

Diplomarbeit

**Sind gesteigerte Lokalreaktionen auf
Hymenopterenstiche ein Risikofaktor für
systemische Stichreaktionen?**

eingereicht von

Mathis Brockow

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv. –Doz. Dr. med.univ.et scient.med. Gunter Sturm

und

Dr. med. univ. Eva Schadelbauer

München, 06.07.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

München, 06.07.2025

Mathis Brockow eh.

Danksagungen

Ich möchte mich hier bei den Personen bedanken, ohne die diese Diplomarbeit nicht zustande gekommen wäre. Beginnen möchte ich bei Prof. Dr. Gunter Sturm, Dr.in med. univ. Eva Schadelbauer und Dr.in scient. med. Lisa Arzt – Gradwohl für die Chance dieser Diplomarbeit und eine außerordentliche Betreuung. Für ihre stets positive und offene Art, ständige Erreichbarkeit und hohe Motivation möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken!

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre Unterstützung während all der Jahre meiner gesamten Ausbildung bedanken. Ohne ihre permanente Unterstützung durch alle Höhen und Tiefen würde es diese Arbeit nicht geben.

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund:

Stiche von Hautflüglern (Hymenopteren) wie Wespen, Bienen, Hummeln oder Hornissen werden von der Mehrzahl der Bevölkerung, abgesehen von leichter Schwellung, Schmerzen und Juckreiz, gut toleriert. Bei manchen Patient*innen treten auch überschießende Lokalreaktionen („Large Local Reactions“ = LLRs) von über 10 cm Durchmesser, welche über 24 Stunden persistieren, auf. Die Prävalenz dieser LLRs variiert in der Literatur stark und liegt zwischen 2,4% und 26,4%, was in erster Linie an uneinheitlichen Definitionen für LLRs und heterogenen Studienpopulationen liegt. Hymenopterenstiche führen jedoch bei ca. 3% der europäischen Bevölkerung auch zu systemischen Stichreaktionen (SSRs) mit potentiell lebensbedrohlichen Anaphylaxien. Das Risiko von Patient*innen, die zuvor eine oder mehrere LLRs entwickelt haben, beim nächsten Stich eine SSR zu erleiden, wird intensiv diskutiert. Diese Diskussion wurde in den letzten Jahren insbesondere durch eine Studie von Bilò et al.(1) erneut angestoßen. In dieser Studie wurde das Risiko von Patient*innen mit LLRs auf einen Folgestich systemisch zu reagieren mit 24% angegeben. Diese Zahl ist deutlich höher als bislang in der Literatur berichtet und hätte eine große Relevanz für das weitere Management von Patient*innen mit LLRs in Bezug auf Durchführung weiterer Allergiediagnostik, dem Aushändigen eines Notfallsets oder der Initiierung einer Immuntherapie.

Methoden:

Für die Studie wurde ein Patientenregister der Medizinischen Universität Graz herangezogen. Es umfasste zum Zeitpunkt der Studie 1.021 Patient*innen mit gesicherter Diagnose einer SSR der Grade I – IV nach Ring und Messmer, die zwischen 2012 und 2025 in der Allergieambulanz der Abteilung für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikum Graz behandelt wurden. Diese Patient*innen wurden telefonisch kontaktiert und anhand eines standardisierten Fragebogens zu vorherigen Insektenstichreaktionen, der Persistenz und der Größe der lokalen Reaktionen, den auslösenden Insekten, dem Alter bei Auftreten der LLRs und der Zeit zwischen der letzten LLR und der initialen SSR befragt. Die

erhobenen Daten wurden im Anschluss mittels Microsoft Excel bearbeitet, mit SPSS ausgewertet und anschließend deskriptiv beschrieben sowie durch Grafiken veranschaulicht.

