieses Merkmal der Hymenopteren Giftallergie auch den Typ IV-Allergien zugeordnet werden (Wedi und Kapp, 2004).

1.1.1. Örtliche Reaktionen

Man unterscheidet bei den örtlichen Reaktionen zum einen die direkte toxische oder allergische Reaktion mit einer umschriebenen Schwellung oder Rötung an der Stichstelle und einem Durchmesser von ≤ 10 cm, zum anderen eine so genannte gesteigerte örtliche, so genannte hypererge Reaktion mit einer Größe von > 10 cm Durchmesser mit z. T. Persistenz über mehr als 24 Stunden (Rueff, 2000).

1.1.2. Systemische Reaktionen

Gehen die Symptome über lokale Reaktionen im Stichbereich hinaus, so spricht man von einer systemischen Reaktion. Die Ausprägung des klinischen Erscheinungsbildes der Reaktion wird von drei Variablen bestimmt: die Menge der vorhandenen IgE-Antikörper, den Eintrittsweg des Allergens und dessen Dosis (Janeway und Travers, 2002). Die systemischen allergischen Reaktionen können unterschiedlich klassifiziert werden, wobei sich in der Praxis vor allem die Einteilung nach RING UND MEBMER durchgesetzt hat (Tabelle 1).

Tabelle 1: Schweregrade der Allergie vom Sofort-Typ nach RING UND MEBMER.

<u>Symptome Grad 1</u>	<u>Symptome Grad 2</u>	<u>Symptome Grad 3</u>	<u>Symptome Grad 4</u>
Disseminierte oder generalisierte Hautsymptome ohne zwingenden örtlichen Beziehung zur Stichstelle, z.B. generalisierte Urtikaria, Quincke-Ödem	Grad 1 und / oder geringe bis mittelgradige respiratorische und kardiovaskuläre Symptome: Globusgefühl, Husten, Kratzen im Hals, Gefühl von Herzrasen, Schwächegefühl, Übelkeit	Grad 1 und / oder Grad 2 und / oder schwere respiratorische und kardiovaskuläre Symptome: Magen-Darm-Symptome mit Koliken, Erbrechen, Durchfall, hämodynamische Veränderungen bis hin zum Schock, evtl. mit Bewußtlosigkeit	HerzKreislauf- / Atemstillstand

Anmerkung: Hautsymptome sind bei den Schweregraden II-IV nicht obligat.

Von allergischen Reaktionen abzugrenzen sind toxische Reaktionen des Insektengiftes, bei denen es je nach Stichlokalisation und Anzahl der Stiche mitunter zu zentralnervösen Symptomen oder Organschädigungen wie Rhabdomyolyse, Niereninsuffizienz oder Leberparenchymschäden kommen kann (Bellinghausen et al., 2006).

1.2. Diagnostik der Hymenoptereingiftallergie

Die Diagnose der Hymenoptereingiftallergie basiert auf drei Säulen: Anamnese, Hauttests und In-vitro-Diagnostik.

1.2.1. Anamnese

Anamnestisch gilt es, die klinische Reaktion als Hymenoptereingiftallergie zu klassifizieren. Zur sicheren Diagnosestellung sollten möglichst viele Informationen zum Stichereignis und der aufgetretenen Reaktion erhoben werden: Wie sah das auslösende Insekt aus? An welcher Körperstelle wurde gestochen? Kam es zu einem oder mehreren Stichen? Wie lange betrug das Intervall zwischen Stich und Reaktion? Welche Symptome traten auf? Wurde eine Therapie eingeleitet?

Es sollte eine Einstufung des Schweregrades der systemischen Reaktion erfolgen. Hierbei empfiehlt sich die oben aufgeführte Einteilung nach RING UND MEBMER. Das jeweils stärkste aufgetretene Symptom bestimmt den Schweregrad der Allergie (Rueff, 2000). In der Anamnese sollte sowohl eine besondere Insektenexposition durch Hobby und Beruf erfragt werden (z.B. Bäcker, Barkeeper, Imker) als auch allgemeine Risikofaktoren wie z.B. das Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen oder Asthma und die Einnahme von Medikamenten, welche die Wahrscheinlichkeit schwerer systemischer Reaktionen begünstigen könnten (Rueff, 2000). Es ist bekannt, dass Patienten mit einer atopischen Diathese allgemein eine erhöhte Disposition für das Auftreten von Allergien aufweisen.

1.2.2. Hauttest

Der Intracutantest ist ein diagnostischer Test, bei dem durch intracutane (nachfolgend i.c.) Injektionen definierter, unterschiedlich stark verdünnter Allergenextrakte bei sensibilisierten Patienten eine diagnostisch wegweisende Hautreaktion hervorgerufen werden kann. Anwendungsbereiche sind die Diagnostik einer Allergie vom Sofort-Typ sowie die Prüfung der Immunitätslage für bestimmte Krankheiten (Reiche, 2003).

In der Regel wird die i.c.-Testung am oberen Rücken durchgeführt. Hierzu werden ansteigende Konzentrationen von Insektengiftzubereitungen gewählt, welche in steriler Lösung mittels einer dünnen Hohnadel i.c. gespritzt werden, sodass eine erhabene Quaddel entsteht. Um die Testung validieren zu können, ist es nötig eine Positivkontrolle mit Histamindihydrochlorid und eine Negativkontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung mitzutesten. Auf die Positivkontrolle wird im Normalfall immer eine Quaddel gebildet, eine Ausnahme stellt beispielsweise eine vorherige Einnahme von Antihistaminika dar. Auf die Negativkontrolle zeigt sich in der Regel keine Hautreaktion. Ein positives Testergebnis liegt vor, wenn sich nach 20 Minuten an der Injektionsstelle Rötung und Juckreiz ausgebildet haben, welches einer Reaktion vom Typ I entspricht. Je nach Größe der entstanden Quaddel in mm erfolgt eine Beurteilung der Reaktion nach einem semiquantitativen Bewertungsschema (Tabelle 2).

Tabelle 2 : Semiquantitatives Bewertungsschema des mittleren Quaddeldurchmessers beim Intracutantest

Durchmesser der Quaddel in mm 20 Minuten nach i.c. Injektion einer Testsubstanz	Beurteilung der Reaktion
0	Negativ
< 5	(+) fraglich/ schwach positiv
≥5 - <8	+ einfach positiv
≥ 8 - <11	++ zweifach positiv
≥ 11 - <15	+++ dreifach positiv
≥ 15	++++ vierfach positiv

Quelle: Leitlinie Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen

Vor einer i.c.-Testung kann prinzipiell auch erst ein weniger sensitiver so genannter Pricktest mit Insektengift in steigender Konzentration durchgeführt werden.

1.2.3. In-vitro-Testmethoden

Spezifisches IgE beschreibt diejenige Fraktion der gesamten IgE-Antikörper im Serum, deren Spezifität gegenüber bestimmten Allergenen mit Hilfe von In-vitro-Testverfahren bestimmt werden kann. IgE-Messungen können sowohl in Blutplasma und Blutserum als auch in anderen Sekreten erfolgen. Eine gängige Methode hierfür stellen Immunoassays dar. Hierbei kann mit kompetitiven oder immunometrischen Verfahren unter Anwendung eines Enzym-, Fluoreszenz-, Lumineszenz- oder radioaktiv markierten Anti-IgE-Reaktionspartners eine quantitative Bestimmung des spezifischen IgE erfolgen (Ring, 2007b).

Der Radioallergosorbenstest (RAST) ist eine zweistufige radioimmunologische Labormethode zum Nachweis spezifischer allergengerichteter Antikörper der Klasse

IgE im Serum. Im ersten Schritt werden spezifische IgE-Antikörper aus dem Patientenserum an auf eine Trägersubstanz gekoppelte Allergene gebunden. Im zweiten Schritt kann die Menge der gebildeten Komplexe durch radioaktiv markiertes Anti-IgE bestimmt werden. Die Ergebnisse des RAST werden semiquantitativ in Klassen angegeben. Alle Messungen unter 0,35 kUA/l werden als negativ gewertet und zeigen, dass keine oder vernachlässigbar wenig zirkulierende spezifische IgE-Antikörper im Blutserum nachweisbar sind. Klasse 1 gilt als grenzwertig positiv und stellt einen Nachweis geringer Mengen IgE-Antikörper dar. Als positiv gelten die Klassen 2 bis 6 als Nachweis mäßiger bis größerer Mengen frei zirkulierender spezifischer IgE-Antikörper im Serum (Reiche, 2003).

Tabelle 3: Semiquantitative Bestimmung der zirkulierenden IgE im RAST

RAST-Klasse	Menge frei zirkulierender IgE-Antikörper im Serum
0	< 0,35 kUA/l
1	0,35-0,70 kUA/l
2	0,70–3,5 kUA/l
3	3,5–17,5 kUA/l
4	17,5–50 kUA/l
5	50–100 kUA/l
6	>100 kUA/l

Können im RAST keine spezifischen Serum-IgE-Antikörper gegen Bienen- bzw. Wespengift nachgewiesen werden oder ist das Ergebnis nicht zur Anamnese passend, kann seit kurzem ergänzend eine quantitative Bestimmung von Antikörpern gegen rekombinant hergestellte Hauptallergene von Bienen- bzw. Wespengift durchgeführt werden.

Als weitere Zusatzuntersuchungen eignen sich zelluläre In-vitro-Verfahren wie der Basophilenaktivierungstest, Histamin-/ Leukotrienfreisetzungstest oder der

Immunoblot, ein molekularbiologisches Verfahren zur Quantifizierung von Antikörpern, welche an spezifische Proteine binden. Diese Tests sind aufgrund ihrer Komplexität und dem verbundenen Aufwand jedoch nicht für die Routinediagnostik geeignet (Ring, 2007b). Darüber hinaus kann bei höhergradiger anaphylaktischer Reaktion oder in ausreichend beweiskräftigen Fällen mit positiver Allergieanamnese eine Bestimmung der basalen Mastzelltryptase im Serum, auch Serumtryptase (nachfolgend ST), erfolgen (Rueff, 2000, Wedi und Kapp, 2004, Peternelj et al., 2009). Die Bestimmung der ST hat in den letzten Jahren einen zunehmenden Stellenwert in der Diagnostik und Therapie der Hymenopterenallergie erfahren, da man davon ausgeht, dass ihr Serumspiegel den basalen Funktionszustand der für die Anaphylaxie mitverantwortlichen Mastzellen im Körper reflektiert (Przybilla, 2004a).

1.3. Maßnahmen bei Hymenoptereingiftallergie

Lässt sich bei einem Patienten durch Anamnese, Hauttest und In-vitro-Testmethoden eine Allergie gegenüber Hymenoptereingift nachweisen, bestehen unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten:

1.3.1. Einhaltung von Verhaltensregeln zur Vermeidung neuer Stichereignisse

Die Empfehlungen beinhalten allgemeine Maßnahmen und Verhaltensregeln, die dem Patienten aufzeigen, welche Situationen vermieden werden sollten. So werden vor allem in den Sommermonaten der Verzehr von Süßspeisen, Eis und Getränken im Freien oder das Trinken aus Getränkedosen oder nicht abgedeckten Getränkegläsern im Freien als potentielle Gefahrenquellen für das Auftreten von Stichereignissen genannt. Es sollte in keinem Fall hektisch auf Insekten reagiert werden, sofern sich diese dem Patienten nähern (Przybilla et al., 2011). Am besten erfolgt die Patienteninformation in einem ausführlichen Gespräch und die anschließende Aushändigung eines Merkblattes (Rueff, 2000, Przybilla et al., 2011).

1.3.2. Symptomatische Therapie

Sensibilisierte Patienten sollten im Besitz eines Notfallsets oder einer so genannten Schockapotheke sein, welche im Falle eines Stichereignisses eingesetzt werden kann. Das Notfallset enthält Medikamente, die eine anaphylaktische Reaktion verhindern bzw. abmildern können. In der Regel sind dies ein schnell wirksames H1-blockierendes

Antihistaminikum zur oralen Einnahme, ein Glucocorticoid zur oralen Einnahme (bei Kindern auch als Suppositorium) und ein Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären Injektion (Rueff, 2000, Przybilla et al., 2011). Patienten mit Asthma oder anamnestisch stattgehabter schwerer Bronchialobstruktion bei früherer Anaphylaxie sollten zusätzlich ein rasch wirkendes β 2-Sympathomimetikum zur Inhalation anwenden (Przybilla et al., 2011).

Im Falle schwerster anaphylaktischer Reaktionen konnte gezeigt werden, dass das Zeitintervall zwischen dem Insektenstich und einer fatalen Anaphylaxie mit Kreislauf- oder Atemstillstand im Median 15 Minuten betrug (Pumphrey, 2000). Aus diesem Grund sollte jeder Patient initial über die korrekte Anwendung der Medikamente geschult werden und für die akute Situation ein Merkblatt erhalten um unverzüglich alle notwendigen Maßnahmen einleiten zu können.

Stellt sich ein Patient unmittelbar nach einem Stichereignis mit einer anaphylaktischen Stichreaktion in einer Klinik vor, so sollten neben einer, wenn nicht bereits erfolgten, medikamentösen Akuttherapie, umgehend eine Messung der Vitalparameter und eine Pulsoxymetrie erfolgen. Mögliche cutane Manifestationen der Reaktion sollten stets dokumentiert werden. Biphasische Verläufe systemischer Stichreaktionen sind in der Literatur beschrieben worden. Patienten mit systemischer Reaktion sollten daher stets, je nach Schwere der aufgetretenen Reaktion, für mindestens 4 und bis zu 24 Stunden stationär überwacht werden (Golden, 2007, Ring, 2007a, Helbling et al., 2011).

1.3.3. Kausale Therapie mittels spezifischer Immuntherapie

Im Jahr 1911 beschrieb der Engländer Leonard Noon erstmalig einen erfolgreichen Versuch einer spezifischen Immuntherapie (nachfolgend SIT) bei Patienten mit Gräserpollenallergie in der Fachzeitschrift *The Lancet*. Einige Zeit später konnten die deutschen Wissenschaftler Prausnitz und Küster mittels Hauttests nachweisen, dass bestimmte Serumfaktoren eine entscheidende Rolle für die Entstehung allergischer Reaktionen spielen müssen, bevor in den darauffolgenden Jahrzehnten schließlich genauere Erkenntnisse über die Zusammenhänge von Antigenen, Antikörpern und den unterschiedlichen weiteren Zellen des Immunsystems gewonnen werden konnten (Valenta et al., 2011). Vor ca. 30 Jahren wurden die ersten spezifischen Immuntherapien bei Insektengiftallergie durchgeführt (Hunt et al., 1978) und konnten im Laufe der Jahre aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse immer weiter optimiert werden.

Bei vielen IgE-vermittelten Allergien besteht die Möglichkeit zur SIT. Sowohl Allergien gegen Pollen, Hausstaubmilben und Tierhaare als auch Insektengiftallergien lassen sich mittels SIT erfolgreich behandeln (Wedi, 2007). Je nach Allergie stehen unterschiedliche Allergene zur Durchführung der SIT zur Verfügung: native Allergene, chemisch modifizierte Extrakte (Allergoide) sowie Präparate mit Depotwirkung durch Adsorption der Proteine z.B. an Aluminiumhydroxid oder Kalziumphosphat (Wedi und Kapp, 2004).

Die einzige Möglichkeit der kausalen Therapie bei Hymenoptereingiftallergie stellt derzeit die SIT mit Hymenoptereingift dar. Die Therapie induziert eine verminderte allergische Reaktionsbereitschaft eines Organismus auf ein bestimmtes Allergen (Wedi und Kapp, 2004). Im Falle der Hymenoptereingiftallergie wird eine SIT mit wiederholten Injektionen von Hymenoptereingiftextrakten in definierten, steigenden Konzentrationen durchgeführt und so die immunologische Sensibilisierung des Organismus moduliert. Die SIT gegen Hymenopterenvenom (*venom*, englisch für Gift) wird auch als Venom Immuntherapie (nachfolgend VIT) bezeichnet.

1.3.3.1. Mechanismus

Immunologische Studien, die sich mit der Veränderung immunologischer Parameter im Blut von Patienten, bei denen eine SIT durchgeführt wurde, beschäftigten, geben Hinweis auf eine Modulation der Stimulation unterschiedlicher Zytokine als Grundlage der SIT. Man geht davon aus, dass es unter einer SIT zu einer fundamentalen Hemmung Typ2-T-Helferzellen-artiger allergenspezifischer Zellen kommt, welche sekundär zu einer Hemmung der allergenspezifischen IgE-Produktion führt (Dugas-Breit et al.). Vor allem eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Typ1-T-Helferzellen (Th1) und Typ2-T-Helferzellen (Th2) in Richtung der Th1 scheint die allergische Immunantwort entscheidend zu modulieren. Regulatorische Interleukin-10-produzierende Typ1-T-Lymphozyten führen außerdem zu einer Beeinflussung der Immunglobulinproduktion, wobei es zu einer Verschiebung der Produktion von IgE hin zu IgG, und speziell zu einer gesteigerten IgG4-Produktion, kommt (Wedi und Kapp, 2004, Bellinghausen et al., 2006).

Neue Erkenntnisse über biochemische Kaskaden basophiler Zellen, welche bei Allergenkontakt unterschiedliche Mediatoren anaphylaktischer Reaktionen ausschütten,

spielen eine zunehmende Rolle für die modernen Therapieansätze der SIT. Trotz der Vielzahl neuer Erkenntnisse sind die genauen Mechanismen der SIT noch nicht vollständig geklärt und Inhalt gegenwärtiger Forschung.

1.3.3.2. Indikation und Kontraindikation

Die Indikation zur VIT stellt sich bei jedem Patienten mit einer anamnestisch stattgehabten systemischen Stichreaktion und dem Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung auf das reaktionsauslösende Insektengift (Rueff, 2000). Besonders vorausgegangene schwerste Reaktionen auf einen Hymenopterenstich oder eine Stichanaphylaxie mit respiratorischen oder kardiovaskulären Symptomen sollten eine obligate Indikation zur Durchführung einer VIT darstellen (Rueff, 2000, Przybilla et al., 2011). Auch psychologische Faktoren, welche sich aus gesteigerten Ängsten des Patienten vor erneuten, potentiell lebensbedrohlichen Stichereignissen entwickeln und hierdurch eine Herabsetzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirken, können eine Indikation zur Durchführung einer VIT darstellen (Bonifazi et al., 2005). Die Einhaltung eines bestimmten zeitlichen Intervalls zwischen Diagnostik und Beginn einer VIT ist nicht erforderlich (Wedi, 2007).

Die spezifische Immuntherapie im Kindesalter, welche annähernd denselben Kriterien unterliegt, wie der im Erwachsenenalter, wird als risikoarm und gut wirksam angesehen. Kinder scheinen besonders von den immunmodulatorischen Effekten der SIT zu profitieren. Allein bei Kindern mit rein cutanen Symptomen einer systemischen Anaphylaxie kann nach derzeitiger Studienlage auf eine VIT verzichtet werden (Przybilla et al., 2011). Wenn auch eine Altersgrenze nicht generell festzulegen ist, so stellt sich die Indikation zu einer subcutanen SIT, wie der VIT, aufgrund psychologischer Gründe eher für Kinder ab dem Schulalter (Wedi und Kapp, 2004, Rueff und Przybilla, 2008).

Ein hohes Patientenalter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen stellen relative Kontraindikationen dar und erfordern eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung (Rueff, 2000, Wedi, 2007). Andererseits stellen ebendiese Faktoren selbst ein Risiko für besonders schwere Reaktionen dar, so dass die Therapieindikation gerade in diesen Fällen zum Teil dringender als z.B. bei der Pollenallergie zu stellen ist. Vorbereitend auf die VIT sollte nach internistischer Rücksprache und sorgfältiger Abwägung das

vorübergehende oder gänzliche Absetzen von Betablockern (auch in Ophthalmica) sowie ACE-Hemmern erwogen werden: Es ist bekannt, dass die Einnahme von Betablockern das Risiko systemischer und schwerer Reaktionen erhöht und durch die Betablockerrezeptorblockade das Ansprechen auf Adrenalin vermindert (Kleine-Tebbe et al., 2001, Wedi, 2007). Die Mitte der 1990er Jahre durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ausgesprochene Kontraindikation für die Einnahme von ACE-Hemmern bei SIT mit Insektengift ist umstritten, da diese sich lediglich auf Fallberichte bezieht (Wedi und Kapp, 2004, Wedi, 2007, Muller, 2008). Da ACE-Hemmer jedoch fast immer durch andere Medikamente ersetzt werden können, gilt die Empfehlung sie eine Woche vor Beginn einer VIT abzusetzen (Przybilla et al., 2011). Weitere Kontraindikationen für eine VIT stellen ein trotz adäquater Pharmakotherapie instabiles Asthma (FEV1 <70%), eine Hyperthyreose mit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe, schwere immunologische Erkrankungen und Malignome sowie eine schlechte *Compliance* des Patienten dar (Wedi und Kapp, 2004).

Der alleinige Nachweis einer Sensibilisierung durch ein positives Ergebnis im Intracutantest oder in In-vitro-Untersuchungen ohne bisherige systemische Stichreaktion stellen keine Indikation zu einer SIT dar (Ring, 2007b, Przybilla et al., 2011). Umgekehrt besteht auch bei Patienten mit systemischer Stichreaktion in der Anamnese aber fehlendem Hinweis auf eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegenüber Hymenopterengift, keine Indikation zur Hyposensibilisierung, da hier differentialdiagnostisch nicht-IgE-vermittelte immunologische, pseudoallergische und psychovegetative Ursachen in Betracht gezogen werden müssen (Przybilla, 2004b).

1.3.3.3. Therapieschemata

Es existieren unterschiedliche Therapieschemata, so genannte Protokolle, für die Durchführung der VIT. Die unterschiedlichen Protokolle haben gemeinsam, dass stets mit einer hohen Verdünnung von Hymenopterengift begonnen, die Giftmenge in der *Rush-* oder Initialphase langsam gesteigert und schließlich eine definierte Hymenopterengift-Konzentration als Erhaltungsdosis erreicht wird, welche der Giftdosis mehrerer Stiche entspricht. Die Unterschiede der einzelnen Protokolle liegen im Wesentlichen in der Dauer bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis (Wedi, 2007), der Anzahl an Injektionen, den Steigerungsschritten und der kumulativen Insektengiftosis (Wedi und Kapp, 2004). Von einem Wechsel des bei einem Patienten initial

angewandten Therapieschemas innerhalb der VIT wird grundsätzlich abgeraten (Wedi, 2007). Die allgemein übliche Erhaltungsdosis liegt bei 100µg Wespengift bzw. Bienengift und wird nach Erreichen über einen Zeitraum von 3-5 Jahren in regelmäßigen Abständen von ca. 4 Wochen wiederholt appliziert (Erhaltungsphase) (Rueff, 2000). In besonderen Fällen hat es sich bewährt, die Erhaltungsdosis auf 200µg zu erhöhen.

Eine Übersicht über die gängigen Therapieschemata zeigt Tabelle 4 (Rueff et al., 2000). Für das aufgeführte Ultra-*Rush*-Schema kann bei guter Verträglichkeit an Tag 1 auch ein Zeitintervall von 30 Minuten für die einzelnen Dosissteigerungen gewählt werden (Herstellerangabe ALK Abelló).

Tabelle 4: Übersicht der gängigen Therapieschemata zur Venom Immuntherapie

Zeitraum	Injizierte Hymenoptereingiftosis in µg
----------	--

Initialphase

Tag	Stunde	Ultra-Rush-Schema	Rush-Schema	konventionell-ambulant Schema	Hamburger Schema
1	0	0,01	0,02	0,01	0,001
	0,5			0,1	0,01
	1	0,1			
	2	1	0,04		
	3	10			
	4	20			
	5	40	0,08		
2	6	80	0,2		
	0	100	0,4		0,1
	2		0,8		0,4
	4	100	2		0,7
3	6		4		
	0		8		1
	2		10		4
	4		20		7
4	6		30		
	0		40		10
	2		50		40
	4		60		70

	6		70		
5	0		80		100
	2		90		
	4		100		
8	0	100		1	
	1			2	
	2				

Erhaltungsphase

Tag	Stunde	Ultra-Rush-Schema	Rush-Schema	konventionell-ambulant Schema	Hamburger Schema
15	0		100	4	100
	1			8	
22	0	100	100	10	100
	1			20	
29				40	
36			100	40	100
43		100		80	
50			100	100	100
57				100	
71		100	100	100	100
85				100	
92			100		100
99		100			
106				100	

1.3.3.4. Durchführung

Die Durchführung der VIT basiert auf streng subcutanen Injektionen verdünnter Hymenopterengiftextrakte des allergieauslösenden Insekts in steigender Konzentration. In der Regel wird als Injektionsstelle die Oberarmrückseite, eine Handbreit oberhalb des Olecranon, gewählt (Wedi, 2007).

Bei *Rush*-Protokollen wird die Erhaltungsdosis binnen 5-7 Tagen erreicht, bei *Ultra-Rush*-Protokollen in 1-4 Tagen (Wedi, 2007). Außer beim "konventionell ambulanten Schema" erfolgt die Einleitung unter stationären Bedingungen, da durch die rasche Steigerung der Giftkonzentration die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen bei bis zu 40% liegt (Przybilla, 2004b). Aus diesem Grund sollte stets eine Überwachung durch medizinisches Personal und eine schnelle ärztliche Intervention für den Notfall gewährleistet sein.

1.3.3.5. Injektionsgifte

Zur Herstellung der für die VIT angewendeten Insektengiftpräparate ist es notwendig natürliches Insektengift von Bienen und Wespen zu gewinnen, da rekombinant hergestellte Allergene bisher allein zur Diagnostik zur Verfügung stehen (Phadia, Uppsala, Schweden).

Für standardisiert aufbereitete, natürliche Insektengiftpräparate (z. B. von ALK Abelló, Wedel, Deutschland) werden Bienen (*Apis mellifera*) auf ein Metallgitter unter dem sich eine Polyethylenfolie befindet gelockt, mit elektrischem Strom zum Stechen angeregt und das abgesonderte Gift in speziellen Vorrichtungen gesammelt. Anschließend können die Bienen wieder wegfliegen. Die Gewinnung von Wespengift ist deutlich aufwendiger, da hierfür ganze Wespenester (*Vespula germanica*, *V. squamosa*, *V. vulgaris*, *V. maculifrons*, *V. pensylvanica* und *V. flavopilosa*) abgetötet und die Giftsäcke der Tiere manuell präpariert werden müssen. Das jeweils gewonnene Gift wird anschließend gereinigt, indem durch Dialyse und/ oder Ultrafiltration niedermolekulare Substanzen vom Gesamtallergenextrakt abgetrennt werden und die Allergene anschließend eine Größe von 10-100 kDa aufweisen. Anschließend wird der Allergenextrakt mit Hilfe einer gekreuzten Immunelektrophorese (CIE) analysiert. Diese Analyse dient dem Vergleich mit einem Referenzextrakt. Stimmen die Zusammensetzung des neuen Extraktes und die des Referenzextraktes nicht miteinander

überein, so muss der neu gewonnene Extrakt verworfen werden. Stimmen die Zusammensetzungen überein, so folgt der nächste Schritt im Aufarbeitungsprozess: Es wird mittels gekreuzter Radioimmunelektrophorese (CRIE) eine Bestimmung des Allergenmusters und des Majorallergengehaltes durchgeführt. Als Majorallergene werden diejenigen Allergene bezeichnet, gegen die mindestens 50% eines definierten Patientenpools IgE-Antikörper gebildet haben und gegen die bei mindestens 25% der Patienten eine starke IgE-Bindung im CRIE vorliegt. Im letzten Schritt des Herstellungsprozesses der Insektengiftpräparate wird zur Standardisierung der Gifte eine in vivo und in vitro Bestimmung der biologischen Gesamtaktivität vorgenommen. Diese erfolgt in vivo mit dem quantitativen Pricktest. Bei diesem Verfahren werden allergische Patienten mit fünf Verdünnungsstufen des entsprechenden Allergenextraktes und der Histaminkontrolllösung mittels Pricktest getestet. Es erfolgt anschließend eine Vermessung der Quaddelfläche und Errechnung der Durchschnittsquaddelgröße, welche sich proportional zueinander verhalten. So kann die biologische Gesamtaktivität in HEP-Einheiten (Histamin-Equivalent im Pricktest) bestimmt werden. Die in vitro Bestimmung der Gesamtaktivität der Gifte erfolgt durch RAST-Inhibition oder entsprechende nicht-radioaktive Verfahren. Mithilfe radioaktiv markierter Anti-IgE-Antikörper und Auswertung mittels eines Gammazählers lässt sich über die Menge des IgE die Aktivität des Allergenextraktes bestimmen. Durch die beschriebenen Prozesse kann, im Gegensatz zu den früher verwendeten Ganzkörperextrakten von Insekten, über eine Standardisierung von Zusammensetzung, Majorallergengehalt und biologischer Gesamtaktivität eine Chargengleichheit erreicht werden (Abelló, 2011).

Seit Anfang der 1990er Jahre sind für die SIT bei Hymenoptereingiftallergie neben wässrigen Präparaten auch Depotpräparate, bei denen die Allergene an Aluminiumhydroxid adsorbiert wurden, erhältlich. Depotzubereitungen werden sowohl in Bezug auf das lokale als auch systemische Nebenwirkungsprofil als günstig beurteilt. Wässrige Präparate sind bei aktueller oder unmittelbar bevorstehender Insektenflugsaison und dem Wunsch nach einem raschen Wirkungseintritt für die Initialtherapie den Depotpräparaten vorzuziehen. Für die Erhaltungstherapie können anschließend Depotpräparate verwendet werden (Wedi und Kapp, 2004).

1.3.3.6. Nebenwirkungen

Im Rahmen der VIT kann es direkt im Anschluss an die Injektion, seltener auch Stunden nach der Injektion, zu einer verstärkten lokalen oder einer systemischen Reaktion kommen. Ebenso wie die Stichreaktionen lassen sich die Nebenwirkungen auf Injektionsgifte nach der Klassifizierung von RING UND MEBMER einteilen (siehe Abschnitt 1.1.2.). Stärkere örtliche Reaktionen treten während der Initialphase bei den meisten Patienten auf und nehmen im Laufe der Behandlung meist kontinuierlich ab (Rueff, 2000). Unspezifische subjektive Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Müdigkeit sind häufig, systemische anaphylaktische Nebenwirkungen treten laut Literatur während der Steigerungsphase bei 20% bis 40% der Behandelten auf, sie sind meist nur milde ausgeprägt (Juckreiz, Flush, Urticaria) und benötigen in der Regel keine Therapie. Schwere systemische Reaktionen (Quincke-Ödem, Dyspnoe, Bewusstlosigkeit) treten sehr selten auf (Przybilla, 2004b). Das Paul-Ehrlich-Institut berechnete das Risiko schwerer, lebensbedrohlicher Reaktionen bei der spezifischen Immuntherapie, je nach Aufarbeitung des angewendeten Extrakts bzw. Präparates auf zwischen 0,008- 0,01%. Risiken und Folgen solcher schwerer Nebenwirkungen können durch eine korrekte Indikationsstellung, geschultes Personal und die Sicherung rascher Notfallmaßnahmen effizient reduziert werden (Wedi und Kapp, 2004).

1.3.3.7. Definition des Therapieerfolgs

Man spricht von einem Therapieerfolg, sobald ein Stich des vormals allergieauslösenden Insekts infolge einer VIT ohne Ausbildung einer systemischen Reaktion toleriert wird.

1.3.3.8. Überprüfung des Therapieerfolgs

Eine Erfassung des Therapieerfolgs setzt voraus, dass sich die Patienten nach abgeschlossener Hyposensibilisierung wieder in einer allergologischen Klinik oder Praxis vorstellen. An den meisten Kliniken werden nach Abschluss der VIT ein erneuter Intracutantest und eine erneute RAST-Untersuchung vorgenommen und mit den vor der Therapie erhobenen Ergebnissen verglichen. Eine definitive Aussage über den Therapieerfolg lässt sich derzeit nur durch einen erneuten Stich durch das vormals allergieauslösende Insekt machen. Man unterscheidet hierbei den so genannten

Feldstich, einen unter normalen Umständen zu einem beliebigen Zeitpunkt zufällig stattfindenden Stich und den direkten Stichprovokationstest, welcher von einigen Kliniken zur Kontrolle des Therapieerfolgs nach Therapieabschluss angeboten wird. Bei dem Stichprovokationstest wird ein Patient unter medizinischer Überwachung mit einem lebenden Insekt zusammengebracht und das Tier so lange gereizt, bis es den Patienten sticht.

2. Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit stellt eine Auswertung der in der Zeit von Januar 1980 bis Januar 2006 in der allergologischen Abteilung der Klinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (nachfolgend UKE) abgeschlossenen Hyposensibilisierungen bei Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie dar.

2.1. Durchführung der VIT am UKE

2.1.1. Ambulante Voruntersuchung

Initial erhielt jeder Patient einen ambulanten Untersuchungstermin, an dem eine ausführliche allergologische und allgemeinmedizinische Anamnese erhoben wurde. Angaben zu Alter und Geschlecht des Patienten, allgemeiner Anamnese, Einnahme von Medikamenten und dem Vorliegen von Allergien, Asthma oder einer atopischen Diathese wurden in die Patientenakte aufgenommen. Es wurde anamnestisch erfasst, nach dem Stichereignis welchen Insekts eine systemische Reaktion stattgefunden hat. Neben der Lokalisation des Stiches wurden alle aufgetretenen Symptome abgefragt und dokumentiert. Die stärkste stattgefundene systemische Reaktion auf einen Stich wurde nach der Einteilung nach RING UND MEBMER klassifiziert und hiernach der Allergiegrad festgelegt. Es erfolgte eine Dokumentation aller erhobenen Angaben in der Patientenakte bzw. einem speziellen Formular, dem „Fragebogen Insektengiftallergie“, welches seit Ende der 1980er Jahre im UKE zur standardisierten Anamneseerhebung bei Insektengiftallergie Verwendung findet (Abbildung 3).



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und Venerologie
Funktionseinheit
– Allergie und Umwelt –

Martinstraße 52
D-20246 Hamburg
Tel.: 040-7410-536 39/7410-536 23
Fax: 040-7410-564 92

FRAGEBOGEN ZUR INSEKTENGIFTALLERGIE

Name: _____ Datum: _____
Vorname: _____ weibl. männl.
Geb.-Datum: _____ Testarzt: _____

Hypererge Lokalreaktion bei früheren Stichen
Haben Sie selbst oder jemand in der näheren Umgebung mit Bienen oder Wespen hobbymäßig zu tun?

Betrifft Allgemeinreaktion nach Insektenstichen:

	1. Stich	2. Stich	3. Stich	Symptomatik	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Datum des Stiches (Monat / Jahr)				Juckreiz palmar/plantar			
				Juckreiz genital			
				Juckreiz am ganzen Körper			
				Hitzegefühl			
Stechendes Insekt:				Hautausschlag am ganzen Körper			
Biene				Gesichtsschwellung			
Wespe				Rhinitis			
sonstiges				Konjunktivitis			
nicht sicher				Kloß-/Engegefühl im Hals			
Lokalisation des Stiches				Hustenreiz			
				Atemnot			
				Übelkeit			
				Erbrechen			
				Durchfall			
				Schwindel			
				Kreislaufstörung			
				Kopfschmerzen			
				Bewusstlosigkeit (Dauer?)			
				Verstärkte Lokalreaktion in cm			
				Sonstiges			

Sofortbehandlung/Medikation:		selbst	Arzt	Krankenhaus
		1. Stich		

Leiden Sie oder jemand aus Ihrer Familie an einer der folgenden Erkrankungen:

Sie: Heuschnupfen: Asthma:* atop. Ekzem: andere Allergien:

Familie: Heuschnupfen: Asthma:* atop. Ekzem: andere Allergien:

Nennen Sie Erkrankungen, die bei Ihnen festgestellt worden sind (Schilddrüse, Diab. mell., Hypotonie, Hypertonie etc.)

Nehmen Sie Medikamente ein? _____

Auswertige Befunde: _____

46569

Abbildung 3: Fragebogen Insektengiftallergie

2.1.2. Intracutantest

Entsprechend der standardmäßig an der Hautklinik des UKE durchgeführten Diagnostik bei Hymenopterengiftallergie wurde bei jedem Patienten zunächst ein Intracutantest durchgeführt. Die Testung erfolgte am oberen Rücken. Zunächst wurde der Testbereich markiert, in dem anschließend mit einer 27gauge Kanüle eine Menge von jeweils ca. 0,02ml unterschiedlicher Giftverdünnungen intracutan injiziert wurde. Es wurde mit einer Verdünnung von 0,0001µg/ml begonnen und die Konzentration schrittweise bis auf maximal 0,1µg/ml erhöht, sofern nicht vorher schon eine zweifach positive Reaktion auftrat. Wenn die getestete Person bereits auf die niedrigste Verdünnung von 0,0001µg/ml eine Reaktion zeigte wurde weiter verdünnt bis auf eine Verdünnung von 1: 1 Million (0,000001µg/ml). Eine Positivkontrolle mit Histamindihydrochlorid 0,1%ig sowie eine Negativkontrolle mit NaCl 0,9%ig wurden ebenfalls i.c. injiziert. Nach 20 Minuten erfolgte eine Ablesung der Reaktion. Hierfür wurde ein transparentes Lineal auf jedes einzelne Injektionsfeld aufgelegt und der Durchmesser der im Falle einer positiven Reaktion entstandenen Quaddel ausgemessen. So konnte die individuelle Reaktionsschwelle eines Patienten ermittelt werden. Die Bewertung der Reaktion erfolgte gemäß der Leitlinie für Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen (siehe Tabelle 2).



INSEKTENGIFTALLERGIE: TEST

Name: _____ Datum: _____
 Vorname: _____ (weiblich , männlich) Weitere Testung: _____
 Geb.-Datum: _____ Testarzt: _____
 Diagnose: _____ Station / Poliklinik: _____

Anamnestischer Schweregrad der anaphylaktischen / anaphylaktoiden Reaktion

- Grad I (z.B. Juckreiz, Urticaria, Flush)
- Grad II (z.B. Nausea, Dyspnoe, Tachykardie, Hypotension)
- Grad III (z.B. Erbrechen, Defäkation, Bronchospasmus, Zyanose, Schock)
- Grad IV (z.B. Atemstillstand, Kreislaufstillstand)

	Biene		Wespe			Prick	
	Ablesung nach 20 Min.		Ablesung nach 20 Min.			Ablesung nach 20 Min.	24 Std.
					Gräserpollen		
					D. pter.		
					Katzenepithielen		
i.C. 0,0001 µg/ml							
0,001 µg/ml							
0,01 µg/ml					Sonstige:		
0,1 µg/ml					Histamin (0,1%/0,01%)		
					NaCl (0,9%)		

4966

Testarzt _____
(Unterschrift und Stempel)

Abbildung 4: Testbogen Insektengiftallergie

In der vorliegenden Arbeit erfolgte zur Auswertung der Ergebnisse eine Klassifizierung der einzelnen Reaktionen: „Reaktion 0“ wurde denjenigen Patienten zugeschrieben, welche auf eine Verdünnung von 0,1µg/ml keine Hautreaktion mehr zeigten. Bei denjenigen Patienten, bei denen sich selbst bei einer Verdünnung von 0,000001µg/ml

noch eine positive Hautreaktion nachweisen ließ, lag die höchste Empfindlichkeit vor. Diese Reaktion wurde als „Reaktion 6“ klassifiziert.

Übersicht über die Einteilung der Hautreaktionen/ i.c. Stufen

„Reaktion 0“ fehlende Hautreaktion auf die Verdünnung 0,1µg/ml.

„Reaktion 1“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 0,1µg/ml.

„Reaktion 2“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 0,01µg/ml.

„Reaktion 3“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 0,001µg/ml.

„Reaktion 4“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 0,0001µg/ml.

„Reaktion 5“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 0,00001µg/ml.

„Reaktion 6“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 0,000001µg/ml.

Alle erhobenen Befunde wurden im Formular „Insektengiftallergie: Test“ (Abbildung 4) dokumentiert.

2.1.3. In-vitro-Test: RAST-Klasse

Es erfolgte eine Blutentnahme für die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper im Serum mittels RAST (Phadia, Uppsala, Schweden). Die quantitative Messung erlaubte eine Bestimmung der RAST-Klasse.

2.1.4. Indikationsstellung

Die Indikation zur Hyposensibilisierung stellte sich bei jedem Patienten mit einer anamnestisch stattgehabten systemischen Stichreaktion und dem Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung auf das reaktionsauslösende Insektengift. Unter Berücksichtigung der unter Punkt 1.3.3.2. aufgeführten Kriterien wurde dem Patienten mitgeteilt, ob eine Indikation zur VIT vorliegt. In einem Aufklärungsgespräch wurden mit dem Patienten der Therapieablauf, mögliche Nebenwirkungen, Erfolgsaussichten, Alternativen zur VIT sowie das Unterlassungsrisiko und spezielle Verhaltensinstruktionen besprochen. Es folgte eine schriftliche Einverständniserklärung, welche von Arzt und Patient unterschrieben wurde.

2.1.5. Therapieschemata

In den letzten Jahrzehnten haben am UKE vor allem das „*Rush*-Schema“ und das „Hamburger Schema“ Verwendung gefunden (siehe Tabelle 4).

2.1.6. Injektionsgifte

Im Laufe der letzten Jahrzehnte sind auf dem Gebiet der VIT stets neue pharmakologische Produkte entwickelt und zugelassen worden. Bei den zwischen 1980 und 2006 am UKE zur VIT bei Hymenopterenengiftallergie verwendeten Injektionsgiften handelte es sich um Produkte der Firma ALK Abelló (Wedel, Deutschland). Eine Übersicht über die verwendeten Insektengiftpräparate und das jeweilige Zulassungsdatum findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Übersicht einiger Präparate zur Hyposensibilisierung

Präparatname	Stärke	Zulassungsdatum
Reless Wespe® bzw. Reless Biene®	Initialtherapie	07.01.1979
Reless Wespe® bzw. Reless Biene®	Erhaltungstherapie	02.10.1989
Reless Wespe® bzw. Reless Biene®	Klinikpackung 1100µg	18.01.1985
Reless Wespe® bzw. Reless Biene®	HandyPack	14.10.1982
ALK-lyophilisiert SQ Therapie Wespe®/ ALK-lyophilisiert SQ Therapie Biene®	100-100.000 SQ-E/ml	13.10.1982
ALK-depot SQ Wespe®/ ALK-depot SQ Biene®	100-100.000 SQ-E/ml	10.02.1992

Quelle: ALK Abelló

2.1.7. Durchführung der VIT

Zur Einleitung blieben die Patienten je nach angewendetem Injektionsschema einige Tage stationär in der Klinik für Dermatologie und Allergologie. Die meisten Patienten, die in die vorliegende Arbeit mit eingingen, erhielten Injektionen nach dem „Hamburger Schema“ oder nach dem „Rush-Schema“, welche jeweils einen 5-tägigen stationären Aufenthalt zur Initialtherapie vorsehen. Je nach Ausprägung der Nebenwirkungen während der Steigerungsphase musste im Individualfall eine weniger rasche Erhöhung der applizierten Giftkonzentration gewählt oder um eine Stufe rückverdünnt werden. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis von 100µg blieb der Patient in der Regel noch eine weitere Nacht zur Überwachung stationär und konnte bei Beschwerdefreiheit am Folgetag entlassen werden. Es folgten ambulante Injektionen in Höhe der

Erhaltungsdosis im Abstand von zunächst einer, später zwei und schließlich 4-6 Wochen. Die empfohlene Gesamttherapiedauer lag bei 3-5 Jahren.

2.1.8. Nebenwirkungen

Während der Hyposensibilisierung wurde zu allen Injektionszeitpunkten die Ausprägung eventuell aufgetretener Nebenwirkungen, sowohl in der Initialphase als auch in der Erhaltungsphase, erfasst und dokumentiert. Die jeweils stärkste aufgetretene Nebenwirkung beider Phasen wurde für die statistische Auswertung in der vorliegenden Arbeit zusammengefasst. Desweiteren wurde die Klassifikation der Nebenwirkungen etwas modifiziert, um differenziertere Aussagen zu der Schwere der Nebenwirkungen machen zu können. Speziell die übersteigerte Lokalreaktion konnte so erfasst werden, obwohl sie im eigentlichen Sinne noch keine systemische Reaktion darstellt. Tabelle 6 zeigt die Einteilung der Schweregrade von Nebenwirkungen.

Tabelle 6: Einteilung der Schweregrade von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen Grad 0	Nebenwirkungen Grad 1	Nebenwirkungen Grad 2	Nebenwirkungen Grad 3	Nebenwirkungen Grad 4
Keine Nebenwirkung bzw. leichte Lokalreaktion mit Rötung, Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle (< 10cm Ø)	Verstärkte Lokalreaktion mit Rötung, Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle (> 10cm Ø) mit teilweise Persistenz >24Std. und/oder unspezifische subjektive Symptome wie Kopfschmerzen und Müdigkeit	Milde systemische Reaktion mit Parästhesien, Flush, Urtikaria	Mittelgradige systemische Reaktion mit Übelkeit, Unwohlsein, Schwindel, Tachykardie	Schwere systemische Nebenwirkungen wie Quincke-Ödem, schwere Dyspnoe, Bewusstlosigkeit, Asystolie

2.1.9. Stiche während der Therapie

Zum Teil kam es bei Patienten während der Hyposensibilisierung zu einem oder mehreren erneuten Feldstichen. Bei jeder ambulanten Wiedervorstellung zur nächsten Injektion wurde daher nach zwischenzeitlich aufgetretenen Stichereignissen und einer gegebenenfalls aufgetretenen Stichreaktion gefragt. Die Beurteilung der Reaktion erfolgte gemäß Einteilung nach RING UND MEBMER. Alle Angaben zu während der Therapie aufgetretenen Stichereignissen und Stichreaktionen wurden dokumentiert und gingen in die Auswertungen dieser Arbeit mit ein.

2.1.10. Abschlussuntersuchung

Zum Abschluss der Therapie erfolgten bei jedem Patienten eine erneute Bestimmung der Hautreagibilität im Intracutantest und eine RAST-Untersuchung. Die Ergebnisse der Abschlussuntersuchung wurden jeweils in das Formular zur Testung der Insektengiftallergie eingetragen. Allen Patienten wurde nach Abschluss der Therapie empfohlen, weiterhin ein Notfallset bei sich zu tragen, um im Falle eines erneuten Stichereignisses mit systemischer Reaktion rasch und gezielt medikamentös intervenieren zu können. Alle Patienten, die sich einer VIT unterzogen hatten, wurden im Anschluss daran dazu aufgefordert, sich zukünftig mindestens einmal jährlich zu einer Verlaufskontrolle in der allergologischen Ambulanz wiedervorzustellen um über eventuell stattgefundene Stichereignisse und aufgetretene Reaktionen berichten zu können.

2.1.11. Jährliche Verlaufskontrollen

Bei den empfohlenen jährlichen Verlaufskontrollen wurde neben einer erneuten Durchführung eines Intracutantests eine spezifische Befragung des Patienten vorgenommen: Sind Sie momentan gesund? Hat sich an Ihrer Allgemeinmedikation etwas geändert? Sind Sie in der Zwischenzeit wieder von dem auslösenden Insekt gestochen worden und ist eine systemische Reaktion aufgetreten? Ist Ihr Notfallset vollständig und alle Bestandteile noch haltbar? Die Ergebnisse der Testung und der Befragung wurden in das Formular zur Testung der Insektengiftallergie (Abbildung 4) aufgenommen.

2.2. Auswertung der Patientenakten

Die Allergieabteilung der Hautklinik des UKE führt ein eigenes Aktenarchiv für die Patienten mit Hymenopteregiftallergie. Insgesamt standen rund 2000 Akten zur Sichtung zur Verfügung. Knapp die Hälfte der Patientenakten konnte nicht mit in die Auswertung einbezogen werden, da sich die Patienten nur einmalig vorgestellt hatten, ihre Daten unvollständig waren oder die Patienten lediglich die Initialphase am UKE hatten durchführen lassen, um die weitere Therapie ambulant an einer anderen Stelle fortzuführen. In diesen Fällen konnte der Therapieverlauf nicht weiter verfolgt und auch keine Abschlussuntersuchung durchgeführt werden. Ausschließlich diejenigen Patientenakten, die vollständige Informationen zu den Allergieparametern vor der Therapie, den Therapieverlauf und die Allergieparameter zum Therapieendpunkt aufwiesen, wurden in das Patientenkollektiv mit aufgenommen. Es verblieben 1020 Patientenakten welche retrospektiv ausgewertet wurden. Diese 1020 Patientenakten beinhalteten Aufzeichnungen über insgesamt 1033 durchgeführte VIT. Es lagen insgesamt Informationen über 896 abgeschlossene VIT bei Wespengiftallergie und 137 abgeschlossene VIT bei Bienengiftallergie vor. Bei 13 Patienten hatte eine Indikation sowohl zur VIT mit Wespengift als auch zu VIT mit Bienengift bestanden, so dass die Patienten beide Hyposensibilisierungen hatten durchführen lassen. Die Daten der einzelnen VIT dieser Patienten gingen in die Auswertungen der jeweiligen VIT mit ein.

2.2.1. Definition des Therapieerfolgs

Die jährlichen Vorlaufkontrollen in der allergologischen Abteilung haben einen sehr hohen Stellenwert. Im Falle eines stattgehabten Stichereignisses liefern Informationen über die aufgetretene Reaktion die sicherste Aussage über den Therapieerfolg.

Als Therapieerfolg wurden alle Verläufe gewertet, bei denen es nach abgeschlossener VIT zu einem erneuten Stichereignis ohne systemische Reaktion gekommen ist. Analog wurde das erneute Auftreten einer systemischen Stichreaktion als Therapieversagen gewertet. Als maximaler auszuwertender Beobachtungszeitraum nach Abschluss der Hyposensibilisierung wurden für die vorliegende Arbeit 10 Jahre festgelegt. So bot sich ein großes Zeitfenster zur Erfassung individueller Verläufe um eine Aussage über den Therapieerfolg möglichst vieler Patienten machen zu können.

2.2.3. Auswertung der erhobenen Daten

Der Hauptfokus der Auswertungen der vorliegenden Arbeit lag in der Gegenüberstellung der Gruppe erfolgreich immunisierter Patienten und der Gruppe der Therapieversager. Aus diesem Grund wurden für den primären Endpunkt dieser Studie, den Therapieerfolg, lediglich die Patienten eingeschlossen, die über ein erneutes Stichereignis nach VIT berichteten. In einigen dieser Fälle war es retrospektiv nicht möglich, genaue Informationen über das Verhalten des Patienten nach dem Stichereignis zu erheben, etwa darüber ob und welche Medikamente in welcher Dosierung eingenommen worden sind. Außerdem konnte im Falle einer Medikamenteneinnahme häufig keine genaue Angabe zum zeitlichen Abstand zum Stichereignis oder zu eventuell aufgetretenen Symptomen gemacht werden. Ausschlaggebend für die Bewertung des Therapieerfolgs war daher ausschließlich das Vorliegen oder Fehlen einer systemischen Reaktion vom Sofort-Typ auf ein Stichereignis.

Um differenziertere Aussagen über eine Assoziation des Alters zum Therapieerfolg machen zu können, wurde in beiden Gruppen ein Alters-*Cut-Off* beim jeweiligen Altersmedian der Gruppe (im Patientenkollektiv Wespe bei 45,357 Jahren, im Patientenkollektiv Biene bei 37,5 Jahren) untersucht, sowie als zweiter zu untersuchender Alters-*Cut-Off* in beiden Gruppen das 65. Lebensjahr gewählt. Für Subanalysen bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Therapiedauer und dem Therapieerfolg, wurde neben einem *Cut-Off* bei 36 Monaten, der empfohlenen Mindesttherapiedauer für eine VIT, für beide Gruppen ein weiterer *Cut-Off* bei 41 Monaten, dem Median der Therapiedauer des Patientenkollektivs Wespe, gewählt.

Einige Parameter der VIT Biene, die untersucht werden sollten, wiesen zu geringe Fallzahlen für gültige statistische Auswertungen auf. Folgende Parameter wurden daher für die Auswertung der VIT Biene zu Gruppen zusammengefasst um größere Fallzahlen für die statistischen Berechnungen zu generieren:

- Zusammenfassung der vier Allergiegrade in zwei Gruppen „Allergiegrade 1 und 2“ und „Allergiegrade 3 und 4“.

- Zusammenfassung der drei möglichen Veränderungen im Intracutantest („Zunahme“, „keine Veränderung“ und „Abnahme“) in zwei Gruppen „Zunahme oder keine Veränderung“ und „Abnahme“.
- Zusammenfassung der drei möglichen Veränderungen im RAST („Zunahme“, „keine Veränderung“ und „Abnahme“) in zwei Gruppen „Zunahme oder keine Veränderung“ und „Abnahme“.

2.2.4. Angewandte statistische Tests

Für die statistische Analyse wurde PASW Version 17.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet.

Die kategorialen Daten wurden mittels Kreuztabellen dargestellt und bestehende Assoziationen zwischen den einzelnen Variablen mithilfe des Exakten Tests nach FISHER berechnet. Für Kreuztabellen mit mehr als vier Feldern wurde der Chi-Quadrat-Test nach PEARSON angewandt.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie waren die Informationen nicht in jedem Datensatz vollständig. In diesen Fällen wurden die jeweils gültigen Prozente berechnet.

Eine binär logistische Regressionsanalyse, univariat und multivariat, wurde zur Feststellung der jeweiligen Abhängigkeit der prognostischen Parameter zueinander durchgeführt. Die multivariate Analyse beinhaltete neben dem Alters-*Cut-Off* und dem Geschlecht die in der univariaten Analyse als statistisch signifikant ermittelten Parameter.