Ergebnisse:

In 1.211 Kontaktversuchen wurden 606 Teilnehmer*innen für die Studie rekrutiert. Fünfundneunzig Prozent der erreichten Patient*innen stimmten der Teilnahme an der Befragung zu. Die Mehrzahl der Teilnehmer*innen (n = 467) wurde bereits beim ersten Anruf erreicht und rekrutiert. Bei der Auswertung der Fragebögen berichteten 76 (12,5%) der befragten 606 Patient*innen von LLRs vor ihrer initialen SSR. Es lag eine statistische Signifikanz bezüglich des Geschlechts mit 75% weiblichen Teilnehmerinnen (n = 57) im Gegensatz zu 25% männlichen Teilnehmern (n = 19) mit LLRs vor SSRs vor (p = <0,001). Das Alter bei initialer SSR lag bei einem großen Teil der Kohorte zwischen dem 30. und dem 60. Lebensjahr (66,3%). Der Anaphylaxiegrad und das Alter bei der initialen SSR zeigte keine statistisch signifikante Korrelation mit dem Auftreten vorheriger LLRs. Die meisten behandelten SSRs waren Reaktionen Grad II und III (n = 561) nach Ring und Messmer. LLRs wurden am häufigsten durch Wespen (27 (35,5%)), gefolgt von Bienen (22 (28,9%)) verursacht. Die berichteten Lokalreaktionen hatten bei 39 Patient*innen (51%) einen Durchmesser von 10cm bis 15cm, sehr große Reaktionen von über 30cm Durchmesser waren mit 5,3% bei nur 4 Patient*innen selten. Die überwiegende Mehrheit der Patient*innen (61 (80,3%)) mit LLRs wies eine Persistenz der Schwellungen von unter einer Woche auf. Der Abstand zwischen der letzten LLR und der initialen SSR lag bei 51 (67,1%) der Patient*innen bei über einem Jahr. Das Alter bei der ersten LLR lag häufig in der Adoleszenz und das Auftreten nahm mit zunehmendem Lebensalter tendenziell ab. Bei 31 (40,8%) Patient*innen trat die erste LLR bereits innerhalb der ersten 20 Lebensjahre auf, bei 57 (75%) Patient*innen war sie bereits vor dem 40. Lebensjahr geschehen.

Diskussion:

Ziel dieser Arbeit ist, die Häufigkeit von LLRs vor dem Auftreten von SSRs bei einer österreichischen Patientenkohorte mit gesicherten SSRs retrospektiv zu

erfassen. Die Ergebnisse zeigten im Vergleich zur Normalbevölkerung und im Gegensatz zu den Daten aus der Studie von Bilò et al. keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von LLRs und anschließenden SSRs. Die ermittelte Häufigkeit von vorhergehenden LLRs erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob LLRs ein Risiko oder einen relevanten prädiktiven Marker für spätere SSRs darstellen. Methodische Einschränkungen, ein eventueller Recall-Bias und das Fehlen einer Kontrollgruppe aus der österreichischen Bevölkerung schränken die Aussagekraft der Daten ein. Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um eine belastbare Datenlage zu schaffen und mögliche Therapieanpassungen evidenzbasiert zu begründen.

Abstract

Scientific background:

Stings from Hymenoptera (wasps, bees, bumblebees, and hornets) are generally well tolerated by the majority of the population, only causing mild symptoms like slight swelling, pain, and itching. In some patients, large local reactions (LLRs) of more than 10cm in diameter that persist for more than 24 hours occur. The prevalence of these LLRs varies widely in the literature, ranging from 2.4% to 26.4%, primarily due to inconsistent definitions of LLRs and heterogeneous study populations. Furthermore, hymenoptera stings can lead to systemic sting reactions (SSRs) with potentially life-threatening anaphylaxis in around 3% of the European population. The risk that individuals with a history of one or more LLRs may develop an SSR upon subsequent stings remains a matter of ongoing debate and has yet to be conclusively determined. This discussion has gained renewed attention in recent years, particularly due to a study by Bilò et al. (1). In this study, 24% of patients who experienced LLRs were found to be at risk of developing a SSR upon a resting. This number was significantly higher than previously reported in the literature and would have significant implications for the clinical management of patients with LLRs, especially regarding the need for further allergy testing, the provision of emergency medication kits, and consideration of venom immunotherapy.