Es wurden in allen Analysen jeweils die Odd's-Ratio und das 95%-ige Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und p-Werte $<0,05$ als statistisch relevant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv Wespe

Zwischen 1980 und 2006 unterzogen sich am UKE 896 Patienten einer VIT bei Wespengiftallergie (nachfolgend VIT Wespe).

3.1.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv, dessen Daten in die Gesamtauswertung der VIT Wespe mit eingingen, umfasste 896 Patienten, darunter 347 Männer (38,7%) und 549 Frauen (61,3%).

In der Altersverteilung zeigte sich ein Mittelwert von 43,51 Jahren und ein Median von 45,375 Jahren. Der jüngste Patient war bei Therapiebeginn 5,7 Jahre alt, der älteste 79,5 Jahre alt.

Bei 757 Patienten (84,5%) zeigte sich keine atopische Diathese, bei 139 Patienten (15,5%) fanden sich anamnestisch Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis. Hierbei zeigte sich, dass innerhalb dieser 15,5% signifikant mehr Frauen (n= 98) eine atopische Diathese aufwiesen als Männer (n= 41, Exakter Test nach FISHER p= 0,018).

3.1.2. Allergieparameter vor der Hyposensibilisierung

3.1.2.1. Ursprünglicher Allergiegrad (anamnestisch) nach RING UND MEßMER

Grad 1 hatten 251 Patienten (29%)

Grad 2 hatten 475 Patienten (54,8%)

Grad 3 hatten 135 Patienten (15,6%)

Grad 4 hatten 5 Patienten (0,6%)

Sensibilisierungsgrad vor der Therapie (Wespe)

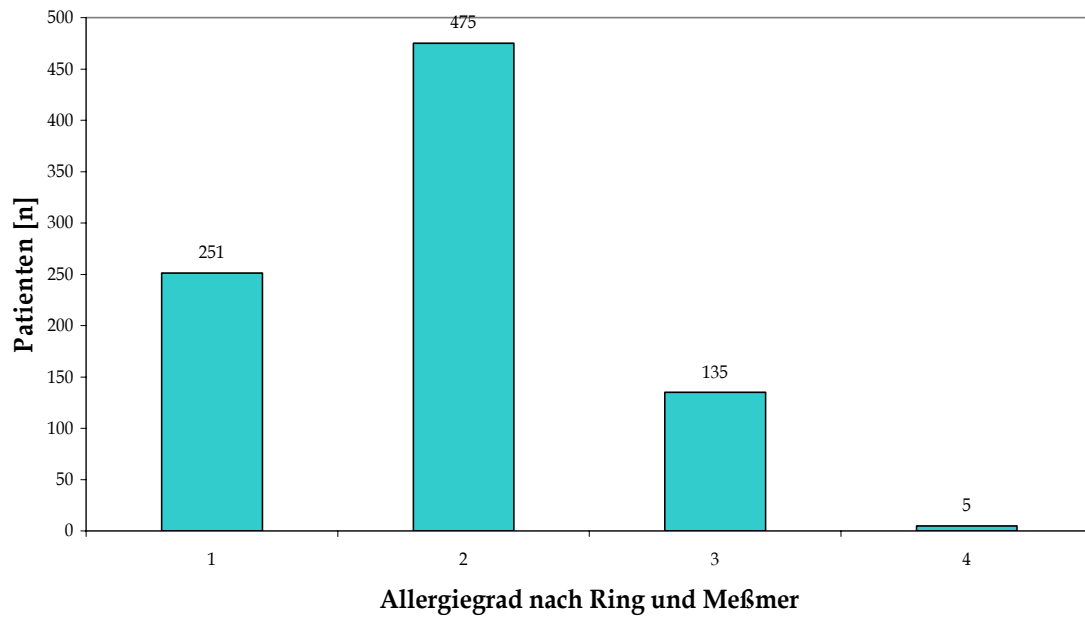


Abbildung 5: Sensibilisierungsgrad vor der VIT Wespe

3.1.2.2. Intracutantest vor der VIT Wespe

Reaktion 0 hatten 15 Patienten (1,7%)

Reaktion 1 hatten 39 Patienten (4,4%)

Reaktion 2 hatten 118 Patienten (13,2%)

Reaktion 3 hatten 215 Patienten (24,0%)

Reaktion 4 hatten 308 Patienten (34,4%)

Reaktion 5 hatten 153 Patienten (17,1%)

Reaktion 6 hatten 29 Patienten (3,2%)

Intracutantest vor der Therapie (Wespe)

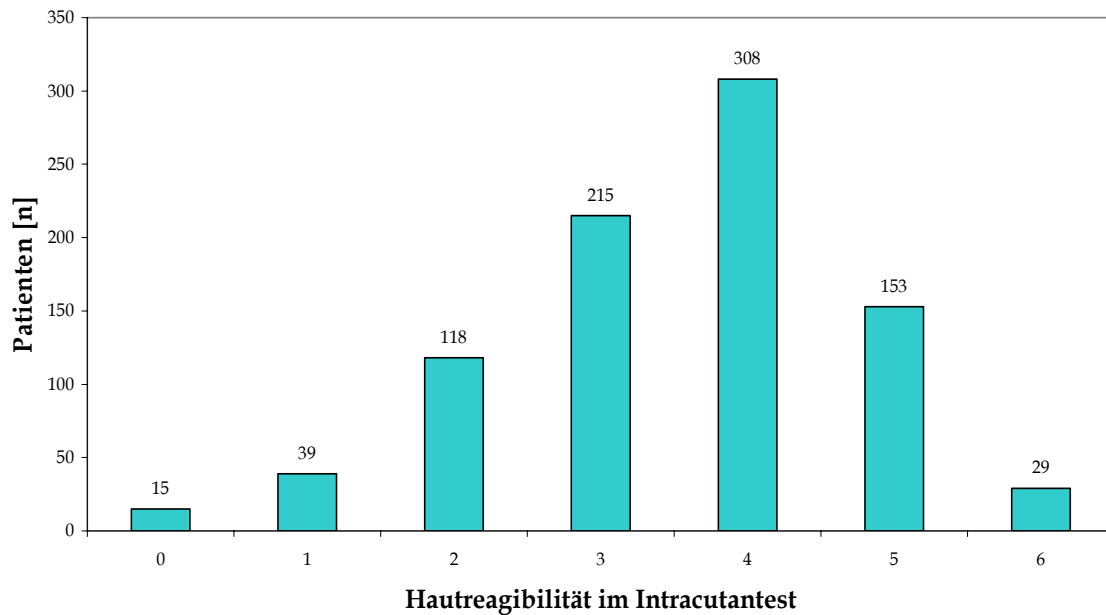


Abbildung 6: Intracutantest vor der VIT Wespe

Die Ergebnisse der Hautreagibilität im Intracutantest vor der Therapie zeigten keine Assoziation zum Allergiegrad vor der Therapie (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,424$).

3.1.2.3. In-vitro-Test: RAST-Klasse vor der VIT Wespe

RAST Klasse 0 hatten 73 Patienten (8,1%)

RAST Klasse 1 hatten 79 Patienten (8,8%)

RAST Klasse 2 hatten 336 Patienten (37,5%)

RAST Klasse 3 hatten 258 Patienten (28,8%)

RAST Klasse 4 hatten 110 Patienten (12,3%)

RAST Klasse 5 hatten 21 Patienten (2,3%)

RAST Klasse 6 hatten 10 Patienten (1,1%)

Bestimmung spezifischer IgE-AK quantitativ vor der Therapie (Wespe)

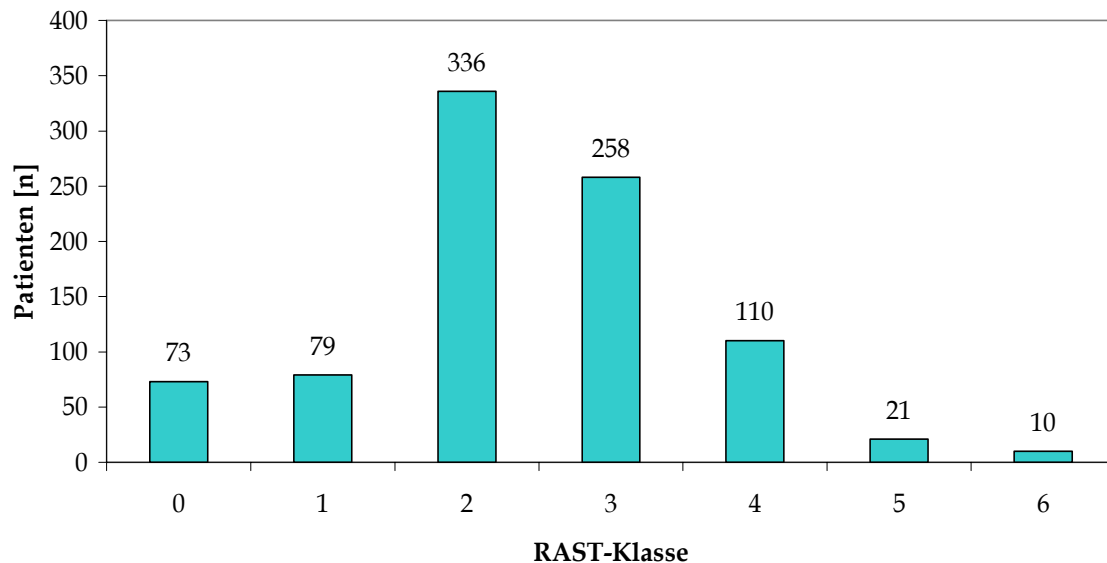


Abbildung 7: RAST-Klasse vor der VIT Wespe

Die Ergebnisse im RAST vor der Therapie zeigten keine Assoziation zum Allergiestadium vor der Therapie (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,86$).

3.1.3. Ablauf der Hyposensibilisierung

3.1.3.1. Therapiedauer

Die 896 untersuchten Patienten wurden im Median über einen Zeitraum von 41 Monaten mit Wespengift hyposensibilisiert. Die kürzeste VIT Wespe erfolgte über einen Zeitraum von 13 Monaten, die längste über einen Zeitraum von 169 Monaten.

Mit 834 Patienten (93,1%) lag die große Mehrheit des Patientenkollektivs über der empfohlenen Mindesttherapiedauer von 36 Monaten, 62 Patienten (6,9%) lagen unterhalb oder bei genau 36 Monaten.

3.1.3.2. Nebenwirkungen

Während der Initialphase mit steigenden Giftdosen zeigten 59,4% der Patienten keine, 24% der Patienten leichte systemische Reaktionen auf die Giftapplikation und 16,6% mittlere bis schwere Reaktionen. Während der Erhaltungsphase waren die Reaktionen insgesamt seltener und weniger stark ausgeprägt. Über 75% der Gesamtgruppe zeigten

in der Erhaltungsphase keine systemischen Reaktionen auf die Giftapplikationen mehr (Tabelle 7).

Tabelle 7: Grad der Nebenwirkungen während der VIT Wespe

Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen	Initialphase	Erhaltungsphase
Grad 0	532 (59,4%)	675 (75,8%)
Grad 1	215 (24%)	127 (14,2%)
Grad 2	109 (12,2%)	53 (5,9%)
Grad 3	39 (4,4%)	35 (3,9%)
Grad 4	0 (0%)	0 (0%)

Die Symptome während der Initialphase waren bei den Männern signifikant häufiger nicht oder weniger stark ausgeprägt als bei den Frauen (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,001$; Tabelle 8).

Tabelle 8: Nebenwirkungen Initialphase und Geschlecht, VIT Wespe

			Geschlecht		Gesamt	
			männlich	weiblich		
Nebenwirkungen während der Initialphase	Grad 0	Anzahl	236	296	532	
		Prozent innerhalb Geschlecht	68,0%	54,0%	59,4%	
	Grad 1	Anzahl	67	148	215	
		Prozent innerhalb Geschlecht	19,3%	27,0%	24,0%	
	Grad 2	Anzahl	33	76	109	
		Prozent innerhalb Geschlecht	9,5%	13,9%	12,2%	
	Grad 3	Anzahl	11	28	39	
		Prozent innerhalb Geschlecht	3,2%	5,1%	4,4%	
	Gesamt		Anzahl	347	548	895
			Prozent innerhalb Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Ebenso waren die Symptome während der Erhaltungsphase bei Männern signifikant häufiger nicht vorhanden oder weniger stark ausgeprägt als bei den Frauen (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p < 0,001$; Tabelle 9).

Tabelle 9: Nebenwirkungen Erhaltungsphase und Geschlecht, VIT Wespe

			Geschlecht		Gesamt	
			männlich	weiblich		
Nebenwirkungen während der Erhaltungsphase	Grad 0	Anzahl	291	384	675	
		Prozent innerhalb Geschlecht	83,9%	70,7%	75,8%	
	Grad 1	Anzahl	30	97	127	
		Prozent innerhalb Geschlecht	8,6%	17,9%	14,3%	
	Grad 2	Anzahl	18	35	53	
		Prozent innerhalb Geschlecht	5,2%	6,4%	6,0%	
	Grad 3	Anzahl	8	27	35	
		Prozent innerhalb Geschlecht	2,3%	5,0%	3,9%	
	Gesamt		Anzahl	347	543	890
			Prozent innerhalb Geschlecht	100%	100%	100%

3.1.3.3. Stiche während der Therapie

651 Patienten (72,6%) wurden während der VIT Wespe nicht wieder gestochen, bei 245 Patienten (27,4%) kam es während der VIT Wespe zu einem erneuten Stichereignis durch eine Wespe. 94,7% (n= 232) dieser erneut gestochenen Patienten tolerierten den Wespenstich ohne systemische Reaktion, lediglich 5,3% (n= 13) entwickelten eine systemische Reaktion.

3.1.4. Allergieparameter nach abgeschlossener Hyposensibilisierung

3.1.4.1. Intracutantest nach der VIT Wespe

Reaktion 0 hatten 109 Patienten (12,2%)

Reaktion 1 hatten 266 Patienten (29,7%)

Reaktion 2 hatten 279 Patienten (31,3%)

Reaktion 3 hatten 144 Patienten (16,1%)

Reaktion 4 hatten 75 Patienten (8,4%)

Reaktion 5 hatten 15 Patienten (1,7%)

Reaktion 6 hatten 3 Patienten (0,3%)

Intracutantest nach abgeschlossener Therapie (Wespe)

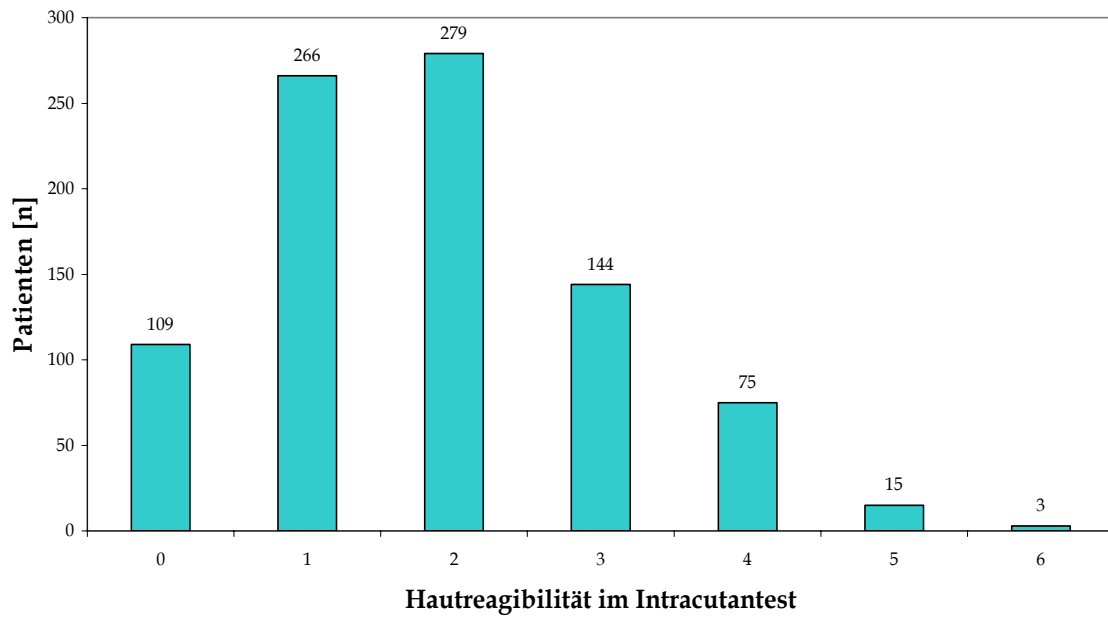


Abbildung 8: Intracutantest nach der VIT Wespe

3.1.4.1.1 Vergleich der Ergebnisse im Intracutantest

Vergleich der Intracutanteststufe vor und nach der Therapie (Wespe)

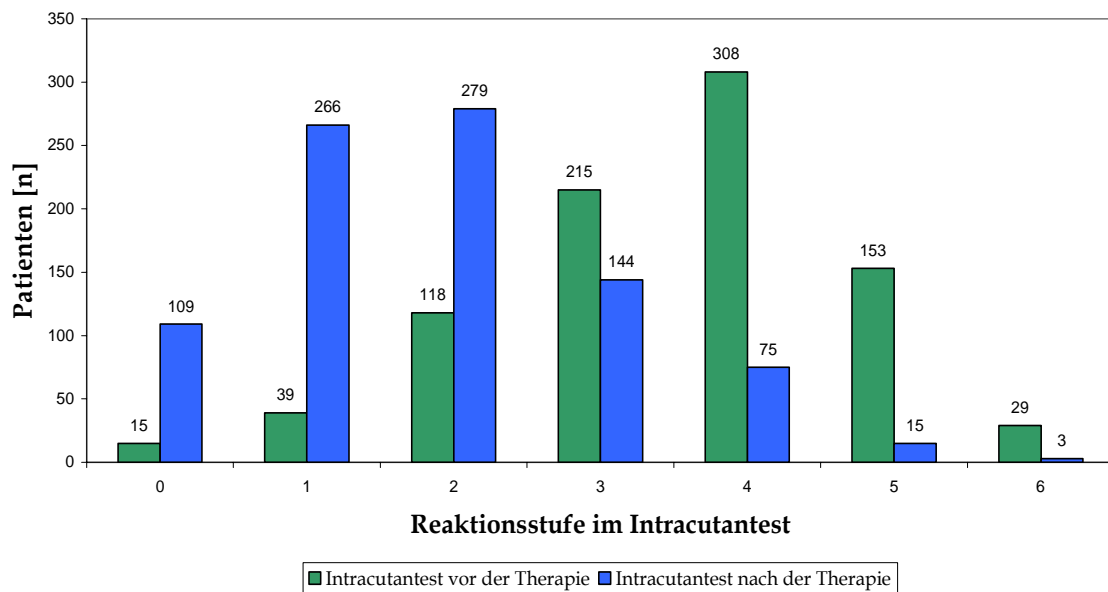


Abbildung 9: Intracutantest vorher/ nachher, VIT Wespe

3.1.4.1.2. Veränderung der Reaktion im Intracutantest

Bei 699 Patienten (80,2%) zeigte sich im nach Beendigung der Therapie durchgeführten Intracutantest eine Abnahme der Hautreagibilität, bei 127 Patienten (14,6%) keine Veränderung zu den Vorbefunden und bei 46 Patienten (5,3%) eine Zunahme der Hautreagibilität. Einen Rückgang der Hautreagibilität auf „null“ nach abgeschlossener Hyposensibilisierung, d.h. eine fehlende Hautreaktion auf eine Wespengiftkonzentration von 0,1µg/ml, zeigte sich bei insgesamt 109 Patienten (12,2%).

3.1.4.2. In-vitro-Test: RAST-Klasse nach der VIT Wespe

RAST Klasse 0 hatten 191 Patienten (21,3%)

RAST Klasse 1 hatten 140 Patienten (15,6%)

RAST Klasse 2 hatten 346 Patienten (38,6%)

RAST Klasse 3 hatten 181 Patienten (20,2%)

RAST Klasse 4 hatten 28 Patienten (3,1%)

RAST Klasse 5 hatten 2 Patienten (0,2%)

RAST Klasse 6 hatte kein Patient (0%)

Bestimmung spezifischer IgE-AK quantitativ nach abgeschlossener Therapie (Wespe)

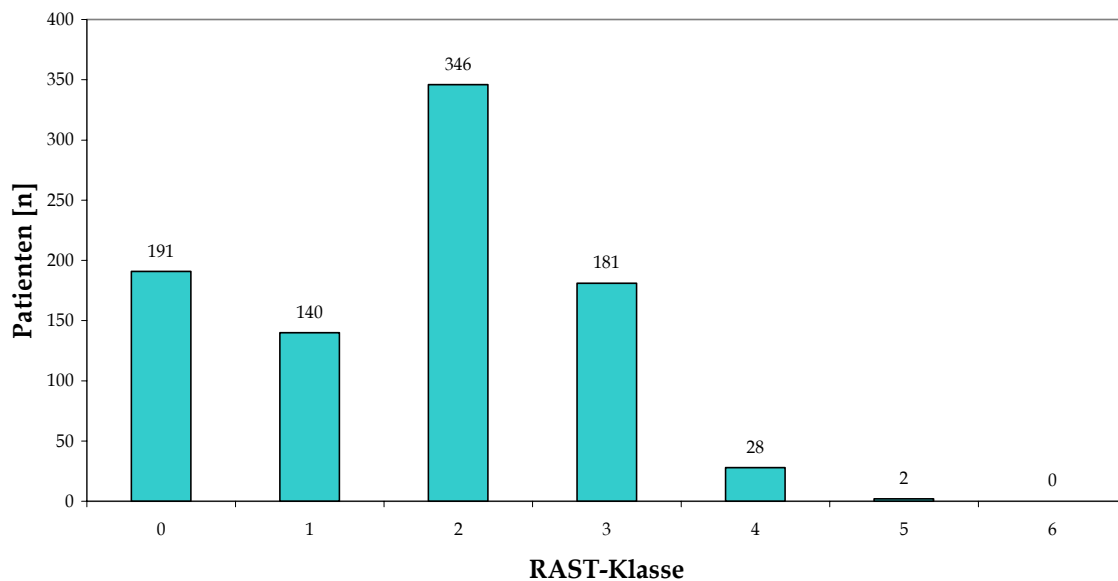


Abbildung 10: RAST-Klasse nach der VIT Wespe

3.1.4.2.1 Vergleich der RAST-Klasse

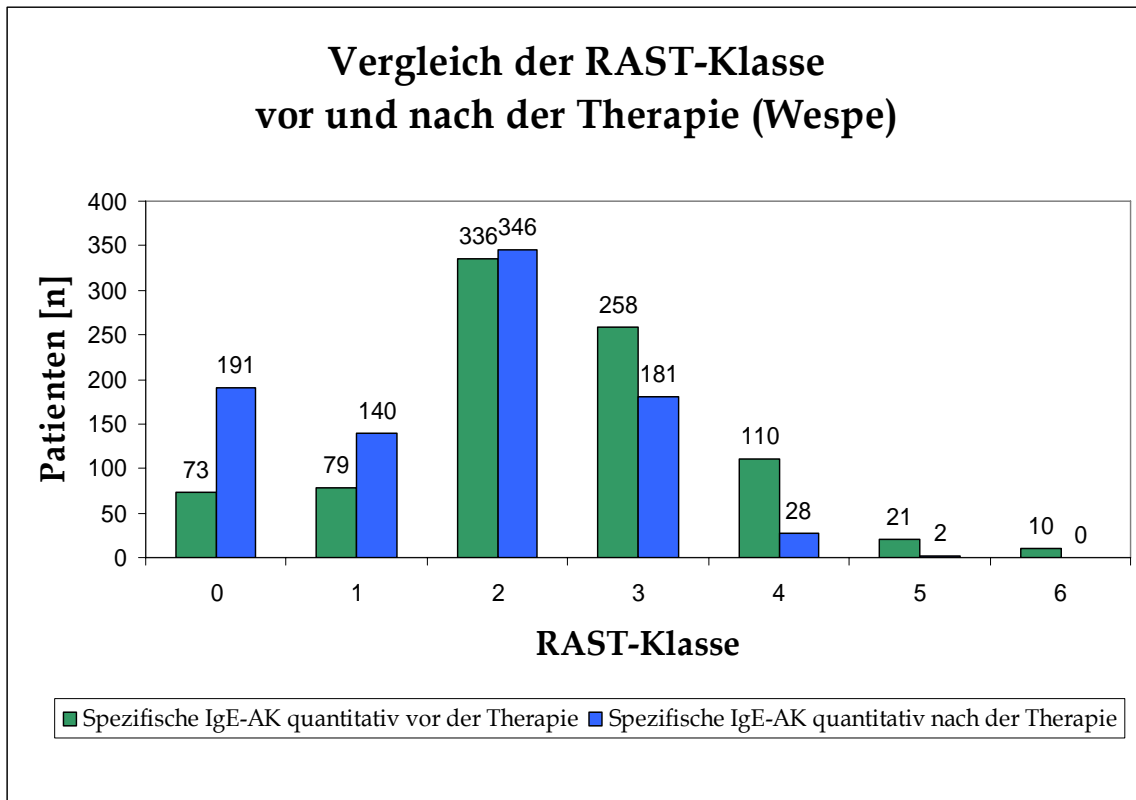


Abbildung 11: RAST-Klasse vorher/ nachher, VIT Wespe

3.1.4.2.2. Veränderung der RAST-Klasse

Bei 494 Patienten (56,6%) zeigte sich in der nach Therapieabschluss durchgeführten RAST-Untersuchung eine Abnahme der RAST-Klasse, bei 287 Patienten (32,7%) keine Veränderung und bei 98 Patienten (11,1%) eine Zunahme der RAST-Klasse im Vergleich zu den Vorbefunden. Einen Rückgang der RAST-Klasse auf „null“, d.h. eine nachweisbare Menge von weniger als 0,35 kUA/L spezifischer IgE-Antikörper im RAST, zeigten 191 Patienten (21,3%).

3.1.5. Nachbeobachtung

3.1.5.1. Nachbeobachtung und Beobachtungszeitraum

Insgesamt 406 (45,3%) der 896 in die Untersuchung eingegangenen Patienten stellten sich nach Beendigung der VIT Wespe nicht wieder im UKE vor. Die übrigen 490 Patienten (54,7%) stellten sich zu den empfohlenen Nachuntersuchungen wieder vor, im Median über einen Zeitraum von 53,8 Monaten. Es zeigte sich, dass einen signifikant

höheren Anteil der Patienten, die zur empfohlenen Nachsorge erschienen, mit 58,5% die Frauen ausmachten (Exakter Test nach FISHER, $p=0,005$).

3.1.5.2. Stichereignisse

Innerhalb der Patientengruppe die sich im UKE wiedervorstellte ($n=490$), berichteten 179 Patienten (20%) über ein erneutes, nach Abschluss der Hyposensibilisierung stattgefundenes Stichereignis. Diese 179 Patienten repräsentierten das Patientenkollektiv, welches Informationen über die Effizienz der VIT Wespe und die retrospektiv zu ermittelnden prognostischen Parameter für den Therapieerfolg liefern sollte.

3.1.5.3. Erfolgreich Immunisierte

Bei 147 Patienten (82,1%) der insgesamt 179 nach der Therapie erneut gestochenen Patienten kam es zu einem gut tolerierten Stichereignis ohne systemische Reaktion. Diese Patienten galten als erfolgreich immunisiert.

3.1.5.4. Therapieversager

Bei 32 Patienten (17,9%) kam es nach abgeschlossener Hyposensibilisierung erneut zu einer systemischen Reaktion auf einen Wespenstich. Die Patienten dieser Gruppe wurden als Therapieversager gewertet. Es zeigte sich darüber hinaus, dass die systemische Reaktion nach abgeschlossener Therapie bei 31% der Therapieversager geringer ausgeprägt war als der ursprüngliche Allergiegrad vor der Hyposensibilisierung. Bei 59% der Patienten zeigte sich eine unverändert starke systemische Reaktion, bei 10% der Patienten kam es im Anschluss an die Therapie zu einem stärkeren systemischen Ereignis als vor Therapiebeginn.

3.1.6. Assoziationen der erhobenen Parameter mit dem Therapieerfolg

3.1.6.1. Alter und Therapieerfolg

In den statistischen Auswertungen konnte keine Korrelation zwischen dem Altersmedian und dem Therapieerfolg festgestellt werden. So unterschied sich der Therapieerfolg bei denjenigen Patienten, deren Alter unterhalb des Altersmedian lag,

nicht signifikant von dem Therapieerfolg derjenigen Patienten, deren Alter auf oder oberhalb des Altersmedian von 45,375 Jahren lag (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,555$). Auch eine Korrelation des Therapieerfolges mit einem Alters-Cut-Off beim 65. Lebensjahr konnte nicht nachgewiesen werden (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,212$).

3.1.6.2. Geschlecht und Therapieerfolg

Es konnte keine Assoziation zwischen dem Geschlecht und dem Therapieerfolg aufgezeigt werden (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,680$).

3.1.6.3. Atopie und Therapieerfolg

Bei Frauen fand sich mit 17,9% signifikant häufiger eine atopische Diathese in der Anamnese als bei den Männern mit 11,9% (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,018$). Das Vorliegen einer Atopie wirkte sich statistisch jedoch nicht auf den Therapieerfolg aus (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,422$; Tabelle 10).

Tabelle 10: Atopie und Therapieerfolg, VIT Wespe

Atopische Diathese	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	p-Wert Exakter Test nach FISHER
Ja	6 (23,1%)	20 (76,9%)	0,422
Nein	26 (17,1%)	126 (82,9%)	
Gesamt	31	146	

3.1.6.4. Ursprünglicher Allergiegrad und Therapieerfolg

Es zeigt sich keine Assoziation zwischen dem ursprünglichem Allergiegrad vor der Therapie und dem späteren Therapieerfolg (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,593$; Tabelle 11).

Tabelle 11: Ursprünglicher Allergiegrad und Therapieerfolg, VIT Wespe

Ursprünglicher Allergiegrad	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Chi-Quadrat-Test nach PEARSON
Grad 1	4 (10,5%)	34 (89,5%)	38 (100%)	0,593
Grad 2	21 (19,8%)	85 (80,2%)	106 (100%)	
Grad 3	4 (18,2%)	18 (81,8%)	22 (100%)	
Grad 4	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
Gesamt	32 (18%)	146 (82%)	178 (100%)	

3.1.6.5. Intracutantest und Therapieerfolg

Weder zwischen dem ursprünglichen, vor der Therapie vorliegenden Ergebnis im Intracutantest und dem Therapieerfolg (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,620$), noch zwischen dem bei Abschluss der Therapie vorliegenden Ergebnis im Intracutantest und dem Therapieerfolg (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,680$) ließ sich eine Assoziation nachweisen. Es zeigte sich weder eine Korrelation zwischen einer Veränderung der i.c. Stufe durch die Therapie an sich (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,861$), noch zwischen dem Rückgang der Hautreagibilität auf unterhalb der Nachweisgrenze und dem Therapieerfolg (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,707$). Unsere Auswertungen zeigten, dass eine fehlende Reaktion auf die höchste von uns getestete Giftkonzentration im Intracutantest somit nicht als Nachweis einer fehlenden allergischen Reaktionsbereitschaft auf ein erneutes Stichereignis interpretiert werden kann.

Tabelle 12: Veränderung der Hautreagibilität im Intracutantest und Therapieerfolg, VIT Wespe

Veränderung der i.c. Stufe	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Chi-Quadrat-Test nach PEARSON
Zunahme	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (100%)	0,861
keine Veränderung	3 (14,3%)	18 (85,7%)	21 (100%)	
Abnahme	26 (17,9%)	119 (82,1)	145 (100%)	
Gesamt	31 (18%)	144 (82%)	175 (100%)	

3.1.6.6. In-vitro-Test: RAST-Klasse und Therapieerfolg

Weder zwischen dem ursprünglichen Ergebnis (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,754$) noch zwischen dem nach Therapieabschluss vorliegenden Ergebnis der RAST-Untersuchung (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,531$) und dem Therapieerfolg zeigte sich eine Assoziation. Es ließ sich ebenfalls keine Assoziation zwischen der Art der Veränderung der RAST-Klasse und dem Therapieerfolg nachweisen (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,899$). Einen Rückgang der RAST-Klasse auf „null“ wiesen 20,8% der nach Therapieabschluss erneut gestochenen Patienten auf. Es ließ sich auch hier kein Zusammenhang mit dem Therapieerfolg aufzeigen (Exakter Test nach FISHER, $p=0,630$). Ein fehlender Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum kann somit nicht als prognostischer Parameter für eine fehlende allergische Reaktionsbereitschaft auf einen erneuten Wespenstich gewertet werden.

Insgesamt fand sich mit 32,8% bei Frauen signifikant häufiger ein Rückgang der RAST-Klasse auf „null“, gegenüber den Männern mit 17,7% (Exakter Test nach FISHER, $p=0,036$).

Tabelle 13: Veränderung der RAST-Klasse und Therapieerfolg, VIT Wespe

Veränderung RAST-Klasse	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Chi-Quadrat-Test nach PEARSON
Zunahme	3 (16,7%)	15 (83,3%)	18 (100%)	0,899
keine Veränderung	10 (20,4%)	39 (79,6%)	49 (100%)	
Abnahme	19 (17,6%)	89 (82,4%)	108 (100%)	
Gesamt	32 (18,3%)	143 (81,7%)	175 (100%)	

3.1.6.7. Dauer der Hyposensibilisierung und Therapieerfolg

Es stellte sich heraus, dass sich die Therapiedauer signifikant auf den Therapieerfolg auswirkt. So erlangten diejenigen Patienten, die über der im vorliegenden Patientenkollektiv medianen Therapiedauer von 41 Monaten lagen, signifikant häufiger eine erfolgreiche Immunisierung (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,018$) als diejenigen, deren Therapiedauer unterhalb 41 Monaten lag (Tabelle 14).

Tabelle 14: Therapiedauer 41 Monate und Therapieerfolg, VIT Wespe

Therapiedauer	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Exakter Test nach FISHER
≤ 41 Monate	24 (24,2%)	75 (75,8%)	99 (100%)	0,018
> 41 Monate	8 (10,1%)	71 (89,9%)	79 (100,0%)	
Gesamt	32 (18%)	146 (82%)	178 (100%)	

Für die empfohlene Therapiedauer von 36 Monaten ließ sich dieser Zusammenhang nicht nachweisen, wobei anzumerken ist, dass hier aufgrund der geringen Fallzahlen eine eingeschränkte statistische Auswertbarkeit vorlag (Tabelle 15).

Tabelle 15: Therapiedauer 36 Monate und Therapieerfolg, VIT Wespe

Therapiedauer	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Exakter Test nach FISHER
≤ 36 Monate	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7 (100%)	0,111
> 36 Monate	29 (17%)	142 (83%)	171 (100%)	
Gesamt	32 (18%)	146 (82%)	178 (100%)	

3.1.6.8. Nebenwirkungen während der VIT und Therapieerfolg

Es zeigte sich eine eindeutige Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen während der Initialphase und dem späteren Therapieerfolg (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,012$) aber auch zwischen dem Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen während der Erhaltungsphase und dem späteren Therapieerfolg (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,036$). Unsere Auswertungen konnten zeigen, dass das Auftreten stärker ausgeprägter Nebenwirkungen signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit korreliert, nach der Hyposensibilisierung weiterhin systemisch auf Wespenstiche zu reagieren.

Tabelle 16: Nebenwirkungen Initialphase und Therapieerfolg, VIT Wespe

Nebenwirkungen während der Initialphase		Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Chi-Quadrat-Test nach PEARSON	
Grad	0	Anzahl	10	93	83	
		Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	31,3%	52,5%	57,2%	
	1	Anzahl	12	58	46	
		Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	37,5%	32,8%	31,7%	
	2	Anzahl	8	21	13	
		Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	25,0%	11,9%	9,0%	
	3	Anzahl	2	5	3	
		Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	6,3%	2,8%	2,1%	
Gesamt		Anzahl	32	145	177	
		Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	18,1%	81,9%	100%	
					0,012	

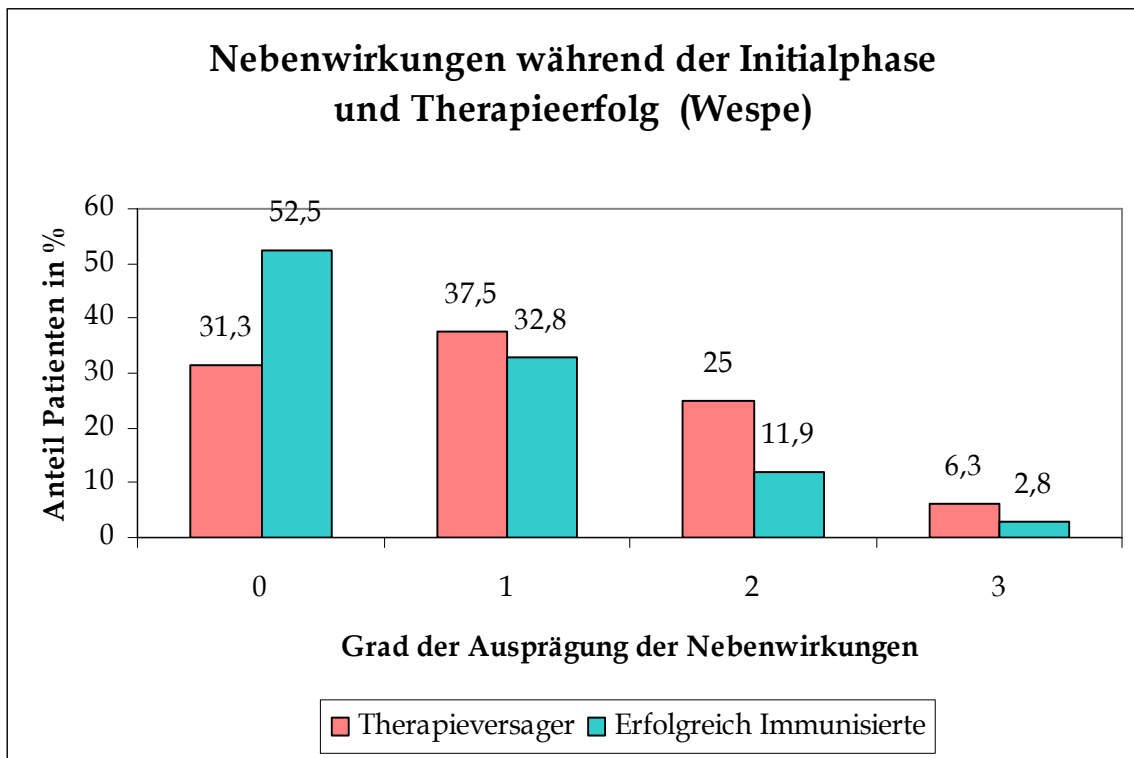


Abbildung 12: Nebenwirkungen Initialphase und Therapieerfolg, VIT Wespe

Tabelle 17: Nebenwirkungen Erhaltungsphase und Therapieerfolg, VIT Wespe

Nebenwirkungen während der Erhaltungsphase		Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Chi-Quadrat-Test nach PEARSON		
Grad	0	Anzahl	17	106	123	0,036	
		Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	53,1%	73,6%	69,9%		
	1	Anzahl	6	24	30		
		Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	18,8%	16,7%	17,0%		
	2	Anzahl	4	7	11		
		Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	12,5%	4,9%	6,3%		
	3	Anzahl	5	7	12		
		Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	15,6%	4,9%	6,8%		
	Gesamt		Anzahl	32	144		176
			Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	18,1%	81,8%		100,0%

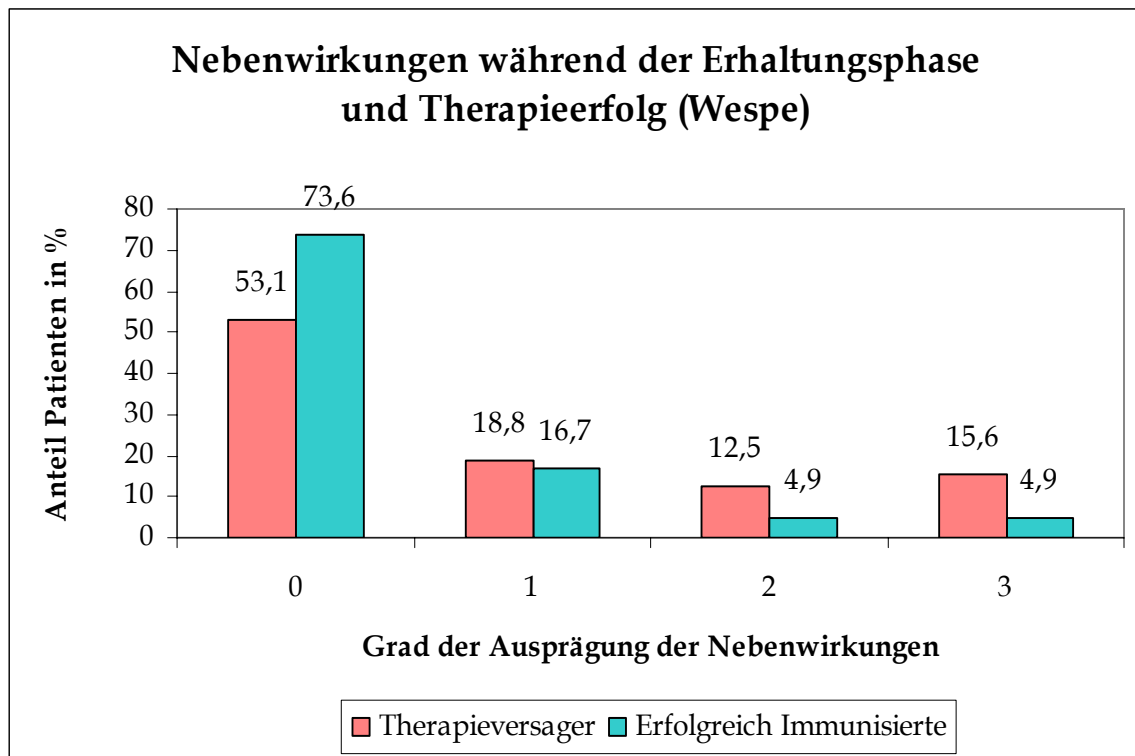


Abbildung 13: Nebenwirkungen Erhaltungsphase und Therapieerfolg, VIT Wespe

Auch bei einer Zusammenfassung der Nebenwirkungen beider Therapieabschnitte, der Initialphase und der Erhaltungsphase, ließ sich eine Assoziation mit dem Therapieerfolg nachweisen. So zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der stärksten während der gesamten Therapie aufgetretenen Nebenwirkung und dem Therapieerfolg (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,022$). Eine Unterscheidung allein danach, ob über den gesamten Applikationszeitraum eine systemische Nebenwirkung auf die Injektionsgifte entwickelt wurde, oder nicht, ungeachtet des Ausprägungsgrades dieser Reaktion, zeigte ebenfalls eine grenzwertige Assoziation zum späteren Therapieerfolg (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,05$).

Tabelle 18: Systemische Nebenwirkungen auf VIT und Therapieerfolg, VIT Wespe

systemische Nebenwirkungen auf die VIT	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Exakter Test nach FISHER
Ja	22 (68,8%)	71 (48,6%)	93 (52,2%)	0,05
Nein	10 (31,2%)	75 (51,4%)	85 (47,8%)	
Gesamt	32 (100%)	146 (100%)	178 (100%)	

3.1.6.9. Stiche während der VIT und Therapieerfolg

Bei 232 Patienten kam es während der Therapie zu einem erneuten Stichereignis durch eine Wespe. 94,7% der Patienten, die während der VIT wieder von einer Wespe gestochen wurden, entwickelten hierauf keine systemische Reaktion mehr.

In einer Subgruppen-Analyse derjenigen Patienten, die während der VIT erneut gestochen wurden, zeigte sich im Exakten Test nach FISHER ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem problemlos tolerierten Stichereignis und dem späteren Therapieerfolg (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,004$). Die Ergebnisse dieses Tests wiesen aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch eine eingeschränkte Gültigkeit auf. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse könnten nur mittels einer erneuten Analyse mit größeren Fallzahlen verifiziert werden.

52 Patienten, die während der VIT wieder gestochen wurden –ungeachtet der entwickelten Reaktion- wurden auch nach der Therapie wieder von einer Wespe gestochen und gingen somit in die abschließende Auswertung bezüglich des Therapieerfolges mit ein: in 83,1% zeigte sich auch nach Therapieabschluss ein bestehender immunologischer Schutz, in 16,9% hingegen trat wieder eine systemische Reaktion auf einen Feldstich auf. Es zeigte sich somit im Therapieerfolg kein signifikanter Unterschied zu den Ergebnissen derjenigen Patienten, die während der VIT nicht gestochen worden sind. Es ergab sich zusammenfassend keine Assoziation zwischen einem während der VIT stattgehabten Stichereignis an sich, und dem späteren Therapieerfolg (Exakter Test nach FISHER, $p= 1,0$; Tabelle 19).

Tabelle 19: Stichereignis während der VIT und Therapieerfolg, VIT Wespe

Stichereignis während der Therapie	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Exakter Test nach FISHER
Ja	10 (16,9%)	49 (83,1%)	59 (100%)	1,0
Nein	22 (18,5%)	97 (81,5%)	119 (100%)	
Gesamt	32 (18%)	146 (82%)	178 (100%)	

Tabelle 20: Stichreaktion während der VIT und Therapieerfolg, VIT Wespe

Stichereignis während der Therapie	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Exakter Test nach FISHER
Stich mit systemischer Reaktion	3 (30%)	0 (0%)	3 (5,1%)	0,004
Stich ohne systemische Reaktion	7 (70%)	49 (87,5%)	56 (94,9%)	
Gesamt	10 (100%)	49 (100%)	59 (100%)	

3.1.7. Logistische Regressionsanalysen in Bezug auf den Therapieerfolg

3.1.7.1. Univariate logistische Regressionsanalyse

Tabelle 21: Univariate logistische Regressionsanalyse, VIT Wespe

Parameter	Signifikanzniveau	OR	95% KI	
Geschlecht	0,695	1,176	0,523	2,641
<i>Cut-Off</i> Altersmedian (45,375 Jahre)	0,502	1,301	0,603	2,807
Allergiegrad vor der VIT	0,419	0,765	0,400	1,465
Allergiegrad vor der VIT, niedrig (Grad 1 & 2) gegenüber hoch (Grad 3 & 4)	0,997	0,998	0,312	3,187
Therapiedauer; <i>Cut-Off</i> 36 Monate	0,776	1,000	1,000	1,000
Therapiedauer; <i>Cut-Off</i> 41 Monate	0,018	2,840	1,198	6,735
Intracutantest vor der VIT	0,165	1,224	0,920	1,627
Intracutantest nach der VIT	0,856	1,033	0,725	1,473
Intracutantest Rückgang auf „null“	0,628	1,397	0,362	5,393
Intracutantest Veränderung	0,818	0,992	0,925	1,064
Intracutantest Veränderung (niedriger, höher oder gleich)	0,973	1,013	0,486	2,112
Intracutantest Veränderung (niedriger oder höher und gleich)	0,869	0,915	0,320	2,615
Systemische Nebenwirkungen auf VIT (während der Initialphase)	0,002	0,490	0,312	0,770
Systemische Nebenwirkungen auf VIT (während der Erhaltungsphase)	0,006	0,591	0,406	0,860
Systemische Nebenwirkungen auf VIT (während der gesamten VIT)	0,043	0,430	0,190	0,972
Vorliegen einer atopischen Diathese	0,466	0,688	0,252	1,880
RAST-Klasse vor der VIT	0,403	0,87	0,629	1,205
RAST-Klasse nach der VIT	0,23	0,804	0,563	1,149
Rückgang der RAST-Klasse auf „null“	0,466	0,681	0,242	1,914
Veränderung der RAST-Klasse	0,696	0,94	0,688	1,284

Veränderung der RAST-Klasse (niedriger oder höher und gleich)	0,895	0,963	0,548	1,691
Veränderung der RAST-Klasse (höher, niedriger oder gleich)	0,763	1,125	0,516	2,466

3.1.7.2. Multivariate logistische Regressionsanalyse

Tabelle 22: Multivariate logistische Regressionsanalyse, VIT Wespe

Parameter	Signifikanzniveau	OR	95% KI	
Geschlecht	0,535	1,306	0,562	3,037
<i>Cut-Off</i> Altersmedian (45,375 Jahre)	0,944	0,971	0,421	2,239
<i>Cut-Off</i> Therapiedauermedian (41 Monate)	0,014	3,006	1,249	7,232
Systemische Nebenwirkungen auf die VIT (während der gesamten Therapie)	0,040	0,397	0,165	0,957

Da sich in der univariaten Regressionsanalyse für die Durchführung der VIT über einen Zeitraum von über 41 Monaten ($p= 0,018$) und für das Auftreten systemischer Nebenwirkungen auf die Injektionen während der Therapie ($p= 0,043$) jeweils eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Therapieerfolg zeigte, wurden diese beiden Parameter in die multivariate Analyse aufgenommen.

Sowohl das Auftreten systemischer Nebenwirkungen auf die Injektionen während der Therapie ($p= 0,04$; Odd's Ratio 0,397; 95% KI 0,165/ 0,957) als auch die Durchführung der VIT über einen Zeitraum von über 41 Monaten ($p= 0,014$; Odd's Ratio 3,006; 95% KI 1,2849/ 7,232) stellen somit unabhängige positive prädiktive Marker für den Therapieerfolg dar.

3.2. Patientenkollektiv Biene

Zwischen 1980 und 2006 unterzogen sich am UKE 137 Patienten einer VIT bei Bienengiftallergie (nachfolgend VIT Biene).

3.2.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv (n= 137) wies mit 67 Männern (48,9%) und 70 Frauen (51,1%) eine gleichmäßige Verteilung auf beide Geschlechter auf.

In der Altersverteilung zeigte sich ein Mittelwert von 34 Jahren und ein Median von 37,5 Jahren. Der jüngste Patient war bei Therapiebeginn 5 Jahre alt, der älteste Patient 72 Jahre alt.

Bei 117 Patienten (85,4%) konnte keine atopische Diathese erhoben werden, bei 20 Patienten (14,6%) hingegen lagen anamnestisch Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis vor.

3.2.2. Allergieparameter vor der Hyposensibilisierung

3.2.2.1. Ursprünglicher Allergiegrad (anamnestisch) nach RING UND MEBMER

Grad 1 hatten 33 Patienten (26%)

Grad 2 hatten 66 Patienten (52%)

Grad 3 hatten 28 Patienten (22%)

Grad 4 hatte kein Patient (0%)

Sensibilisierungsgrad vor der Therapie (Biene)

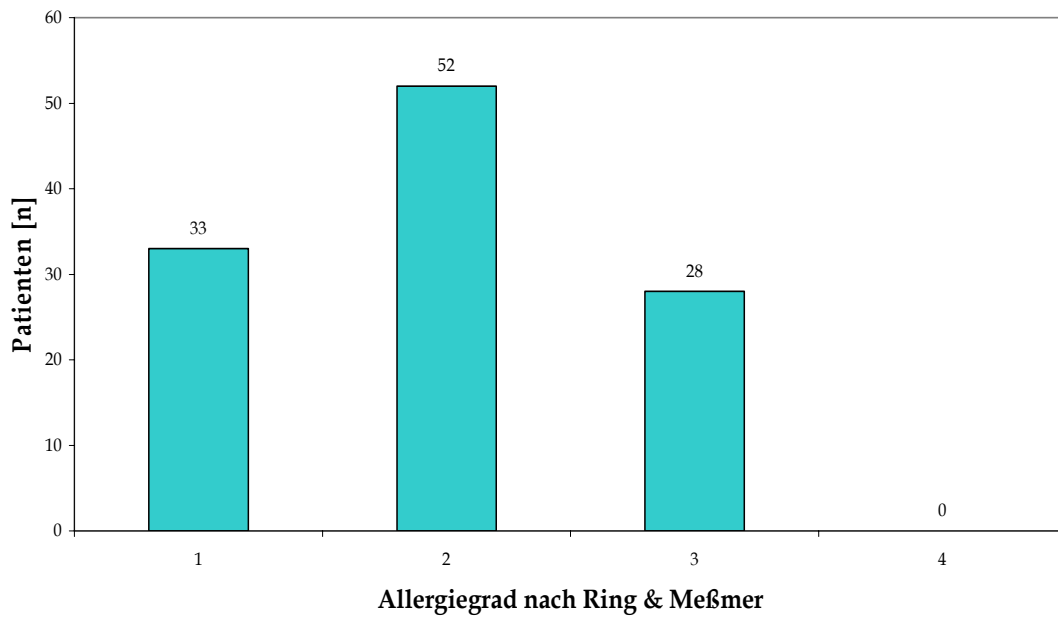


Abbildung 14: Sensibilisierungsgrad vor der VIT Biene

3.2.2.2. Intracutanestest vor der VIT Biene

Reaktion 0 hatte 1 Patienten (0,7%)

Reaktion 1 hatten 14 Patienten (10,2%)

Reaktion 2 hatten 15 Patienten (10,9%)

Reaktion 3 hatten 30 Patienten (21,9%)

Reaktion 4 hatten 47 Patienten (34,3%)

Reaktion 5 hatten 24 Patienten (17,5%)

Reaktion 6 hatten 5 Patienten (3,6%)

Intracutantest vor der Therapie (Biene)

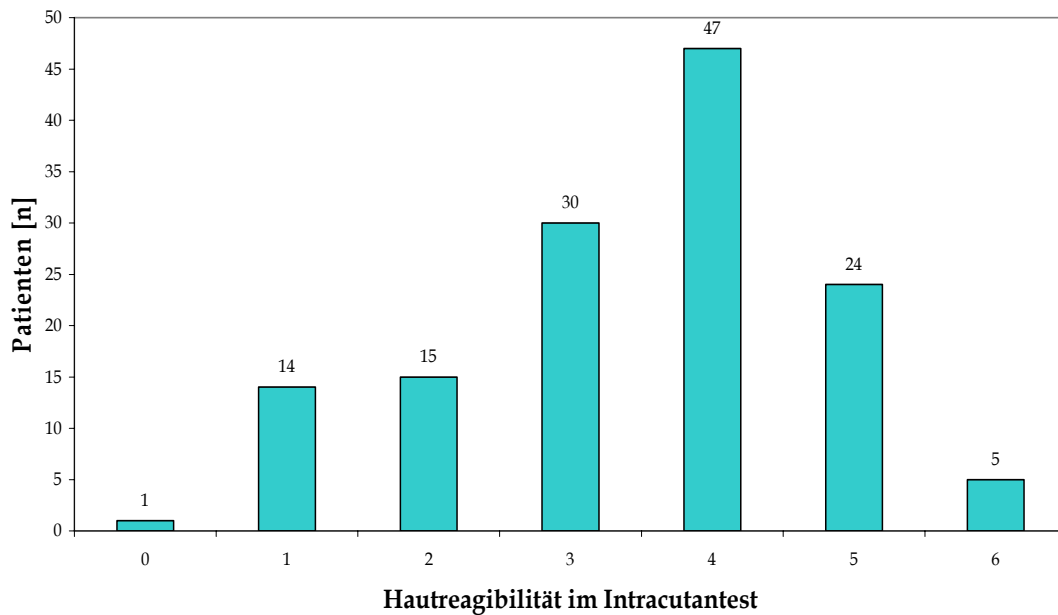


Abbildung 15: Intracutantest vor der VIT Biene

Die Höhe der gemessenen der Hautreagibilität im Intracutantest vor der Therapie zeigte eine signifikante Assoziation zum Allergiegrad vor der Therapie (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,038$). Aufgrund der kleinen Fallzahlen (einzelne Testfelder mit einer erwarteten Häufigkeit <5) war das Testergebnis jedoch nicht gültig. Nur durch die Auswertung einer größeren Fallzahl könnte dieses Ergebnis verifiziert werden.