Methods:

For the study, a patient registry of the Medical University of Graz was used, comprising 1,021 patients with confirmed SSRs of grades I-IV according to Ring and Messmer. These patients were treated at the Allergy Outpatient Clinic of Dermatology and Venereology of the University Clinic Graz in the years between 2012 and 2025. These patients were contacted by telephone and interviewed about previous insect sting reactions, persistence and size of swellings, the responsible insects, the age at the onset of LLRs, and the time between the last LLR and the first SSR using a standardized questionnaire. The data collected was then processed using Microsoft Excel and SPSS, analyzed descriptively, and illustrated using graphics.

Results:

In 1,211 attempts to contact patients, 606 participants were recruited for the study. Ninety-five percent of the patients reached agreed to participate. The majority of participants (n = 467) were recruited in the first call. When the questionnaires were analyzed, 76 (12.5%) of the 606 patients surveyed reported LLRs prior to their first SSR. There was statistical significance in terms of gender, with 57 (75%) female participants compared to 19 (25%) male participants with LLRs before SSRs ($p < 0.001$). The age at the time of the first SSR ranged between 30 and 60 years for a large proportion of the cohort (66.3%). The degree of anaphylaxis of the first SSR and age at that time showed no statistically significant correlation with the occurrence of previous LLRs. Most reactions were grade II to III (n = 561). LLRs were most commonly caused by wasps (27 (35.5%)), followed by bees (22 (28.9%)). The reported swellings were mostly 10 to 15 cm in diameter (39 patients), very large reactions of over 30 cm in diameter were rare, at 5.3% in only 4 patients. The vast majority of patients with LLRs had persistent swelling of less than one week (61 (80.3%)). The interval between the last LLR and the first SSR was more than one year in 51 (67.1%) of patients. The age at the time of the first LLR was often in adolescence and the incidence tended to decrease with increasing age. In 31 (40.8%) patients, this occurred by the age of 20, and in 57 (75%) it had already occurred before the age of 40.

Discussion:

The aim of this study is to retrospectively record the rate of LLRs before the occurrence of SSRs in an Austrian patient cohort with confirmed SSRs. The results show no clear correlation between the occurrence of LLRs and subsequent SSRs compared to the general population and contradicted the findings of Bilò et al. Based on the observed frequency, LLRs cannot be conclusively identified as a risk factor or reliable predictor for subsequent SSRs. Methodological limitations, a possible recall bias, and the absence of a control group from the Austrian population could potentially limit the validity of the data. Further prospective studies are needed to establish a scientific consensus and to provide a rationale for potential adjustments in therapy.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Schadelbauer E, Arzt-Gradwohl L, Brockow M, Vallant C, Binder B, Sturm GJ.
Sind gesteigerte Lokalreaktionen ein Risikofaktor für systemische
Stichreaktionen? Vortrag; Abstrakt in: Allergologie. 2025;48(3):178

Schadelbauer E, Arzt-Gradwohl L, Brockow M, Vallant C, Binder B, Sturm GJ.
Are large local reactions a risk factor for subsequent systemic sting reactions?
Flash Talk, Congress of the European Academy of Allergy and Clinical
Immunology (EAACI), June 15, 2025, Glasgow, Schottland