3.2.2.3. In-vitro-Test: RAST- Klasse vor der VIT Biene

RAST Klasse 0 hatte kein Patient

RAST Klasse 1 hatten 4 Patienten (2,9%)

RAST Klasse 2 hatten 48 Patienten (35%)

RAST Klasse 3 hatten 55 Patienten (40,1%)

RAST Klasse 4 hatten 26 Patienten (19%)

RAST Klasse 5 hatten 2 Patienten (2,9%)

RAST Klasse 6 hatte kein Patient

Bestimmung spezifischer IgE-AK quantitativ vor der Therapie (Biene)

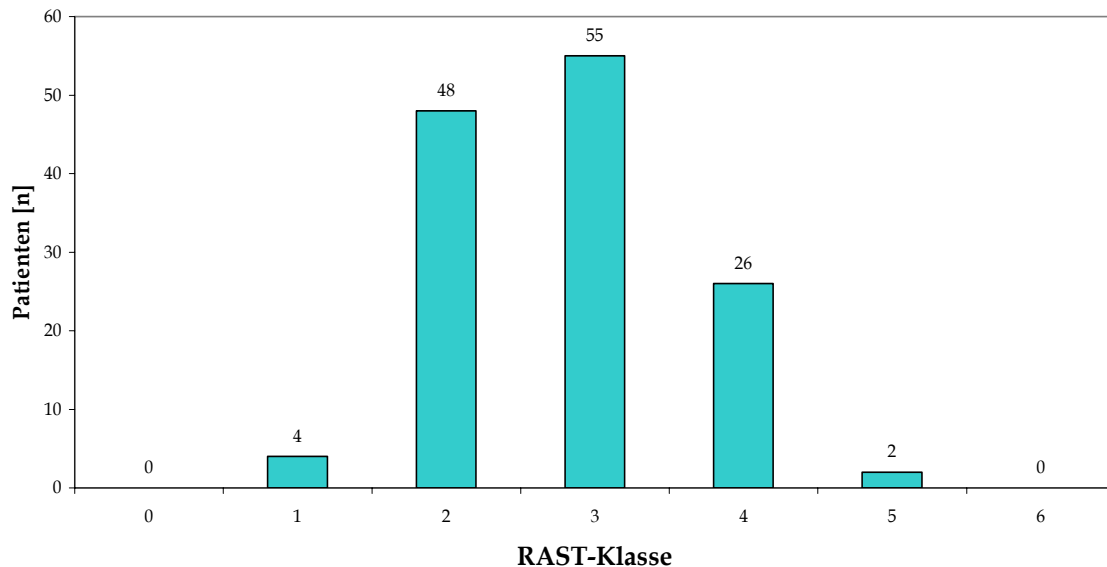


Abbildung 16: RAST-Klasse vor der VIT Biene

Die Ergebnisse der RAST-Untersuchung vor der Therapie zeigten keine Assoziation zur Höhe des ursprünglichen Allergiegrades vor der Therapie (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,574$).

3.2.3. Ablauf der Hyposensibilisierung

3.2.3.1. Therapiedauer

Die 137 untersuchten Patienten wurden im Median über einen Zeitraum von 43,8 Monaten mit Bienengift hyposensibilisiert. Die kürzeste VIT Biene wurde über einen Zeitraum von 26 Monaten durchgeführt, die längste VIT Biene über einen Zeitraum von 162 Monaten. Bei 125 Patienten (91,2%) lag die Therapiedauer der VIT Biene über der empfohlenen Mindesttherapiedauer von 36 Monaten, etwas über die Hälfte dieser Patienten ($n=65$) führte die Therapie länger als 41 Monate durch. Lediglich 12 Patienten (8,8%) lagen unterhalb oder bei genau 36 Monaten Therapiedauer.

3.2.3.2. Nebenwirkungen während der Hyposensibilisierung

Während der Initialphase mit Giftinjektionen in steigender Konzentration entwickelten mit 44,5% etwas weniger als die Hälfte der Patienten systemische Reaktionen oder hypererge Lokalreaktionen. Während der Erhaltungsphase traten systemische oder

hypererge Nebenwirkungen nur noch bei knapp einem Drittel des Gesamtkollektivs (32,1%) auf (Tabelle 23).

Tabelle 23: Nebenwirkungen während der Therapie, VIT Biene

Ausprägung der Nebenwirkungen	Initialphase	Erhaltungsphase
Grad 0	76 (55,5%)	93 (67,9%)
Grad 1	27 (19,7%)	16 (11,7%)
Grad 2	26 (19%)	14 (10,2%)
Grad 3	8 (5,8%)	13 (9,5%)
Grad 4	0 (0%)	0 (0%)

3.2.3.3. Stiche während der Therapie

Während der VIT Biene sind 21 Patienten (15,3%) erneut von einer Biene gestochen worden. Alle 21 Patienten dieser Gruppe tolerierten das Stichereignis ohne eine systemische Reaktion. Somit zeigte sich unter laufender Therapie bei 100% der Patienten (n= 21) ein bestehender immunologischer Schutz vor einer systemischen Stichreaktion auf einen Feldstich durch eine Biene.

3.2.4. Allergieparameter nach abgeschlossener Hyposensibilisierung

3.2.4.1. Intracutantest nach der VIT Biene

Reaktion 0 hatten 20 Patienten (14,6%)

Reaktion 1 hatten 27 Patienten (19,7%)

Reaktion 2 hatten 43 Patienten (31,4%)

Reaktion 3 hatten 23 Patienten (16,8%)

Reaktion 4 hatten 18 Patienten (13,1%)

Reaktion 5 hatten 4 Patienten (2,9%)

Reaktion 6 hatte kein Patient (0%)

Intracutantest nach abgeschlossener Therapie (Biene)

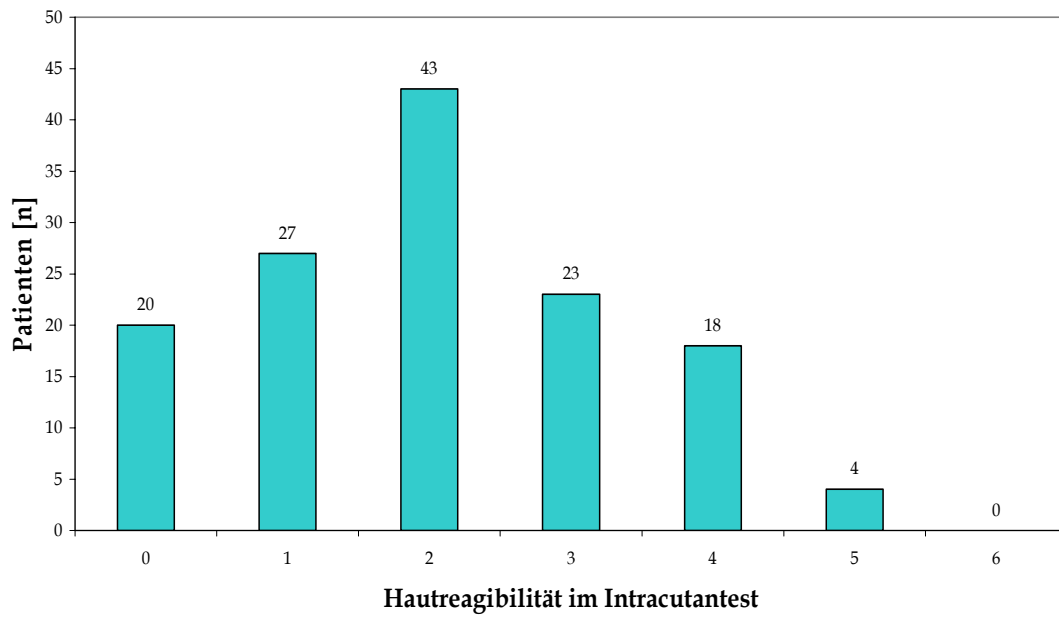


Abbildung 17: Intracutantest nach der VIT Biene

3.2.4.1.1. Vergleich der Ergebnisse im Intracutantest

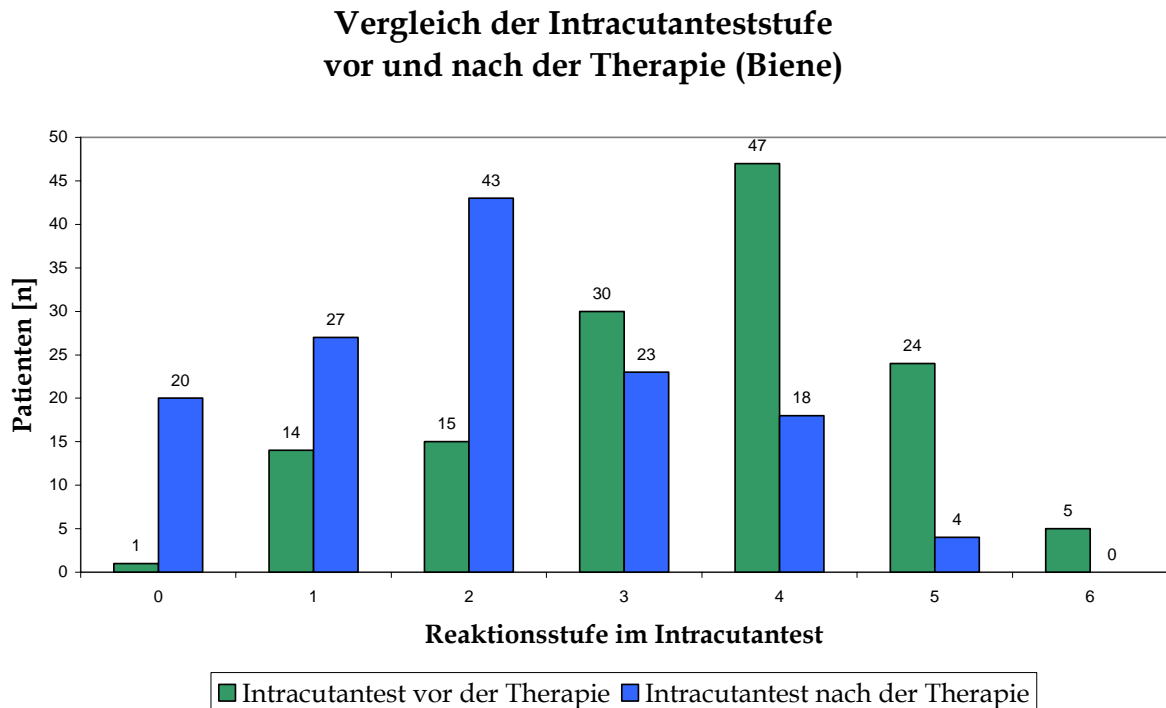


Abbildung 18: Intracutantest vorher/ nachher, VIT Biene

3.2.4.1.2. Veränderung der Reaktion im Intracutantest

Insgesamt zeigte sich bei 97 Patienten (72,4%) eine Abnahme der Hautreagibilität im Intracutantest, bei 28 Patienten (20,9%) keine Veränderung und bei 9 Patienten (6,7%) eine Zunahme der Hautreagibilität im Intracutantest im Vergleich zu den vor der Therapie erhobenen Testungen. Zusammengefasst kam es bei 27,6% (n= 37) zu einer Zunahme oder fehlenden Veränderung der Hautreagibilität und bei 72,4% (n= 97) zu einem Rückgang der Reaktionsschwelle im Intracutantest.

3.2.4.2. In-vitro-Test: RAST-Klasse nach der VIT Biene

RAST Klasse 0 hatten 20 Patienten (14,6%)

RAST Klasse 1 hatten 13 Patienten (9,4%)

RAST Klasse 2 hatten 57 Patienten (41,6%)

RAST Klasse 3 hatten 38 Patienten (27,7%)

RAST Klasse 4 hatten 5 Patienten (3,6%)

RAST Klasse 5 hatten 1 Patienten (0,7%)

RAST Klasse 6 hatten 2 Patienten (1,5%)

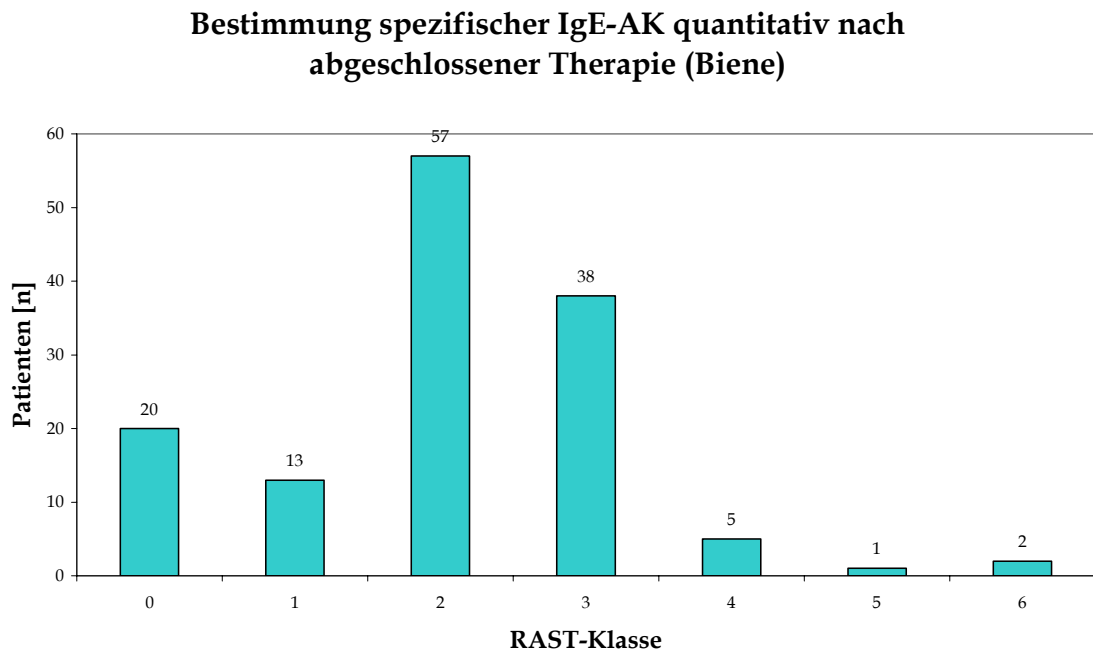


Abbildung 19: RAST-Klasse nach der VIT Biene

3.2.4.2.1. Vergleich der RAST-Klasse

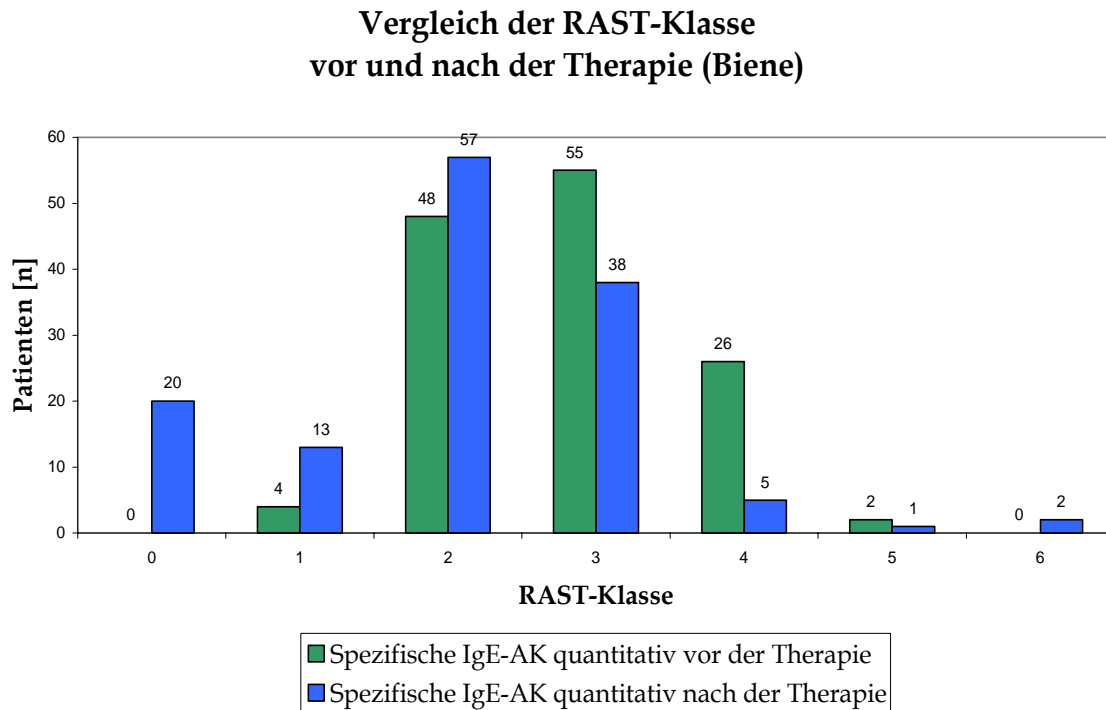


Abbildung 19: RAST-Klasse vorher/ nachher, VIT Biene

3.2.4.2.2. Veränderung der RAST-Klasse

Insgesamt kam es bei 83 Patienten (61%) zu einer Abnahme der RAST-Klasse, 20 dieser Patienten (14,6%) hatten nach Abschluss der Therapie die RAST-Klasse „null“. Bei 40 Patienten (29,4%) zeigte sich keine Veränderung und bei 13 Patienten (9,6%) eine Zunahme der RAST-Klasse. Zusammengefasst zeigte sich bei 53 Patienten (39%) keine Veränderung oder eine Zunahme im Vergleich zu der vor Therapiebeginn bestimmten Menge spezifischer IgE-Antikörper im Serum.

3.2.5. Nachbeobachtung

Insgesamt 67,8% (n= 93) der 137 Patienten erschienen zu den empfohlenen jährlichen Verlaufskontrollen im UKE. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum lag bei knapp 6 Jahren (70,58 Monaten).

Bei 35 Patienten kam es nach abgeschlossener VIT Biene wieder zu einem Feldstich durch eine Biene. Hierbei tolerierten 28 Patienten (80%) das erneute Stichereignis ohne

eine systemische Reaktion zu entwickeln. Diese Gruppe stellte die erfolgreich Immunisierten dar. Bei 7 Patienten (20%) kam es zur Ausbildung einer systemischen Reaktion. Diese Patienten bildeten die Gruppe der Therapieversager.

3.2.6. Assoziationen der erhobenen Parameter mit dem Therapieerfolg

3.2.6.1. Alter und Therapieerfolg

Zwischen dem Geschlecht und dem Therapieerfolg konnte keine Assoziation nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,413$).

Eine Subanalyse zeigte, dass weder der als *Cut-Off* gewählte Altersmedian von 37,5 Jahren (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,422$) noch der *Cut-Off* vom 65. Lebensjahr (Exakter Test nach FISHER, $p= 1,0$) eine Einflussgröße für den Therapieerfolg darstellen.

3.2.6.2. Geschlecht und Therapieerfolg

Zwischen dem Geschlecht und dem Therapieerfolg konnte keine statistisch signifikante Assoziation nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,413$).

3.2.6.3. Atopie und Therapieerfolg

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer atopischen Diathese und dem Therapieerfolg (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,093$).

Tabelle 24: Atopie und Therapieerfolg, VIT Biene

Atopische Diathese	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Exakter Test nach FISHER
Ja	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)	0,093
Nein	4 (14,8%)	23 (85,2%)	27 (100%)	
Gesamt	7 (21,2%)	26 (78,8%)	33 (100%)	

3.2.6.4. Ursprünglicher Allergiegrad und Therapieerfolg

Es ließ sich keine Korrelation zwischen dem ursprünglichen Allergiegrad und dem Therapieerfolg aufzeigen (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,173$). Auch eine Aufteilung in zwei Gruppen unterteilt in die geringeren systemischen Allergiegrade (Grade 1 und 2) und die höheren systemischen Allergiegrade (Grade 3 und 4) zeigte keine Assoziation zum Therapieerfolg (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,29$).

3.2.6.5. Intracutantest und Therapieerfolg

Insgesamt ließ sich bei 97 Patienten (72,4%) eine Abnahme, bei 28 Patienten (20,9%) keine Veränderung und bei 9 Patienten (6,7%) eine Zunahme der i.c. Stufe im Intracutantest nachweisen. Zusammengefasst zeigte sich bei 97 Patienten (72,4%) eine Abnahme und bei 37 Patienten (27,6%) eine Zunahme bzw. eine unveränderte Hautreagibilität im Vergleich zu den vor der Therapie erhobenen Ergebnissen.

Es konnten keine Assoziationen zwischen jeweils dem Therapieerfolg und der ursprünglichen Stufe im Intracutantest (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,351$), der nach Abschluss der Therapie vorliegenden Stufe im Intracutantest (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,627$) oder einem Rückgang der Stufe im Intracutantest auf „null“ (Exakter Test nach FISHER, $p= 1,0$) nachgewiesen werden. Ebenfalls ließ sich keine Assoziation zwischen einer Abnahme oder einer Zunahme/ unveränderten Hautreagibilität im Intracutantest und dem Therapieerfolg aufzeigen (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,147$).

Anders als bei der VIT Wespe konnte keine Korrelation zwischen einer systemischen Reaktion als Nebenwirkung auf die VIT Biene und einem späteren Therapieversagen belegt werden: Weder in der Initialphase der VIT Biene mit einem p-Wert von $p= 0,257$ im Chi-Quadrat-Test nach PEARSON noch in der Erhaltungsphase der VIT Biene mit einem p-Wert von $p= 0,205$ im Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, lag eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten systemischer Nebenwirkungen und dem Therapieerfolg vor. Auch in einer Auswertung bezüglich des generellen Auftretens systemischer Nebenwirkungen während des gesamten Zeitraums der VIT Biene konnte kein Zusammenhang mit dem späteren Therapieerfolg ermittelt werden (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,398$).

Tabelle 25: Systemische Nebenwirkungen während der VIT und Therapieerfolg, VIT Biene

Systemische Nebenwirkungen während der Therapie		Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Exakter Test nach FISHER
Ja	Anzahl	5	12	17	0,398
	Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	71,4%	46,2%	51,5%	
Nein	Anzahl	2	14	16	
	Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	28,6%	53,8%	48,5%	
Gesamt	Anzahl	7	26	33	
	Prozent innerhalb Therapieversager/ Erfolgreich Immunisierte	100%	100%	100%	

3.2.6.6. In-vitro-Test: RAST-Klasse und Therapieerfolg

Insgesamt zeigte sich bei der nach Abschluss der Therapie durchgeführten RAST-Untersuchung im Vergleich zu den vor der Therapie erhobenen Werten bei 83 Patienten (61%) eine Abnahme, bei 40 Patienten (29,4%) keine Veränderung und bei 13 Patienten (9,6%) eine Zunahme der RAST-Klasse.

Die statistischen Auswertungen zeigten keine signifikanten Assoziationen zwischen der ursprünglichen RAST-Klasse (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,660$), der nach Abschluss der Therapie vorliegenden RAST-Klasse (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,177$) oder einem Rückgang der RAST-Klasse auf „null“ (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,149$) und dem Therapieerfolg.

Es erfolgte eine Gegenüberstellung der Patientengruppe mit einer Abnahme ($n= 83$; 61%) und der Gruppe mit einer Zunahme oder unveränderten RAST-Klasse ($n= 43$; 39%). Es ließ sich auch hier keine Assoziation zwischen den erhobenen Parametern und dem Therapieerfolg nachweisen (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,584$).

3.2.6.7. Dauer der Hyposensibilisierung und Therapieerfolg

Es konnte im Gegensatz zu den Ergebnissen der VIT Wespe für die VIT Biene weder eine Assoziation zwischen einer Therapiedauer von >36 Monaten (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,384$) noch zwischen einer Therapiedauer von >41 Monaten (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,413$) und dem Therapieerfolg nachgewiesen werden.

3.2.6.8. Nebenwirkungen während der VIT und Therapieerfolg

Es ließ sich weder eine Assoziation zwischen einem Auftreten von Nebenwirkungen während der Initialphase (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,398$) oder während der Erhaltungsphase (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,358$), noch zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen während des gesamten Therapiezeitraums (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,398$) und dem späteren Therapieerfolg nachweisen.

3.2.6.9. Stiche während der VIT und Therapieerfolg

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten systemischer Stiche während der VIT Biene und dem Therapieerfolg ($p= 0,686$).

Tabelle 26: Stiche während der Therapie und Therapieerfolg, VIT Biene

Stichereignisse während der Therapie	Therapieversager	Erfolgreich Immunisierte	Gesamt	p-Wert Exakter Test nach FISHER
Ja	3	9	12	0,686
Nein	4	17	21	
Gesamt	7	26	33	

3.2.7. Logistische Regression in Bezug auf den Therapieerfolg

3.2.7.1. Univariate logistische Regressionsanalyse

Tabelle 27: Univariate logistische Regressionsanalyse, VIT Biene

Parameter	Signifikanzniveau	OR	95% KI	
Geschlecht	0,321	2,500	0,409	15,293
<i>Cut-Off</i> Altersmedian (37,5 Jahre)	0,380	2,133	0,393	11,592
Allergiegrad vor der VIT	0,616	1,396	0,379	5,15
Allergiegrad vor der VIT, niedrig (Grad 1 & 2) gegenüber hoch (Grad 3 & 4)	Keine Ergebnisse			
Therapiedauer	0,321	2,5	0,409	15,29
Therapiedauer; <i>Cut-Off</i> 36 Monate	0,337	4,167	0,227	76,6
Intracutantest vor der VIT	0,053	2,071	0,99	4,335
Intracutantest nach der VIT	0,659	0,868	0,463	1,628
Intracutantest Rückgang auf „null“	Keine Ergebnisse			

Intracutantest Veränderung	0,045	2,502	1,019	6,142
Intracutantest Veränderung (niedriger oder höher oder gleich)	0,038	4,098	1,08	15,55
Intracutantest Veränderung (niedriger oder höher und gleich)	0,082	5,429	0,807	36,51
Systemische Nebenwirkungen auf VIT (während der Initialphase)	0,426	0,714	0,311	1,637
Systemische Nebenwirkungen auf VIT (während der Erhaltungsphase)	0,115	0,548	0,259	1,158
Vorliegen einer atopischen Diathese	0,074	0,174	0,025	1,187
RAST-Klasse vor der VIT	0,789	0,862	0,29	2,561
RAST-Klasse nach der VIT	0,352	0,671	0,29	1,552
Rückgang der RAST-Klasse auf „null“	Keine Ergebnisse			
Veränderung der RAST-Klasse	0,403	0,676	0,27	1,693
Veränderung der RAST-Klasse (niedriger oder höher und gleich)	0,649	0,69	0,139	3,414
Veränderung der RAST-Klasse (höher, niedriger oder gleich)	0,429	2,2	0,311	15,55

3.2.7.2. Beurteilung der logistischen Regressionsanalyse

Die Auswertung der Daten der VIT Biene konnte keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen den einzelnen untersuchten Parametern und dem Therapieerfolg aufzeigen.

3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.3.1. Mit dem Therapieerfolg assoziierte Parameter für die VIT Wespe

3.3.1.1. Therapiedauer

Für die VIT Wespe ließ sich statistisch belegen, dass sich die Therapiedauer signifikant auf den Therapieerfolg auswirkt. Es konnte gezeigt werden, dass diejenigen Patienten, die über der im vorliegenden Patientenkollektiv den Median kennzeichnenden Therapiedauer von 41 Monaten lagen, signifikant häufiger eine erfolgreiche Immunisierung erlangten, als diejenigen, deren Therapiedauer unterhalb 41 Monaten lag (Exakter Test nach FISHER, $p=0,018$). Für den *Cut-Off* bei 36 Monaten, der allgemein empfohlenen Mindesttherapiedauer für eine VIT, ließ sich dieser Zusammenhang nicht nachweisen.

3.3.1.2. Nebenwirkungen

Ferner zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Höhe des Ausprägungsgrades systemischer Nebenwirkungen während der Initialphase der VIT Wespe und einem späteren Therapieversagen (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,012$). Analog hierzu zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Höhe des Ausprägungsgrades systemischer Nebenwirkungen während der Erhaltungsphase und einem späteren Therapieversagen (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,036$).

Das Auftreten stärker ausgeprägter Nebenwirkungen korreliert demnach signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, nach der Hyposensibilisierung weiterhin systemisch auf Wespenstiche zu reagieren. Auch eine Zusammenfassung beider Therapieabschnitte, der Initialphase und der Erhaltungsphase, zeigte diesbezüglich eine Assoziation: Es besteht eine klare Korrelation zwischen dem maximalen Ausprägungsgrad der während der gesamten Therapiedauer der VIT Wespe aufgetretenen Nebenwirkungen auf Injektionen und dem späteren Therapieversagen (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,022$). Die Ausprägung systemischer Nebenwirkungen auf die Insektengiftapplikationen während der Therapie stellt einen unabhängigen prädiktiven Marker für das Therapieversagen dar. Eine Unterscheidung allein danach, ob über den gesamten Applikationszeitraum eine systemische Nebenwirkung auf die Injektionsgifte entwickelt wurde, oder nicht, ungeachtet des Ausprägungsgrades der Nebenwirkungen,

zeigte ebenfalls eine grenzwertige Korrelation zum späteren Therapieversagen (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,05$).

3.3.1.3. Stiche während der Therapie

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines ohne systemische Reaktion tolerierten Stichereignisses während der VIT Wespe und dem späteren Therapieerfolg (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,004$). Die Ergebnisse dieses Tests unterlagen aufgrund der kleinen Fallzahlen jedoch einer eingeschränkten Gültigkeit.

3.3.2. Mit dem Therapieerfolg assoziierte Parameter für die VIT Biene

Insgesamt gestaltete sich die Bestimmung prognostischer Parameter für den Therapieerfolg bei der VIT Biene deutlich schwieriger als für die VIT Wespe: Aufgrund häufig deutlich geringerer Fallzahlen war es in vielen Fällen nicht möglich gültige statistische Berechnungen durchzuführen. Auch eine Zusammenfassung einzelner untersuchter Parameter zu Gruppen führte in den meisten Fällen nicht zu gültigen Ergebnissen.

3.3.2.1. Nebenwirkungen

Anders als bei der VIT Wespe konnte für die VIT Biene keine Korrelation zwischen einer systemischen Reaktion als Nebenwirkung auf die Injektionen und einem späteren Therapieversagen nachgewiesen werden (Initialphase Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,257$, Erhaltungsphase Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,205$). Auch das generelle Auftreten systemischer Nebenwirkungen während des gesamten Therapiezeitraums, ungeachtet des Grades der Ausprägung, zeigte keine Assoziation zu einem späteren Therapieversagen (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,398$).

Insgesamt traten bei der VIT Biene Nebenwirkungen auf die Injektionen deutlich häufiger und auch in stärkerer Ausprägung auf, als bei der VIT Wespe (Tabelle 28). Sowohl bei der VIT Wespe als auch bei der VIT Biene waren Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Erreichen der Erhaltungsphase im Vergleich zur Initialphase jedoch deutlich rückläufig.

Tabelle 28: Gegenüberstellung Grad der Nebenwirkungen während VIT Wespe und VIT Biene

Grad der Nebenwirkungen	Einleitungsphase	Erhaltungsphase	Einleitungsphase	Erhaltungsphase
	Wespe	Wespe	Biene	Biene
Grad 0	532 (59,4%)	675 (75,8%)	76 (55,5%)	93 (67,9%)
Grad 1	215 (24%)	127 (14,2%)	27 (19,7%)	16 (11,7%)
Grad 2	109 (12,2%)	53 (5,9%)	26 (19%)	14 (10,2%)
Grad 3	39 (4,4%)	35 (3,9%)	8 (5,8%)	13 (9,5%)
Grad 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

4. Diskussion

Die VIT ist eine seit Jahrzehnten etablierte und validierte Methode zur kausalen Behandlung der Hymenoptereingiftallergie. Sie stellt eine risikoarme Möglichkeit dar, allergische Patienten vor potentiell lebensbedrohlichen systemischen Stichreaktionen zu schützen. Ziel ist es, Morbidität und Mortalität infolge Anaphylaxie zu verhindern und so die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu verbessern (Oude Elberink et al., 1997, Bonifazi et al., 2005). Die VIT führt in 80 bis nahezu 100% zu einem klinischen Schutz, d.h. nach abgeschlossener VIT kommt es bei einem erneuten Stichereignis nicht mehr zu einer systemischen Reaktion vom Sofort-Typ (Rueff et al., 1996, Przybilla, 2004b).

Im Folgenden soll diskutiert werden, in wie weit sich unsere Ergebnisse mit den Angaben in der Literatur decken und ob anhand unserer Auswertungen neue Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Es soll evaluiert werden, inwiefern sich die ermittelten prognostischen Parameter für den Therapieerfolg dazu eignen, die Therapie weiter zu verbessern. Neben grundlegenden Verfahren wie der Anamnese- und Datenerhebung sollen Vor- und Nachteile unterschiedlicher diagnostischer Verfahren in Bezug auf ihre Eignung für die VIT diskutiert werden.

4.1. Erfassung des spezifischen immunologischen Status

Die Indikationsstellung zur VIT stützt sich, neben der über den Allergiegrad ermittelten klinischen Diagnose einer Hymenoptereingiftallergie, auf verschiedene diagnostische Tests, die Aufschluss über den spezifischen immunologischen Status eines Patienten geben sollen. Bei der Hymenoptereingiftallergie handelt es sich um eine Allergie vom Sofort-Typ, die auf das Vorliegen zirkulierender spezifischer IgE-Antikörper und eine IgE-vermittelte Mastzellaktivierung zurückzuführen ist. Eine Bestimmung der venom-spezifischen IgE-Antikörper im Serum mittels RAST und eine Erfassung der IgE-vermittelten Hautreaktion im Intracutantest gehören daher zu den Standarduntersuchung in der Diagnostik der Hymenoptereingiftallergie (Przybilla, 2004b). Darüber hinaus gewinnen neuere Testmethoden wie die Bestimmung der basalen ST zunehmend diagnostische Bedeutung. Im Folgenden soll nicht nur diskutiert werden, in wie weit sich die unterschiedlichen Methoden für die Indikationsstellung zur VIT eignen,

sondern auch welche Parameter die Art der Therapie bestimmen oder prognostische Aussagekraft für den Therapieerfolg haben können.

4.1.1. Anamnese und Datenerhebung

Zu Anfang einer jeden allergologischen Erstvorstellung ist es notwendig zu erfassen, welche Form einer Allergie vorliegt und in welcher Ausprägung die allergischen Reaktionen bisher aufgetreten sind. Es muss unterschieden werden, ob lediglich lokale Symptome vorlagen oder eine systemische Reaktion aufgetreten ist. Hierfür müssen möglichst viele Informationen über den Patienten und das Stichereignis gesammelt werden. Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt die Durchführung einer standardisierten Anamneseerhebung bei Hymenopterenngiftallergie (Przybilla, 2004b). In der allergologischen Abteilung des UKE wurden standardisierte Formulare zur Anamnese- und Verlaufsdokumentation bei Hymenopterenngiftallergie gegen Ende der 1980er Jahre eingeführt. Da die für unsere Arbeit ausgewerteten Akten zum Teil bis in das Jahr 1980 zurückgehen, wiesen sie aufgrund uneinheitlicher Anamneseerhebungen teilweise noch unvollständige Angaben auf.

Mit Hilfe spezifischer Anamnesebögen lassen sich Patientendaten systematisch abfragen und übersichtlich dokumentieren. In der Allergieabteilung des UKE hat sich ein Anamnesebogen bewährt, der eine Auflistung der häufigsten allergischen Symptome beinhaltet, welche vom Arzt systematisch abgefragt werden können. Ergänzend bietet die aktuelle Empfehlung, Patienten nach allergischer Stichreaktion stationär in einer Klinik zu überwachen, die Möglichkeit einer vollständigen Erfassung aller aufgetretenen Symptome. Für den Patienten bietet die stationäre Überwachung zusätzliche Sicherheit, da im Falle biphasischer Verläufe akut interveniert werden kann (Golden, 2007, Ring, 2007a, Helbling et al., 2011). Eine standardisierte Form der Anamneseerhebung erlaubt eine sowohl retro- als auch prospektiv bessere Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit der Fälle. Individuelle Verläufe können sicherer gegeneinander abgegrenzt werden und bieten eine Grundvoraussetzung für eine effizientere Forschung und Therapieverbesserungen.

4.1.2. Ursprünglicher Allergiegrad

Patienten, die sich zur Durchführung einer VIT vorstellen, haben gemein, dass sie in der Vergangenheit eine anaphylaktische Stichreaktion auf einen Hymenopterenstich entwickelt haben. Der Ausprägungsgrad dieser Reaktion definiert den klinischen Allergiegrad. Das Vorliegen einer systemischen Stichreaktion in der Anamnese dient zur Diagnose- und Indikationsstellung für die VIT. Ein Vergleich des ursprünglichen Allergiegrades mit dem zu einem späteren Zeitpunkt erhobenen Allergiegrad, so zum Beispiel nach abgeschlossener VIT, dient als klinischer Parameter zur Prüfung des Therapieerfolgs. Während der Allergiegrad von entscheidender Bedeutung für die Indikationsstellung ist, wird ein Zusammenhang zwischen dem ursprünglichen Allergiegrad und dem Therapieerfolg in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Vermutung liegt nahe, dass ein Patient, der vor der Therapie eine besonders starke systemische Stichreaktion entwickelte, häufiger zu den Therapieversagern zählen oder mit stärkeren Nebenwirkungen auf die Injektionen der VIT reagieren könnte. Während Keating et al. eine Assoziation zwischen einer schweren Ausprägung anaphylaktischer Stichreaktionen vor der Therapie und einem späteren Misserfolg der VIT aufzeigen konnten (Keating et al., 1991), bestätigte sich dieser Zusammenhang in unseren Ergebnissen nicht. So zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen dem ursprünglichen Allergiegrad und dem Therapieerfolg. Patienten mit einem besonders hohen Allergiegrad vor der Therapie unterschieden sich im Therapieerfolg nicht von denjenigen, die vor der Therapie nur milde systemische Reaktionen auf einen Hymenopterenstich entwickelten. Auch in Arbeiten von Golden et al. konnte gezeigt werden, dass der ursprüngliche Allergiegrad keinen Rückschluss auf den Therapieerfolg zulässt (Golden, 2006). Golden statuierte ferner, dass unabhängig vom ursprünglichen Allergiegrad die systemische Stichreaktion auch bei den Therapieversagern häufig geringer ausgeprägt ist als vor der Therapie (Golden, 2006). Analog hierzu zeigte sich in unserer Arbeit für die VIT Wespe, dass sich keine Assoziation zwischen dem Allergiegrad vor der Therapie und dem späteren Therapieversagen nachweisen ließ und dass die systemische Reaktion nach abgeschlossener Therapie bei 31% der Therapieversager geringer ausgeprägt war als der ursprüngliche Allergiegrad vor der Hyposensibilisierung.

Für die vorliegende Arbeit wurde untersucht, ob der klinische Allergiegrad mit anderen Allergieparametern assoziiert sein könnte. Es zeigte sich, dass sich ein hoher

Allergiegrad weder in einer niedrigen Reaktionsschwelle im Intracutantest (siehe 4.1.3.) noch in einem hohen Wert im RAST (siehe 4.1.4.) widerspiegelt. Darüber hinaus konnte keine Assoziation zwischen der Höhe des Allergiegrades vor der Therapie und dem Auftreten oder Fehlen systemischer Nebenwirkungen nachgewiesen werden (VIT Wespe, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,788$; VIT Biene Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,437$). Auch die Differenzierung zwischen einem niedrigen Allergiegrad (Grade 1 und 2) und einem hohen Allergiegrad (Grade 3 und 4) vor der Therapie gab keinen Hinweis auf eine Assoziation zum Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen, weder während der *Rush*-Phase (VIT Wespe, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,277$; VIT Biene Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,975$), noch während der Erhaltungsphase (VIT Wespe, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,069$; VIT Biene Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,705$). Diese Ergebnisse konnten zeigen, dass der klinische Allergiegrad zwar einen hohen Stellenwert für die Diagnostik einer spezifischen Sensibilisierung hat, sich jedoch nicht als prognostischer Parameter für die Ergebnisse der anderen diagnostischen Tests oder den Verlauf der VIT eignet.

Trotz aller Bemühungen, Patienten systematisch zu befragen, gestaltet sich eine präzise Einordnung des Schweregrades der stattgehabten anaphylaktischen Stichreaktion retrospektiv in vielen Fällen schwierig: Es ist dem Patienten häufig nicht möglich, sich an alle aufgetretenen Symptome zu erinnern. Außerdem können im Nachhinein unspezifische Symptome wie Unwohlsein, Atemnot oder Schwindel, welche durchaus als Folge von Angst und Panik auftreten können, manchmal nicht von spezifischen Symptomen einer Allergie differenziert werden, und als Anzeichen einer systemischen Reaktion fehlgedeutet werden (Golden, 2007).

Zusammenfassend stellt der ursprüngliche Allergiegrad den entscheidenden Faktor zur Indikationsstellung zur VIT dar, gemäß Leitlinie sollte jedoch eine IgE-vermittelte Sensibilisierung als Ursache der allergischen Reaktion mittels Hauttest und/ oder In-vitro-Tests validiert werden. Der Allergiegrad dient hingegen nicht als prognostischer Parameter für das Auftreten von Nebenwirkungen während der VIT oder für den zu erwartenden Therapieerfolg. Zusammenhänge zwischen dem ursprünglichen Allergiegrad und IgE-vermittelten Ergebnissen im Intracutantest bzw. RAST werden in den folgenden Abschnitten detailliert diskutiert.

4.1.3. Intracutantest

Mittels Intracutantest lässt sich die individuelle Reaktionsschwelle eines Patienten auf unterschiedlich stark konzentrierte wässrige Allergen Zubereitungen, die intracutan injiziert werden, ermitteln. Obwohl es sich beim Intracutantest aufgrund seiner hohen Sensitivität und nachgewiesenen Sicherheit um einen Standardtest der Allergiediagnostik handelt (Goldberg und Confino-Cohen, 1997), spiegelt das Ergebnis nicht verlässlich den Grad der systemischen Reaktion auf einen Hymenopterenstich wider (Warrington, 2006, Golden, 2007). Epidemiologisch weisen über 30% aller Erwachsenen, die in den letzten 3 Monaten ein Stichereignis hatten, ohne hierauf eine systemische allergische Reaktionen entwickelt zu haben, sowohl eine Sensibilisierung im Intracutantest als auch einen positiven Nachweis venom-spezifischer IgE-Antikörper im Serum auf (Golden et al., 1989).

In unseren Auswertungen zeigte sich für die VIT Wespe, dass die vor der VIT erhobene Reaktionsschwelle im Intracutantest nicht mit der Schwere der systemischen Stichreaktion vor der Therapie assoziiert ist (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,424$). Für die VIT Biene zeigte sich zwar eine signifikante Assoziation zwischen dem Ergebnis im Intracutantest vor der Therapie und dem Allergiegrad vor der Therapie (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,038$), aufgrund zu geringer Fallzahlen (einzelne Testfelder mit einer erwarteten Häufigkeit <5) war das Testergebnis jedoch nur sehr eingeschränkt gültig. Insgesamt konnten unsere Ergebnisse zumindest für die VIT Wespe nachweisen, dass die Höhe der i.c. Stufe vor der VIT keinen verlässlichen Rückschluss auf den Ausprägungsgrad der stattgefundenen allergischen Stichreaktion erlaubt.

Golden et al. konnten zeigen, dass es bei asymptomatischen Patienten nach einem Stichereignis zu einem rascheren Abfall der Sensibilisierungsparameter gegenüber Hymenopterengift kommt und in 30-60% sogar zu einer fehlenden Nachweisbarkeit im Intracutantest nach 3-6 Jahren. Im Gegensatz dazu zeigten diejenigen Patienten, bei denen eine persistierende Sensibilisierung nachgewiesen werden konnte, ein erhöhtes Risiko eine systemische Stichreaktion zu entwickeln (Golden et al., 1997). Dies würde bedeuten, dass eine anhaltend erhöhte Sensibilisierung im Intracutantest zumindest einen Rückschluss auf die individuelle Allergiebereitschaft gibt. Die in unsere Arbeit eingegangenen Patientendaten ließen keinen Rückschluss darüber zu, in wie weit seit

dem letzten Stichereignis über die Zeit eine Veränderung der Sensibilisierung im Intracutantest stattgefunden haben könnte.

Arbeiten von Lerch und Muller zeigten, dass von allen prognostischen Parametern allein eine negative Testung im Intracutantest bei 0,001mg/l (entspricht 1µg/l) eine langfristige immunologische Toleranz verlässlich anzeigen konnte (Lerch und Muller, 1998). In unserer Arbeit konnte weder bei der VIT Wespe (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,707$) noch bei der VIT Biene (Exakter Test nach FISHER, $p= 1,0$) eine Assoziation zwischen einem negativen Ergebnis im Intracutantest auf die geringste von uns getestete Verdünnung, welche bei 0,1µg/l lag, und dem Therapieerfolg nachgewiesen werden. Da die von Lerch und Muller gewählte Konzentration eine Verdünnungsstufe über der von uns gewählten Testung lag, kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine ausbleibende Reaktion auf diese Verdünnung als prognostischer Parameter genutzt werden könnte. Ergänzend von uns untersuchte mögliche Zusammenhänge zwischen einer Zu- oder Abnahme der Hautreaktion im Intracutantest und dem späteren Therapieerfolg, zeigten keine signifikanten Assoziationen (VIT Wespe, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON $p= 0,861$, VIT Biene, Exakter Test nach FISHER $p= 0,147$).

Der Intracutantest eignet sich zusammenfassend als sensitiver Parameter für das Vorliegen einer IgE-vermittelten Sensibilisierung und stellt einen Standardtest in der Diagnostik der Hymenopterenengiftallergie dar. Da das Ergebnis im Intracutantest jedoch keinen verlässlichen Rückschluss auf den Ausprägungsgrad der allergischen Reaktion erlaubt, weder vor noch nach der VIT, sollte seine Aussagekraft vor allem zur Abgrenzung einer spezifischen Allergie gegenüber anderen Allergenen genutzt werden, speziell in Fällen in denen ein Patient sich über die Art des allergieauslösenden Insekts nicht sicher ist.

4.1.4. RAST In-vitro-Test

Spezifisches IgE beschreibt diejenige Fraktion des Gesamt-IgE, deren Spezifität gegenüber bestimmten Allergenen mit Hilfe von In-vitro-Testverfahren, z.B. dem RAST, nachgewiesen werden kann. Eine Untersuchung an 36 Patienten mit Hymenopterenengiftallergie konnte zeigen, dass das im RAST gemessene spezifische IgE zwar eine Sensibilisierung des Patienten nachweist, jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis im RAST und der systemischen Stichreaktion

besteht (Warrington, 2006). Zu ebendieser Schlussfolgerung führten auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit: Bei der VIT Wespe konnte zwischen den jeweils vor der Therapie erhobenen Ergebnissen im RAST und dem Allergiegrad keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,860$). Bei der VIT Biene ließ sich zwischen diesen beiden Variablen ebenfalls kein Zusammenhang aufzeigen (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,574$). In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv konnte darüber hinaus weder eine Assoziation zwischen dem ursprünglichen, vor Therapiebeginn gemessenen, spezifischen IgE im RAST (VIT Wespe, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,754$; VIT Biene, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,66$) noch zwischen dem nach Abschluss der Therapie gemessenen IgE im RAST (VIT Wespe, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,531$; VIT Biene, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,177$) und dem Therapieerfolg aufgezeigt werden. Auch eine Veränderung der RAST-Klasse durch die Therapie (VIT Wespe, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,899$; VIT Biene, Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,584$) und ein Rückgang des spezifischen IgE auf RAST-Klasse „null“ (VIT Wespe, Exakter Test nach FISHER, $p=0,63$; VIT Biene, Exakter Test nach FISHER, $p=0,149$) zeigen keine Korrelation zum Therapieerfolg.

Zusammenfassend konnten gezeigt werden, dass die Menge des spezifischen IgE im Serum weder zuverlässig den Allergiegrad vor der Therapie widerspiegelt, noch sich für Aussagen über den Therapieerfolg nach abgeschlossener VIT eignet. Ergänzend hierzu konnten Bonifazi et al. zeigen, dass weder die IgG-Konzentration an sich, die Veränderung der IgG-Konzentration oder aber die IgE/ IgG-Ratio eine Korrelation zum Therapieerfolg aufweisen (Bonifazi et al., 2005). Während mittels RAST somit eine IgE-vermittelte Sensibilisierung auf ein Allergen nachgewiesen werden kann, dient dieser Test nicht als prognostischer Parameter oder zur Kontrolle des Therapieerfolges. Die klinische Relevanz dieses Tests liegt vor allem in seiner Aussagekraft über eine generelle Sensibilisierung gegenüber einem bestimmten Allergen.

4.1.5. Bestimmung der basalen ST

In den letzten Jahren hat die Bestimmung der basalen ST einen zunehmenden Stellenwert in der Diagnostik der Hymenopterenallergie eingenommen. Sie findet vermehrt Einsatz bei der Indikationsstellung zur VIT sowie als prädiktiver Marker für den Therapieerfolg. Man geht davon aus, dass ihre Höhe die individuelle

Mastzellbeladung eines Organismus widerspiegelt (Dugas-Breit et al., 2010). In der Abteilung für Allergologie des UKE wird die regelhafte Bestimmung der ST erst seit dem Jahr 2006 durchgeführt, so dass in die vorliegende Arbeit keine Auswertungen bezüglich der ST mit eingeschlossen werden konnten.

Es wird vor allem bei Patienten mit sehr schwerer Anaphylaxie auf Hymenopterenstiche empfohlen, die ST-Konzentration zu bestimmen, da nach aktuellem Kenntnisstand jede Form von Mastzellerkrankung als Risikofaktor für erneute schwerste anaphylaktische Reaktionen anzusehen ist. So zeigte sich in einer retrospektiven Studie mit 32 Therapieversagern, dass bei 9 Patienten (28%) unter üblicher Erhaltungsdosis eine erhöhte basale ST nachgewiesen werden konnte (Rueff et al., 2001, Rueff und Przybilla, 2008). In diesen Fällen ist gemäß Leitlinien auch ein Stichprovokationstest zur Überprüfung des Therapieerfolges indiziert um im Falle eines Therapieversagens die Therapie unter erhöhter Erhaltungsdosis fortzuführen. Durch diese Maßnahme ließe sich fast immer eine vollständige Schutzwirkung erzielen (Przybilla, 2004a). Alternativ wird in diesen Fällen eine lebenslange Behandlung empfohlen.

In einer prospektiven Studie an 204 Patienten konnten Peternelj et al. zeigen, dass die Bestimmung der basalen ST zur Identifizierung einer Sensibilisierung auf Insektengift mit 90% eine höhere klinische Sensitivität aufwies als die Durchführung eines dermalen Pricktests mit einer Sensitivität von 64% und der Serum-IgE-Antikörperbestimmung mittels RAST mit einer Sensitivität von 76%. Die Bestimmung der ST habe eine überlegene Sensitivität zur Identifizierung einer Hymenoptereingiftallergie bei vergleichbarer oder besserer klinischer positiver Prädiktivität (Peternelj et al., 2009). Rueff et al. konnten zeigen, dass sich die Bestimmung der ST darüber hinaus zur Identifizierung derjenigen Patienten eignet, die besonders starke, mitunter lebensbedrohliche systemische Nebenwirkungen während der Initialphase aufweisen (Rueff et al., 2010). Insgesamt scheint die Bestimmung der ST einen vielversprechenden diagnostischen Test darzustellen, mit dessen Hilfe differenziertere Aussagen zur individuellen allergischen Reaktionsbereitschaft eines Organismus gemacht werden können.