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und deren Erklärung	1
2	Abbildungsverzeichnis	2
3	Tabellenverzeichnis	2
4	Einleitung	3
4.1	Insektengiftreaktionen	3
4.2	Hymenopteren	4
4.2.1	Allgemeines	4
4.2.2	Taxonomie	5
4.3	Giftstachel und Hymenopterengift	9
4.3.1	Bienengift	9
4.3.2	Wespengift	10
4.3.3	Gift <i>Formidicae</i>	11
4.4	Kreuzreaktivität zwischen Hymenopterengiften	11
4.5	Einteilung allergischer Reaktionen	12
4.5.1	Typ I Reaktion (IgE-vermittelte Soforttypreaktion)	12
4.5.2	Typ II Reaktionen („Zytotoxische Reaktion“)	13
4.5.3	Typ III Reaktionen („Immunkomplexreaktionen“)	14
4.5.4	Typ IV Reaktionen (zelluläre Spättypreaktionen)	14
4.6	Klinik von allergischen Insektenstichreaktionen	15
4.6.1	Gesteigerte Lokalreaktion (Large Local Reaction, LLR)	15
4.6.2	Systemische Stichreaktion (SSR)	16
4.7	Risikofaktoren für schwere Reaktionen	19
4.8	Diagnosestellung der Hymenopterengiftallergie	19
4.9	Therapie der SSR	21
4.9.1	Akuttherapie	21
4.9.2	Notfallset zur Selbsthilfe	21
4.9.3	Hyposensibilisierung (Venom Immunotherapy - VIT)	22
4.10	Fragestellung und Zielsetzung	23
5	Material und Methoden	24
5.1	Patientenkohorte	24
5.2	Fragestellung	24
5.3	Definition LLRs	24
5.4	Einschlusskriterien	25
5.5	Ausschlusskriterien	25
5.6	Dokumentation	25
5.7	Erhobene Daten	25
5.8	Ethikvotum	27
5.9	Hilfsmittel	27
6	Ergebnisse	28
6.1	Kontaktversuche	28
6.2	Auswertung der Telefonate	30

6.3	Geschlecht Patient*innen	32
6.4	Alter bei initialer SSR	33
6.5	Anaphylaxiegrad bei initialer SSR	34
6.6	Größe der LLRs	36
6.7	Persistenz der LLRs	37
6.8	Zeitlicher Abstand LLRs und SSRs	38
6.9	Auslösendes Insekt LLRs	39
6.10	Alter bei initialer LLR	40
7	Diskussion	41
7.1	Antworten auf die Forschungsfragen.....	41
7.2	Schlussfolgerungen.....	46
7.3	Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methodik	46
7.4	Implikationen für Theorie und Praxis	48
7.5	Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	49
8	Literaturverzeichnis.....	50
9	Anhang	56

1 Abkürzungen und deren Erklärung

AAI= Adrenalin Autoinjektor

BAT= Basophilen-Aktivierungstest

LLR= engl.: Large Local Reaction (= Gesteigerte Lokalreaktion)

LPR= engl.: Late Phase Reaction (=Spätphasereaktion)

slgE= spezifische IgE-Antikörper

SSR= engl.: Systemic Sting Reaction (=Systemische Stichreaktion)

VIT= engl.: Venom Immunotherapy (= Immuntherapie mit Insektengift)

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Taxonomie der <i>Apidae</i> und <i>Vespidae</i> aus (11)	5
Abbildung 2: Gemeine Wespe (<i>Vespula vulgaris</i>) Foto von Mathis Brockow	6
Abbildung 3: Europäische Hornisse (<i>Vespa crabro</i>) Foto von Simon002 (14)	6
Abbildung 4: Honigbiene (<i>Apis mellifera</i>) Foto von Mathis Brockow	7
Abbildung 5: Hummel (<i>Bombus terrestris</i>) Foto von Mathis Brockow.....	8
Abbildung 6: Risikofaktoren und Indikatoren für schwere Hymenopterenangichtanaphylaxie (42).....	19
Abbildung 7: Diagnose der Insektengiftallergie (44).....	20
Abbildung 8: Fragebogen LLR.....	26
Abbildung 9: Flowchart Telefonbefragung	28
Abbildung 10: Ergebnis Kontaktversuche	30
Abbildung 11: Alter bei initialer SSR.....	33
Abbildung 12: Anaphylaxiegrad der initialen SSR	35
Abbildung 13: Größe der LLRs	36
Abbildung 14: Zeitlicher Abstand zwischen letzter LLR vor initialer SSR	38
Abbildung 15: Auslösendes Insekt bei LLR	39
Abbildung 16: Alter bei initialer LLR	40

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allergene <i>Apis mellifera</i> (21).....	10
Tabelle 2: Allergene <i>Bombus terrestris</i> (21)	10
Tabelle 3: Allergene <i>