Eine Multicenterstudie der Arbeitsgruppe Insektengiftallergie der EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) mit 962 Patienten konnte zeigen,

dass das Auftreten schwerer Stichreaktionen (RING UND MEßMER Grade 3 und 4) bei Patienten ohne VIT signifikant mit dem Vorliegen einer erhöhten oder im oberen Normbereich um die 95. Perzentile liegenden ST assoziiert ist. Die Bestimmung der ST wird bereits seit einigen Jahren in einer Leitlinie der DGAKI (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie) zur Erstdiagnostik bei Patienten mit Insektengiftallergie empfohlen. Die ST sollte stets in Zusammenschau mit allen anderen Risikofaktoren betrachtet werden und kann als zusätzliche Entscheidungshilfe zur Indikationsstellung dienen (Rueff, 2010).

4.1.6. Alternative Testmethoden

Neuere Testmethoden, welche in unserem Patientenkollektiv nicht angewendet wurden, wie der zelluläre Antigen Stimulationstest, der die Ausschüttung von Leukotrienmediatoren durch basophile Zellen nach Allergenexposition misst, oder der Basophilenaktivierungstest, welcher das Vorliegen bestimmter Marker immunologischer Aktivität, wie z.B. des CD63 auf der Oberfläche basophiler Zellen nach Allergenexposition nachweist, werden zukünftig vielleicht spezifischere Ergebnisse liefern können. Bisher ist die Datenlage zu diesen Methoden in Bezug auf wiederholte Allergenexpositionen jedoch noch nicht ausreichend verlässlich (Muller, 2010).

4.2. Durchführung der VIT

4.2.1. Therapieschema

Mit dem Ziel, bei geringen Nebenwirkungen und einer hohen Patientenzufriedenheit einen möglichst hohen Therapieerfolg zu erreichen, werden immer wieder neue Therapieschemata, d.h. definierte Bestimmungen darüber, in welcher Konzentration und zeitlichen Abfolge die Giftdosen im Rahmen einer VIT appliziert werden sollen, diskutiert und etabliert.

In den letzten Jahrzehnten haben am UKE vor allem das „*Rush*-Schema“ und das „Hamburger Schema“ Verwendung gefunden (siehe Tabelle 4). Beide Therapieschemata haben gemeinsam, dass am fünften Tag der Einleitungsphase eine Erhaltungsdosis von 100µg erreicht wird. Das Hamburger Schema ist durch deutlich geringer konzentrierte Anfangsdosen und ein bis drei Injektionen pro Tag

gekennzeichnet, während das *Rush*-Schema mit bis zu vier Injektionen pro Tag eine raschere Dosissteigerung vorgibt. Die Erhaltungsphasen beider Schemata sind identisch. In unserem Patientenkollektiv wurde bezüglich der unterschiedlichen verwendeten Therapieschemata keine Differenzierung vorgenommen, daher kann lediglich das homogene Kriterium des Erreichens der Erhaltungsdosis von 100µg am fünften Tag der Einleitungsphase gegenüber alternativen Therapieschemata diskutiert werden.

Rush- und *Ultra-Rush*-Protokolle, wie sie am UKE vermehrt in den letzten Jahren Verwendung finden, erlauben über ein zeitsparendes, rasches Erreichen der Erhaltungsdosis einen zügigen Aufbau eines immunologischen Schutzes und eignen sich daher besonders gut für hochgradig gefährdete allergische Personen (z.B. Barkeeper, Gärtner, Imker) oder für den Fall, dass eine rasche Immunisierung z.B. kurzfristig vor Beginn der Insektensaison angestrebt werden soll (Wenzel et al., 2003). Unser Patientenkollektiv konnte mit dieser Art von Therapieprotokoll für die VIT Wespe einen Therapieerfolg von 82,1% und für die VIT Biene von 80% verzeichnen. In unterschiedlichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Art der Dosissteigerung während der Einleitungsphase keine Auswirkungen auf den späteren Therapieerfolg hat, wohl aber auf das Auftreten von Nebenwirkungen (Rueff und Przybilla, 2008). So kann der Wechsel von einem konventionellen Schema auf ein *Rush*-Protokoll das Auftreten systemischer Nebenwirkungen nachweislich mindern (Wedi und Kapp, 2004). Auch durch eine Verkürzung der Initialphase auf nur 2 Tage kann eine erfolgreichen Minderung von Häufigkeit und Grad der Ausprägung von Nebenwirkungen erzielt werden (Brehler et al., 2000).

Während das gewählte Therapieprotokoll entscheidend zu einem schnellen und nebenwirkungsarmen Erreichen eines immunologischen Schutzes beitragen kann, scheint das Protokoll selbst im Gegensatz zu der gewählten Höhe der Erhaltungsdosis und Dauer der VIT keine relevante Bedeutung für den späteren Therapieerfolg zu haben. Diese Faktoren werden in den Abschnitten 4.2.2. und 4.2.3. gesondert ausführlich diskutiert.

4.2.2. Erhaltungsdosis

Es existieren unterschiedliche Empfehlungen zur Wahl der Erhaltungsdosis für die VIT. Während die Standardschemata meist eine Giftmenge von 100µg als Erhaltungsdosis

vorsehen, versprechen individuelle Anpassungen auf erhöhte Erhaltungsdosen von 150-200µg oder höher für Patienten mit Hinweisen auf ein mögliches Therapieversagen bessere Therapieerfolge. Es ist mittlerweile bekannt, dass der Therapieerfolg dosisabhängig ist (Wedi und Kapp, 2004).

Für die vorliegende Arbeit wurden lediglich Hyposensibilisierungen ausgewertet, bei denen die Erhaltungsdosis bei 100µg lag. Dies lag daran, dass die im Untersuchungszeitraum am UKE verwendeten Therapieschemata eine Erhaltungsdosis von 100µg vorsahen und Dosisanpassungen auf höhere Erhaltungsdosen noch nicht vorgenommen wurden. Unter einer Erhaltungsdosis von 100µg konnten in unserem Patientenkollektiv 82,1% der Patienten mit Wespengiftallergie und 80% der Patienten mit Bienengiftallergie erfolgreich immunisiert werden. Bei knapp jedem fünften Patienten konnte somit kein Therapieerfolg verzeichnet werden. Eine Erhaltungsdosis von 100µg scheint somit nicht für alle Patienten auszureichen, einen immunologischen Schutz vor systemischen Stichreaktionen aufzubauen.

In einer retrospektiven Studie mit 40 Patienten konnten Rüeff et al. zeigen, dass fast alle Patienten, die zunächst unter einer regulären Erhaltungsdosis von 100µg in vierwöchentlichen Abständen im Stichprovokationstest eine systemische Reaktion entwickelt hatten, durch eine Erhöhung der Erhaltungsdosis auf 150 bis 200µg in vierwöchentlichen Abständen erfolgreich therapiert werden konnten und auf einen erneuten Stichprovokationstest keine systemische Reaktion mehr entwickelten. Die meisten Patienten dieser Studie tolerierten die Steigerung der Erhaltungsdosis ohne stärkere Nebenwirkungen, lediglich bei einem Patienten kam es zu rezidivierenden, zum Teil schweren systemischen Nebenwirkungen (Rueff et al., 2001). Andere Therapiemodifikationen, bei denen höhere Erhaltungsdosen angestrebt werden, zum Beispiel die wiederholte Verabreichung der höchsten noch vertragenen Dosis in 14-tägigen Intervallen über mehrere Monate als Vorbereitung auf eine Erhaltungstherapie von 200µg, haben sich in einigen Kliniken bewährt (Rueff und Przybilla, 2008).

Neben einer Umstellung auf eine höhere Erhaltungsdosis während der laufenden VIT empfiehlt sich bei Therapieversagern, welche bereits eine VIT abgeschlossen haben, die Durchführung einer erneuten VIT mit von vornherein höher gewählten Erhaltungsdosen. Studien von Rüeff und Przybilla konnten zeigen, dass bei Therapieversagern die Möglichkeit besteht, die Erhaltungsdosis mit 200µg auf das

Doppelte der normalen Erhaltungsdosis zu steigern und so bei einem großen Anteil dieser Patienten doch noch einen Schutz erzielen zu können (Rueff et al., 2001, Przybilla, 2004b, Przybilla et al., 2011). Die Untersuchungen von Rueff führten ferner zu der Empfehlung, bei Patienten mit initial sehr starker Stichreaktion und einem erhöhten Risiko erneuter Insektenstiche, von Anfang an eine Erhaltungsdosis von 200µg anzustreben (Rueff et al., 2001). In den USA sind Erhaltungsdosen von 300-400µg Hymenoptergift durchaus üblich und es werden hierbei Therapieerfolge von bis zu 98% angegeben (Golden, 2006).

Unterschiedliche Quellen in der Literatur empfehlen sechs bis 12 Monate nach Beginn der VIT einen Stichprovokationstest durchzuführen um bei fehlendem Schutz eine frühzeitige Anpassung der Erhaltungsdosis auf 200µg vornehmen zu können. Besonders für Patienten mit Bienengiftallergie ist diese Maßnahme sinnvoll, da Bienen pro Stich bis zu 200µg, Wespen hingegen nur etwa 3-10µg Gift abgeben (Wedi und Kapp, 2004). Bei Patienten mit erhöhter ST und Bienengiftallergie besteht ebenfalls die Empfehlung der Erhöhung der Erhaltungsdosis auf 200µg (Przybilla, 2004a). Grundlage für diese Empfehlung bilden Daten, nach denen das Therapieversagen bei einer Erhaltungsdosis von 100µg bei Bienengiftallergie wesentlich häufiger auftritt als bei Wespengiftallergie (Muller et al., 1992). Diese Beobachtung zeichnete sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ab, in der ebenfalls mit Erhaltungsdosen von 100µg therapiert wurde und die Anzahl der erfolgreich Immunisierten nach VIT Wespe mit 82,1% ebenfalls etwas höher lag als nach VIT Biene mit 80%.

Im Jahr 2000 veröffentlichten Brehler et al. Daten zu einer erfolgreichen Minderung von Häufigkeit und Grad der Ausprägung von Nebenwirkungen während der Initialphase durch eine Verkürzung dieser auf nur 2 Tage (Brehler et al., 2000). Ebenso kann eine bessere Verträglichkeit bei Patienten mit starken Nebenwirkungen in einigen Fällen durch eine Erhöhung der Erhaltungsdosis auf 200µg oder höher erzielt werden (Muller, 1993, Przybilla, 2004b).

Insgesamt hat eine Erhöhung der Erhaltungsdosis nicht nur einen positiven Effekt auf den Therapieerfolg sondern scheint auch eine Verringerung des Auftretens systemischer Nebenwirkungen bewirken zu können. Dies führt zu der klinischen Konsequenz, dass im Falle eines Vorliegens von Risikofaktoren für ein Therapieversagen oder das

Auftreten von Nebenwirkungen nicht gezögert werden sollte, die Erhaltungsdosis rasch anzupassen oder von Anfang an höher zu wählen.

4.2.3. Therapiedauer

Während man ursprünglich davon ausging, die VIT müsse lebenslang durchgeführt werden, kamen nach einiger Zeit erste Empfehlungen auf, die Therapie bei negativen Ergebnissen in Hauttest und In-vitro-Testverfahren bereits nach 3-5 Jahren beenden zu können (Golden et al., 1998, Bilo, 2011). Die immer wieder in der Literatur diskutierte und auch in der vorliegenden Arbeit deutlich werdende Problematik, dass weder das Ergebnis im Intracutantest noch die Menge der im RAST gemessenen spezifischen Serum-IgE-Antikörper einen verlässlichen Rückschluss auf einen Therapieerfolg nach VIT ermöglichen, erlaubt keine definitiven Empfehlungen zur optimalen Therapiedauer.

In dieser Arbeit wurden alle Patienten darauf untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen einer Therapiedauer von ≤ 36 Monaten oder einer Therapiedauer von >36 Monaten und dem Therapieerfolg gibt. Mit 93,1% lag die Mehrheit unserer Patienten bei der VIT Wespe über der in der Literatur empfohlenen Mindesttherapiedauer von 36 Monaten. Dennoch konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem Therapieerfolg und einer Therapiedauer von >36 Monaten bestätigt werden. Als zweiter *Cut-Off* wurde daraufhin der Median der Therapiedauer der VIT Wespe, welcher bei 41 Monaten lag, gewählt. Tatsächlich zeigte sich nun eine signifikante Korrelation zwischen der Therapiedauer und dem Therapieerfolg: Diejenigen Patienten, deren Therapiedauer über 41 Monaten lag, erreichten signifikant häufiger eine erfolgreiche Immunisierung, d.h. sie tolerierten einen nach abgeschlossener Therapie aufgetretenen Feldstich ohne systemische Stichreaktion (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,018$). Für unsere Auswertungen für die VIT Wespe konnten wir nachweisen, dass eine Therapiedauer von über 41 Monaten einen unabhängigen prädiktiven Faktor für den Therapieerfolg darstellt.

Jerch et al. veröffentlichten 1998 Daten über die Langzeiterfolge der VIT bei 25 Patienten, die die Therapie über einen Zeitraum von mindestens 36 Monaten durchgeführt hatten. Sie konnten zeigen, dass signifikant mehr Patienten mit kürzeren Therapiedauern von im Schnitt 43,35 Monaten nach Abschluss der Therapie wieder systemische Reaktionen aufwiesen als diejenigen Patienten, die eine verlängerte

Therapie von im Schnitt 54,65 Monaten hatten durchführen lassen ($p < 0,01$) (Lerch und Muller, 1998). Im Jahr 1991 konnten Keating et al. zeigen, dass nach einer Therapiedauer von 5 Jahren ein stärker ausgeprägter IgE-Abfall verzeichnet werden kann als nach einer Therapiedauer von 2-4 Jahren. Dieselbe Studie zeigte eine Korrelation zwischen einer Therapiedauer von über 5 Jahren und der späteren Entwicklung deutlich geringer ausgeprägter systemischer Reaktionen auf, verglichen mit einer Therapiedauer über nur 2-4 Jahre (Keating et al., 1991).

Wie in Abschnitt 4.3.1. noch ausführlich erläutert wird, konnten wir das Auftreten systemischer Nebenwirkungen auf die VIT als unabhängigen prognostischen Parameter für den Therapieerfolg ausmachen. Diese Assoziation wird auch in der Literatur als Indikation zur Verlängerung der Therapiedauer interpretiert: Nach dem aktuellen Kenntnisstand sollten diejenigen Patienten, die bereits während der Erhaltungstherapie systemische Nebenwirkungen vom Sofort-Typ auf die Insektengiftinjektionen aufwiesen oder aber bei einem Stichereignis während der Therapie eine systemische Reaktion entwickelten länger als die empfohlenen 3-5 Jahre therapiert werden (Przybilla, 2004b, Muller, 1993).

Insgesamt scheinen über einen längeren Zeitraum durchgeführte Hyposensibilisierungen signifikant bessere Therapieerfolge zu erzielen als kürzere Behandlungen. Es ist bekannt, dass auch beim Vorliegen besonderer Risikofaktoren die Behandlung grundsätzlich über mindestens 5 Jahre und speziell bei bekannter Mastozytose oder bei Nachweis einer erhöhten basalen ST auch im individuellen Fall lebenslang fortgeführt werden sollte (Oude Elberink et al., 1997, Kleine-Tebbe et al., 2001). Golden statuierte im Jahr 2005 zusammenfassend, dass keine zu bereitwillige Therapiebeendigung stattfinden solle bei Patienten mit schwersten anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese, systemischen Reaktionen während der Therapie, Patienten mit Bienengiftallergie und Patienten mit weniger als 5 Jahren Therapie (Golden, 2006).

Bezüglich des richtig gewählten Zeitpunktes zur Beendigung der Therapie fehlen heute noch geeignete Tests. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass der höchste erreichte immunologische Schutz vor einer erneuten systemischen Stichreaktion in dem Patientenkollektiv nachweisbar war, welches sich noch mitten in der VIT befand: Bei der VIT Wespe entwickelten 94,7% ($n = 232$) der Patienten keine systemische Reaktion auf einen Feldstich während der laufenden VIT. Bei der VIT Biene zeigte sich während

der Therapie mit 100% (n= 21) sogar ein vollständiger immunologischer Schutz aller Patienten. Diese Beobachtung und die deutliche Diskrepanz dieser Werte mit den nach Beendigung der Therapie erzielten Zahlen erfolgreich Immunisierter lässt die Annahme zu, dass die Therapiedauer in jedem Fall über 41 Monate, aber insgesamt eher noch darüber oder sogar bei einer lebenslangen Therapie liegen sollte. Auch in der Literatur finden sich Belege dafür, dass ein sicherer Schutz vor erneuter anaphylaktischer Reaktion auf einen Hymenopterenstich nur durch eine langfristige, mitunter lebenslang fortgesetzte VIT erzielt werden kann (Rueff et al., 2001).

4.3. Nebenwirkungen und Stichreaktionen

4.3.1. Nebenwirkungen auf Injektionen

Hypererge Lokalreaktionen und systemische Nebenwirkungen auf die Injektionen stellen zum einen für den Patienten einen unangenehmen Aspekt der VIT dar, zum anderen liefern sie dem Arzt Aufschluss über die spezifische Immunitätslage des Patienten gegenüber dem Allergen, gegen das hyposensibilisiert wird. Lokale Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle treten fast immer auf und zeigen in der Regel im Therapieverlauf eine Abnahme in ihrer Häufigkeit und Ausprägung (Rueff und Przybilla, 2008). Von klinischer Relevanz sind ausschließlich verstärkte Lokalreaktionen von >10cm Durchmesser und einer Persistenz von mehr als 24 Stunden. Die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen während der Initialphase wird in der Literatur mit zwischen 3,1- 50% sehr unterschiedlich angegeben (Rueff und Przybilla, 2008). Daten speziell zum *Rush*-Verfahren in Deutschland zeigten, dass es bei Erwachsenen und Kindern in ca. 10% zu systemischen Nebenwirkungen auf die Injektionen kommt (Rueff, 2006). Das Risiko systemischer Nebenwirkungen wird während der Initialphase höher angegeben als in der Erhaltungsphase (Bilo, 2011). Beide Beobachtungen entsprechen den Ergebnissen die auch in dieser Arbeit gemacht werden konnten: Während bei der VIT Wespe in der Initialphase 24% der Patienten leichte systemische Reaktionen und 16,6% der Patienten mittlere bis schwere systemische Reaktionen auf die Giftapplikationen aufwiesen, zeigten in der Erhaltungsphase 75% der Patienten keine systemischen Reaktionen mehr. Bei der VIT Biene verhielt es sich ähnlich: während in der Initialphase bei über 50% der Patienten hypererge Lokalreaktionen oder systemische Reaktionen auftraten, waren es während

der Erhaltungsphase nur noch rund 30% der Patienten, bei denen diese Reaktionen verzeichnet werden konnten.

Auch medikamentös kann die Ausprägung von Nebenwirkungen abgemildert werden: Eine additive Gabe von Antihistaminika am Applikationstag beeinflusst das Nebenwirkungsprofil günstig und kann signifikant zu einer Minderung sowohl lokaler als auch der systemischen Reaktionen beitragen (Brockow et al., 1997, Muller et al., 2001). Antihistaminika wird darüber hinaus nachgesagt, einen günstigen Einfluss auf den Therapieerfolg zu haben, so zeigte sich in einer Studie von Müller et al. bei denjenigen Patienten, die vor jeder Injektion Antihistaminika erhalten hatten, ein selteneres Auftreten systemischer Reaktionen auf einen später durchgeführten Stichprovokationstest (Muller et al., 2001). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass auch durch eine Begleittherapie oder Vorbehandlung mit einem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab) eine bessere Verträglichkeit der VIT erzielt werden kann. Diese Behandlung wird als Co-Medikation speziell im Falle wiederholter systemischer Reaktionen und bei Versagen der Begleittherapie mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum empfohlen (Przybilla et al., 2011).

In der Literatur wird das Risiko für die Ausbildung schwerer Nebenwirkungen auf die VIT als insgesamt sehr niedrig, aber für die VIT Biene als deutlich höher angegeben als für die VIT Wespe (Bilo, 2011). Wir konnten auch diese Beobachtung bestätigen: Es konnte zum einen gezeigt werden, dass das Gesamtrisiko verstärkte lokale oder systemische Nebenwirkungen zu entwickeln bei der VIT Biene mit 44,5% in der Initialphase und 42,4% in der Erhaltungsphase deutlich höher liegt und einen weniger starken Abfall aufweist als bei der VIT Wespe mit 40,6% in der Initialphase und 24% in der Erhaltungsphase. Zum anderen zeigten sich bei der VIT Biene mit 19,7% doppelt so häufig schwerere Nebenwirkungen während der Erhaltungsphase (Grade 2 und 3) als bei der VIT Wespe mit 9,8%. Laut Rüeff und Przybilla kann das Auftreten hypererger Lokalreaktionen auf die Insektengiftapplikationen im Rahmen der VIT als klarer Hinweis auf das Auftreten späterer systemischer Stichreaktionen angesehen werden (Rueff und Przybilla, 2008). Bereits im Jahr 1998 zeigten Golden et al., dass das Auftreten systemischer Nebenwirkungen während der Therapie einen Risikofaktor für persistierende systemische Stichreaktionen nach Therapieabschluss darstellt. Dies gelte sowohl für systemische Reaktionen auf eine Giftapplikation im Rahmen der VIT als auch auf für systemische Reaktionen auf einen stattgefundenen Hymenopterenstich.

Diejenigen Patienten mit einer systemischen Reaktion auf Injektion oder Feldstich während der Therapie zeigten ein 46%-iges Risiko ein Rezidiv zu entwickeln, während diejenigen Patienten ohne systemische Reaktion lediglich ein 8%-iges Risiko hierfür aufwiesen (Golden et al., 1998). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Auftreten systemischer Nebenwirkungen während der Therapie einen unabhängigen prädiktiven Faktor für den Therapieerfolg darstellt. So konnte für die VIT Wespe eine signifikante Assoziation zwischen dem Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen sowohl während der Initialphase (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,012$) aber auch während der Erhaltungsphase (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,036$) und dem späteren Therapieerfolg nachgewiesen werden. Für die VIT Biene konnten keine verlässlichen Berechnungen erfolgen, da aufgrund der geringen Stichprobengröße keine gültigen Ergebnisse resultierten. Eine etwaige prognostische Aussagekraft könnte nur durch größere Stichproben validiert werden.

In der Literatur finden sich ferner Hinweise darauf, dass das weibliche Geschlecht mit der Ausprägung systemischer Nebenwirkungen assoziiert ist (Wedi, 2007). Auch diesen Zusammenhang konnten wir bestätigen: Bei der VIT Wespe zeigten sich sowohl in der Initialphase (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p=0,001$) als auch in der Erhaltungsphase (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p<0,001$) signifikant häufiger systemische Reaktionen bei den Frauen als bei den Männern.

Zusammenfassend zeigt sich, dass das weibliche Geschlecht, die Verwendung von Bienengiftpräparaten und die Initialphase mit einer verstärkten Ausprägung systemischer Nebenwirkungen assoziiert sind.

4.3.2. Stichreaktionen während der VIT

Bei 232 Patienten, die gegen Wespengift hyposensibilisiert wurden, kam es während der Therapie zu einem Feldstich durch eine Wespe. Von diesen Patienten zeigten 94,7% keine systemische Reaktion auf den Wespenstich. In einer Subgruppen-Analyse derjenigen Patienten, die während der VIT Wespe erneut gestochen worden sind, zeigte sich im Exakten Test nach FISHER ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem problemlos tolerierten Stichereignis und dem späteren Therapieerfolg (Exakter Test nach FISHER, $p=0,004$). Diese Aussage kann jedoch nur als Hinweis auf eine mögliche signifikante Korrelation gewertet werden, da die Fallzahlen zu gering sind. Nur durch

größere Fallzahlen könnte eine mögliche prognostische Aussagekraft eines ohne systemische Reaktion tolerierten Feldstiches während der VIT auf den späteren Therapieerfolg validiert werden.

Bei 21 Patienten aus der Gruppe der VIT Biene kam es während der Therapie zu einem erneuten Stichereignis durch eine Biene, wobei keiner der Patienten eine systemische Reaktion entwickelte. Während der laufenden VIT Biene zeigte sich somit bei 100% der Patienten ein immunologischer Schutz vor systemischen Stichreaktionen. Die Beobachtung, dass während der VIT Biene 100% der erneut von einer Biene gestochenen Patienten keine systemische Reaktion auf den Stich entwickelten, hingegen nach Absetzen der Therapie nur 80% der Patienten einen Bienenstich ohne systemische Reaktionen tolerierten, bestärkt die Annahme, dass ein sicherer Schutz vor erneuter anaphylaktischer Reaktion auf einen Hymenopterenstich womöglich nur durch eine langfristige Fortführung der VIT erzielt werden kann (Rueff et al., 2001). Ähnlich verhielten sich die Daten bei der VIT Wespe: während unter laufender Therapie 94,7% der erneut von einer Wespe gestochenen Patienten auf diesen Feldstich keine systemische Reaktion entwickelten, lag die Quote der erfolgreich Immunisierten nach Beendigung der Therapie nur noch bei 82,1%.

4.4. Überprüfung des Therapieerfolgs mittels Stichprovokation

Mit Beendigung der VIT stellt sich dem Patienten und dem Arzt die Frage, ob mit der durchgeführten Therapie ein Schutz gegen das vormals allergieauslösende Hymenoptergift aufgebaut werden konnte. Es ist bekannt, dass nicht alle Patienten mit den üblichen Behandlungsschemata geschützt werden können. In der Literatur wird der Anteil der Therapieversager nach VIT mit bis zu 20% angegeben (Przybilla et al., 1987). Diese Zahlen entsprechen in etwa unseren Ergebnissen mit einem Anteil von Therapieversagern bei der VIT Wespe von 17,9% und bei der VIT Biene von 20%. In unserem Patientenkollektiv wiesen die Therapieversager der VIT Wespe in 59% der Fälle unverändert starke und in 31% geringer ausgeprägte systemische Reaktionen auf ein Stichereignis auf, als vor der Therapie. Bei den Therapieversagern nach VIT Biene trat in 85% der Fälle eine im Vergleich zum ursprünglichen Allergiegrad unverändert starke systemische Stichreaktion auf, in 15% war die systemische Reaktion milder ausgeprägt als vor der Therapie. Unsere Daten stützen sich auf Berichte derjenigen Patienten, die sich nach Therapieabschluss zu den empfohlenen jährlichen

Verlaufskontrollen in unserer Ambulanz wiedervorgestellt haben. Es ist anzunehmen, dass eine weit größere Anzahl an Patienten nach abgeschlossener VIT erneut einen Feldstich erlitten hat, als diese Gruppe. Um die Aussagekraft von derartigen Auswertungen zu optimieren und repräsentativere Ergebnisse über den Therapieerfolg zu ermitteln, bedarf es einheitlicher Methoden zur Überprüfung des Therapieerfolgs.

Um nicht geschützte Patienten zu identifizieren, gibt es bis heute außer einem natürlichen Stichereignis selbst, sei es im Rahmen eines Feldstiches oder eines Stichprovokationstests, keine verlässlichen Methoden (Rueff und Przybilla, 2008). In einigen Kliniken erfolgt bei Therapieabschluss eine Überprüfung des Therapieerfolgs mittels Stichprovokation. Der Stichprovokationstest wird, obwohl er als einer der besten verfügbaren Tests zur Kontrolle des Therapieerfolgs gilt, in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Arbeit von Wedi konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer Stichprovokation prinzipiell für jeden Insektengiftallergiker sinnvoll ist, der sich in der Erhaltungsphase der VIT befindet (Wedi, 2007). Tritt nämlich bei der Testung eine systemische Reaktion auf, stellt sich die Indikation zur Dosiserhöhung auf 200µg (Rueff et al., 2001). Auch Rueff et al. empfehlen, 6 bis 12 Monate nach Einleitung der VIT einen Stichprovokationstest durchzuführen, um im Falle eines fehlenden Schutzes eine Erhöhung der Erhaltungstherapie vornehmen zu können (Rueff et al., 1996, Przybilla et al., 2011). Es wird darauf hingewiesen, dass speziell bei der Bienengiftallergie im Falle eines fehlenden Schutzes eine Dosiserhöhung erwogen werden sollte, da hier bei einem Feldstich ohnehin deutlich höhere Giftdosen abgegeben werden als bei einem Wespenstich (Rueff, 2000).

In der Regel ist ein Stichereignis an sich -und speziell im Fall einer Ungewissheit darüber, ob und in welchem Ausmaß eine systemische Reaktion auftreten wird- für den Patienten eine unangenehme Prozedur. Während die Durchführung eines Stichprovokationstests in der Theorie eine erhöhte Transparenz über den Therapieerfolg jedes einzelnen Patienten liefern könnte, sei zu bedenken, dass viele Patienten einem Stichprovokationstest ablehnend gegenüberstehen. Somit würde das Vorhaben eine standardmäßige Testung durchzuführen allein, noch nicht zu einer vollständigen Testung aller Patienten führen. Hinzu kommt die gängige Meinung, dass ein einziger durchgeführter Stichprovokationstest nicht ausreichend aussagekräftig ist: Die Reproduzierbarkeit eines einzigen negativen Stichprovokationstests wurde in Studien von Franken et al. als gering beurteilt. So entwickelten 21% der gestesteten Personen

bei einer Wiederholung des Stichprovokationstests eine systemische Reaktion, obwohl es bei der ersten Durchführung zu einem negativen Ergebnis gekommen war (Franken et al., 1994). Insgesamt gibt es nur eine geringe Datenlage bezüglich wiederholter Stichprovokationstests nach abgeschlossener VIT. In einigen Kliniken hat sich eine dreimalige Durchführung des Stichprovokationstests bewährt, so beschreiben Dubois et al., dass ein dreimalig negatives Ergebnis im Stichprovokationstest etwa einem Risiko von 2,7% entspricht, erneut eine systemische Reaktion auf einen Hymenopterenstich zu entwickeln (Dubois, 2003). Auch wird das mittels Stichprovokationstest gelieferte Ergebnis insgesamt als aussagekräftiger gewertet als das eines Feldstiches, während das Ergebnis für die Wespengiftallergie jedoch als weniger zuverlässig gilt als für die Bienengiftallergie (Muller, 2010).

Neben der hohen Variabilität der einzelnen vorkommenden Insekten und der eingeschränkten Verfügbarkeit dieser Insekten außerhalb der Saison, stellt die fehlende Möglichkeit zum Einsatz des Tests in verblindeten Studien einen weiteren Nachteil des Stichprovokationstests dar (Dubois, 2003).

Bei Patienten mit Mastozytose aber auch schweren kardiovaskulären oder pulmologischen Erkrankungen besteht eine relative Kontraindikation zur Durchführung einer Stichprovokation (Rueff et al., 1996). Auch bei Patienten mit anamnestisch schwerer systemischer Reaktion vor Therapiebeginn sollte von der Durchführung eines Stichprovokationstests abgesehen werden, da hier eine relative Kontraindikation vorliegt (Dubois, 2003). Trotzdem kann es jedoch gerade bei diesen Patienten notwendig sein, einen Stichprovokationstest durchzuführen um im Falle einer systemischen Reaktion eine Anpassung der Erhaltungsdosis vorzunehmen (Przybilla, 2004a) oder die geplante Therapiedauer zu verlängern.

Unser Patientenkollektiv erlaubte eine retrospektive Analyse von insgesamt 179 Patienten die nach Hyposensibilisierung gegen Wespengift wieder von einer Wespe gestochen worden sind und von 35 Patienten, die nach Hyposensibilisierung gegen Bienengift wieder von einer Biene gestochen worden sind. In der vorliegenden Arbeit konnten so zwar signifikante Assoziationen zwischen unterschiedlichen untersuchten Parametern und dem Therapieerfolg belegt werden, dennoch steht außer Frage, dass im Falle einer systematischen Abschlusskontrolle mittels Stichprovokationstest wesentlich mehr Informationen zum Therapieerfolg der insgesamt 1020 Patienten hätten

gesammelt werden könnten. Gerade in Hinblick auf die in der vorliegenden Arbeit wenigen auswertbaren Fälle bei der VIT Biene und das Wissen, dass speziell bei der Bienengiftallergie häufiger Therapieanpassungen erfolgen müssen als bei der Wespengiftallergie, würde sich durch den regelhaften Einsatz eines Stichprovokationstests die Möglichkeit ergeben, auch ohne einen Feldstich rechtzeitig diejenigen Patienten herauszufiltern, welche von einer Verlängerung der Therapiedauer oder einer Erhöhung der Erhaltungsdosis profitieren könnten. Auch wäre man um den Therapieerfolg erfassen zu können nicht auf die Gewissenhaftigkeit und Initiative der Patienten angewiesen, zu den empfohlenen jährlichen Nachkontrollen zu erscheinen.

In Anbetracht aller kontrovers diskutierten Vor- und Nachteile des Stichprovokationstests steht die Entwicklung alternativer In-vivo- und In-vitro-Testmethoden zur Evaluierung des Therapieerfolgs nach VIT in einem besonderen Fokus.

4.5. Prädiktive Marker für den Therapieerfolg

Zwar ändern sich durch die VIT bei den meisten Patienten die Reaktivität im Intracutantest und die Konzentration von insektenspezifischem IgE im Serum, doch lässt sich hieraus nicht die klinische Reaktionslage des Patienten ableiten (Rueff und Przybilla, 2008). Wir konnten einzelne Faktoren ermitteln, die den Therapieerfolg beeinflussen. So konnten wir nachweisen, dass eine Therapiedauer von > 41 Monaten signifikant mit dem Therapieerfolg assoziiert ist und das Auftreten systemischer Nebenwirkungen während der VIT einen unabhängigen prädiktiven Parameter für ein Therapieversagen darstellt.

Rüeff et al. konnten zeigen, dass sich die Bestimmung der ST zur Identifizierung derjenigen Patienten eignet, die besonders starke, mitunter lebensbedrohliche systemische Nebenwirkungen während der Initialphase aufweisen (Rueff et al., 2010). Da wir das Auftreten systemischer Nebenwirkungen während der VIT als unabhängigen prognostischen Parameter für ein Therapieversagen ausmachen konnten, stellt diese diagnostische Maßnahme einen vielversprechenden Ansatz dar, Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, systemische Nebenwirkungen auf die VIT zu entwickeln, bereits vor Beginn der VIT zu identifizieren. Dies könnte über eine frühzeitige Therapieanpassung in Bezug auf Therapiedauer und Erhaltungsdosis zu einem höheren

Therapieerfolg führen. Da auch Patienten zu den Therapieversagern zählen, die keine systemischen Nebenwirkungen auf die VIT entwickelten und umgekehrt, scheint ein prospektiver Marker für das Auftreten von Nebenwirkungen allein nicht auszureichen. Während verschiedene Patientencharakteristika somit als Indikatoren für ein erhöhtes Risiko des Therapieversagens genutzt werden können, mangelt es an Parametern, die einen sicheren Rückschluss auf den erworbenen immunologischen Schutz erlauben. Zwar scheint es notwendig, einen universellen Test zu finden, der möglichst eindeutig ein Therapieversagen vorhersagt, doch ist es auch denkbar, dass die Aussagekraft mehrerer unterschiedlicher Tests dafür genutzt werden kann, ein immunologisches Profil jedes Patienten zu erstellen um für den Patienten eine auf ihn individuell zugeschnittene Therapie zu konzipieren. Es bedarf hier weiterer Untersuchungen an größeren Patientengruppen.

4.6. Zukünftige Aussichten

Grundlegend für die Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren ist ein genaues Verständnis über die molekularbiologischen Abläufe, die einer Allergie zugrunde liegen und eine Erforschung der genauen Mechanismen, denen die Entwicklung einer immunologischen Toleranz unterliegt. Frühe immunologische Reaktionen, so wie ein Anstieg des in vielen Geweben befindlichen Enzyms Indoleamin-2,3-Dioxygenase (nachfolgend IDO) könnten hier eine Rolle spielen. Das Enzym IDO bewirkt den Verbrauch der Aminosäure Tryptophan, welche in hohem Maße auch von Monozyten und regulatorischen T-Zellen exprimiert wird. Eine nachweisliche IDO-bedingte Tryptophanabsenkung kann bereits am ersten Tag nach Allergen-Injektion im Rahmen der VIT laborchemisch nachgewiesen werden. Der Tryptophan-Katabolismus wird als einer der Schlüsselmechanismen der erworbenen Toleranz diskutiert (Bussmann et al., 2010). Die genauen Mechanismen und deren Aussagekraft für den Therapieerfolg sind Gegenstand aktueller Forschung.

Neben dem gesetzten Ziel zu verstehen, welchen Mechanismen die Entwicklung einer immunologischen Toleranz eines Organismus auf ein Allergen unterliegt, gibt es auch völlig neue Therapieansätze wie etwa die Anwendung monoklonaler Antikörper: Aktuell wird die Verwendung von Omalizumab, einem rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper gegen IgE (Anti-IgE-Antikörper), der für die Therapie des Asthma bronchiale zulassen ist, untersucht. Die Anwendung zielt derzeit vornehmlich

auf die Therapie schwerer Anaphylaxie bei Vorliegen einer Mastozytose. Durch eine Begleittherapie oder Vorbehandlung mit Omalizumab kann eine verbesserte Verträglichkeit der VIT erzielt werden (Przybilla et al., 2011). Unter Anwendung dieses Antikörpers sollen die Konzentrationen von freiem IgE laut Literatur um über 90% sinken (Tamarcaz und Hauser, 2008).

Vielfältige neue molekularbiologische Methoden weisen den Weg in Richtung der Entwicklung rekombinanter Allergene, hypoallergener Allergene oder allergenimmunstimulierender Komplexe (Wedi und Kapp, 2004) und liefern aussichtsreiche Ansätze für die Entwicklung zukünftiger Therapiemodelle.

Insgesamt sollte die Vielfalt der unterschiedlichen verfügbaren diagnostischen Methoden so ausgenutzt werden, dass eine Anpassung einer individuellen VIT für jeden Patienten erfolgen kann, in der Art, Dauer und Dosis der Insektengiftapplikationen individuell festgelegt wird.

Es ist anzumerken, dass selbst das beste Therapieschema keinen Nutzen hat, wenn es nicht angewandt wird. Noch immer kommt es zu häufig vor, dass Patienten mit schweren systemischen Reaktionen auf einen Insektenstich in Krankenhäuser eingeliefert werden müssen, obwohl anamnestisch eine Insektengiftallergie schon zuvor bekannt war, die Patienten jedoch aufgrund unzureichender Aufklärung über die Therapiemöglichkeiten trotz vorliegender Indikation weder Notfallmedikamente bei sich tragen, noch sich einer VIT unterziehen (Bilo und Bonifazi, 2007). Es wird angenommen, dass bisher nur rund 10% aller Patienten mit Hymenopterenngiftallergie adäquat allergologisch betreut werden (Przybilla, 2010). Aus diesem Grund sollte die außer Frage stehende Notwendigkeit, alle Patienten mit Insektengiftallergie besser über die Indikationen und therapeutischen Möglichkeiten der VIT aufzuklären, abschließend besonders betont werden.

5. Zusammenfassung

Rund 19% der Bevölkerung entwickeln gesteigerte örtliche Reaktionen und zwischen 0,8% und 5% systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Insektenstiche. Neben Maßnahmen zur Vermeidung von Stichen und einer symptomatischen Akuttherapie im Falle eines Stichereignisses bietet sich dem allergischen Patienten als einzig kausale Therapieoption eine spezifische Immuntherapie (Przybilla et al.).

Die Venom Immuntherapie (VIT) ist eine seit Jahrzehnten etablierte und validierte Methode zur Behandlung von Patienten mit Hymenoptereingiftallergie. Durch wiederholte subcutane Injektionen verdünnter Insektengiftzubereitungen in steigender Konzentration und nach definierten Schemata wird eine immunologische Modulation des Organismus bewirkt, deren Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Es handelt sich um eine risikoarme Therapie mit Erfolgsquoten von 80 bis nahezu 100%, die zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beitragen kann.

In einer retrospektiven Arbeit wurden 1033 abgeschlossene VIT ausgewertet, darunter 896 VIT mit Wespengift (VIT Wespe) und 137 VIT mit Bienengift (VIT Biene). Der Therapieerfolg lag unter Verwendung eines *Rush*-Schemas, bzw. des „Hamburger Schemas“, einer Erhaltungsdosis von 100µg und einer Therapiedauer von im Median 41 Monaten bei 82,1% für die VIT Wespe bzw. einer Therapiedauer von im Median 43,8 Monaten bei 80% für die VIT Biene.

Das jeweilige Patientenkollektiv wurde bezüglich unterschiedlicher Patienten- und Therapiemerkmale untersucht. Eine mögliche Assoziation der erhobenen Parameter mit dem Therapieerfolg wurde geprüft.

Während spezifische IgE-Antikörper ein eindeutiges Zeichen einer Sensibilisierung auf ein bestimmtes Allergen darstellen und den Goldstandard in der Allergiediagnostik ausmachen, konnten wir zeigen, dass sich weder der Intracutantest, noch die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper im Serum mittels Radioallergosorbenstest (RAST) dazu eignen, einen verlässlichen Rückschluss auf die Allergiebereitschaft des Organismus nach Beginn einer Hyposensibilisierung zu ziehen. Mittels Stichprovokationstest ließe sich zu einem beliebigen Zeitpunkt während oder nach der VIT eine bessere Aussage zum Therapieerfolg machen, mit der Möglichkeit einer Anpassung der Therapie.

Es konnte nachgewiesen werden, dass das Auftreten systemischer Nebenwirkungen auf die VIT einen unabhängigen prädiktiven Faktor für das Therapieversagen darstellt: Es liegt nicht nur eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Auftreten systemischer Nebenwirkungen in Initialphase und dem Therapieerfolg (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,012$), sondern auch während Erhaltungsphase und dem späteren Therapieerfolg vor (Chi-Quadrat-Test nach PEARSON, $p= 0,036$).

Es konnte für die VIT Wespe gezeigt werden, dass eine Therapiedauer von über 41 Monaten signifikant mit dem Therapieerfolg korreliert (Exakter Test nach FISHER, $p= 0,018$). Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass ein während der Therapie ohne systemische Reaktion tolerierter Wespenstich mit dem späteren Therapieerfolg korrelieren könnte.

Die Beobachtung, dass während laufender VIT Wespe 94,1% der Patienten und während laufender VIT Biene 100% der Patienten keine anaphylaktische Stichreaktionen auf Feldstiche aufwiesen, während nach Therapieabschluss lediglich 82,1% bzw. 80% der Patienten eine erfolgreiche Immunisierung aufwiesen, erlaubt die Annahme, dass, statt die Therapie nach 3-5 Jahren zu beenden, durch eine langfristige Fortführung der Therapie womöglich der sicherste Schutz vor erneuten Stichreaktionen erzielt werden könnte. Neben einer Verlängerung der Therapiedauer eignet sich in vielen Fällen eine Erhöhung der Erhaltungsdosis um das Risiko eines Therapieversagens erfolgreich zu mindern.

Durch den retrospektiven Charakter und die ausschließliche Auswertung von Daten derer Patienten, die auf freiwilliger Basis Folgentersuchungen im UKE haben vornehmen zu lassen ist die Aussagekraft der vorliegenden Studie eingeschränkt.

Trotz zunehmender wissenschaftlicher Erkenntnisse über die Faktoren, die den Therapieerfolg begünstigen, ist es noch nicht gelungen die Therapie so zu konzipieren, dass eine vollständige immunologische Toleranz aller Patienten erreicht wird. Weiterführende Untersuchungen zum Stellenwert der ST für die Allergiediagnostik, biochemische Untersuchungen zur Entschlüsselung der Mechanismen, welche die unter der VIT stattfindende Immunmodulation bedingen, z.B. dem Tryptophan-Katabolismus, sowie den Einsatz rekombinanter Anti-IgE-Antikörper wie Omalizumab stellen für die Zukunft vielversprechende Methoden zur Verbesserung der VIT dar.

6. Literaturverzeichnis

- ABELLÓ, A. (2011) Medizinische Kundenberatung der Firma ALK Abelló, First Level Support.
- BELLINGHAUSEN, I., KNOP, J. & SALOGA, J. (2006) [Mechanisms of specific immunotherapy]. *Hautarzt*, 57, 855-9.
- BILO, B. M. & BONIFAZI, F. (2007) Advances in hymenoptera venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 7, 567-73.
- BILO, M. B. (2011) Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy*, 66 Suppl 95, 35-7.
- BONIFAZI, F., JUTEL, M., BILO, B. M., BIRNBAUM, J. & MULLER, U. (2005) Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*, 60, 1459-70.
- BREHLER, R., WOLF, H., KUTTING, 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, 1231-5.
- BROCKOW, K., KIEHN, M., RIETHMULLER, C., VIELUF, D., BERGER, J. & RING, J. (1997) Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 100, 458-63.
- BUSSMANN, C., XIA, J., ALLAM, J. P., MAINTZ, L., BIEBER, T. & NOVAK, N. (2010) Early markers for protective mechanisms during rush venom immunotherapy. *Allergy*.
- DUBOIS, A. E. (2003) Investigational and clinical use of the sting challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 3, 283-5.
- DUGAS-BREIT, S., PRZYBILLA, B., DUGAS, M., ARNOLD, A., PFUNDSTEIN, G., KUCHENHOFF, H. & RUEFF, F. (2010) Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy*.
- FRANKEN, H. H., DUBOIS, A. E., MINKEMA, H. J., VAN DER HEIDE, S. & DE MONCHY, J. G. (1994) 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*, 93, 431-6.
- GOLDBERG, A. & CONFINO-COHEN, R. (1997) Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 100, 182-4.
- GOLDEN, D. B. (2006) Insect sting allergy and venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 96, S16-21.
- GOLDEN, D. B. (2007) Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 27, 261-72, vii.
- GOLDEN, D. B., KWITEROVICH, K. A., KAGEY-SOBOTKA, A. & LICHTENSTEIN, L. M. (1998) Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol*, 101, 298-305.
- GOLDEN, D. B., MARSH, D. G., FREIDHOFF, L. R., KWITEROVICH, K. A., ADDISON, B., KAGEY-SOBOTKA, A. & LICHTENSTEIN, L. M. (1997) Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol*, 100, 760-6.
- GOLDEN, D. B., MARSH, D. G., KAGEY-SOBOTKA, A., FREIDHOFF, L., SZKLO, M., VALENTINE, M. D. & LICHTENSTEIN, L. M. (1989) Epidemiology of insect venom sensitivity. *Jama*, 262, 240-4.

- HELBLING, A., FRICKER, M., BIRCHER, A., EIGENMANN, P., ENG, P., KÖHLI-WIESNER, A., MÜLLNER, G., PICHLER, W., SCHMID-GRENDELMEIERI, P. & SPERTINI, F. (2011) Notfallbehandlung beim allergischen Schock. *Schweiz Med Forum*, 11, 206–212.
- HUNT, K. J., VALENTINE, M. D., SOBOTKA, A. K., BENTON, A. W., AMODIO, F. J. & LICHTENSTEIN, L. M. (1978) A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med*, 299, 157-61.
- JANEWAY, C. & TRAVERS, P. (Eds.) (2002) *Spektrum Lehrbuch Immunologie*.
- KEATING, M. U., KAGEY-SOBOTKA, A., HAMILTON, R. G. & YUNGINGER, J. W. (1991) Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 88, 339-48.
- KLEINE-TEBBE, J., FUCHS, T., KLIMEK, L., KUHR, J., LEPP, U., NIGGEMANN, B., RAKOSKI, J., RENZ, H., SALOGA, J. & SIMON, J. (2001) [Allergen immunotherapy - a position paper of the German society for allergology and clinical immunology]. *Pneumologie*, 55, 438-44.
- LERCH, E. & MULLER, U. R. (1998) Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 101, 606-12.
- MULLER, U., HARI, Y. & BERCHTOLD, E. (2001) Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 107, 81-6.
- MULLER, 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, 529-35.
- MULLER, U. A. H. M. (1993) Position paper; Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy*, 48, 37-46.
- MULLER, U. R. (2008) [Hymenoptera venom anaphylaxis and cardiovascular disease]. *Hautarzt*, 59, 206, 208-11.
- MULLER, U. R. (2010) Insect venoms. *Chem Immunol Allergy*, 95, 141-56.
- OUDE ELBERINK, J. N., DE MONCHY, J. G., KORS, J. W., VAN DOORMAAL, J. J. & DUBOIS, A. E. (1997) Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*, 99, 153-4.
- PETERNELJ, A., SILAR, M., BAJROVIC, N., ADAMIC, K., MUSIC, E., KOSNIK, M. & KOROSIC, P. (2009) Diagnostic value of the basophil activation test in evaluating Hymenoptera venom sensitization. *Wien Klin Wochenschr*, 121, 344-8.
- PRZYBILLA, B. (2004a) Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie. *Allergo Journal*, 13, 440-442.
- PRZYBILLA, B. (2010) Diagnose und Therapie der Insektengiftallergie - Die Entwicklung geht weiter. *Phadia aktuell*.
- PRZYBILLA, B., RING, J., GRIESSHAMMER, B. & BRAUN-FALCO, O. (1987) [Rush hyposensitization with Hymenoptera venoms. Tolerance and results of therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*, 112, 416-24.
- PRZYBILLA, B., RUEFF, F., WALKER, A., RÄWER, A., ABERER, W., BAUER, C., BERDEL, D., BIEDERMANN, T., BROCKOW, K., FORSTER, J., FUCHS, T., HAMELMANN, E., JAKOB, T., JARISCH, R., MERK, H., MÜLLER, U., OTT, H., SITTER, W., URBANEK, R. & WEDI, B. (2011) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo Journal* 318-39.
- PRZYBILLA, B. A. U. M. (2004b) AWMF Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo Journal*, 440-442.

- PUMPHREY, R. S. (2000) Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*, 30, 1144-50.
- REICHE, D. (2003) Roche Lexikon Medizin.
- RING, J. (2007a) AWMF Leitlinie Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo Journal*, 420-432.
- RING, J. (2007b) AWMF Leitlinie In-vitro-Allergiediagnostik.
- RUEFF, F. (2006) [Special aspects of immunotherapy in children]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 4, 143-52; quiz 153-4.
- RUEFF, F. (2010) Erhöhte basale Serumtryptase als Risikofaktor für schwere Stichreaktionen bei Insektengiftallergie. *Phadia aktuell*.
- RUEFF, F. & PRZYBILLA, B. (2008) [Venom immunotherapy. Side effects and efficacy of treatment]. *Hautarzt*, 59, 200-5.
- RUEFF, F., PRZYBILLA, B., BILO, M. B., MULLER, U., SCHEIPL, F., ABERER, W., BIRNBAUM, J., BODZENTA-LUKASZYK, A., BONIFAZI, F., BUCHER, C., CAMPI, P., DARSOW, U., EGGER, C., HAEBERLI, G., HAWRANEK, T., KUCHARWICZ, I., KUCHENHOFF, H., LANG, R., QUERCIA, O., REIDER, N., SEVERINO, M., STICHERLING, M., STURM, G. J. & WUTHRICH, B. (2010) Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol*, 126, 105-11 e5.
- RUEFF, F., PRZYBILLA, B., FUCHS, T., GALL, H., RAKOSKI, J., STOLZ, W. & VIELUF, D. (2000) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo Journal*, 458-472.
- RUEFF, F., PRZYBILLA, B., MULLER, 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, 216-25.
- RUEFF, F., WENDEROTH, A. & PRZYBILLA, B. (2001) Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*, 108, 1027-32.
- RUEFF, F. A. B. P. (2000) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie, Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo Journal*, 458-72.
- SCHWARTZ, H. J., YUNGINGER, J. W., TEIGLAND, J. D., SUTHEIMER, C. & HISS, Y. (1984) Sudden death due to stinging insect hypersensitivity: postmortem demonstration of IgE antivenom antibodies in a fatal case. *Am J Clin Pathol*, 81, 794-5.
- TARAMARCAZ & HAUSER (2008) Omalizumab: ein neues Anti-IgE zur Behandlung des schweren Asthmas. *Schweiz Med Forum*, 8, 191-195.
- VALENTA, R., LINHART, B., SWOBODA, I. & NIEDERBERGER, V. (2011) Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy*, 66, 775-83.
- WARRINGTON, R. (2006) Lack of Correlation between Severity of Clinical Symptoms, Skin Test Reactivity, and Radioallergosorbent Test Results in Venom-Allergic Patients. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2, 62-7.
- WEDI, B. (2007) *Allergien kausal behandeln*, Urban & Vogel.
- WEDI, B. & KAPP, A. (2004) [Specific immunotherapy. Hyposensitization with allergens]. *Hautarzt*, 55, 399-407; quiz 408-9.

WENZEL, J., MEISSNER-KRAEMER, M., BAUER, R., BIEBER, T. & GERDSEN, R. (2003) Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy*, 58, 1176-9.

7. Danksagung

Zu allererst möchte der Direktorin der Klinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Frau Prof. Dr. med. Ingrid Moll, sowie meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Esther Coors, für die Überlassung des Themas danken.

Weiterhin danke ich Frau PD Dr. med. Esther Coors für die Betreuung meiner Arbeit und die Unterstützung in allen Phasen, von der Aktenauswertung über die Empfehlung geeigneter Literatur bis hin zu den förderlichen Ratschlägen im Rahmen der Korrekturen.

Meinem Freund, Dr. med. Michael Tachezy, danke ich für die Unterstützung und Beratung bei den statistischen Berechnungen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, speziell meinen Eltern, auf deren ausnahmslose Unterstützung ich mich stets verlassen konnte.

8. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: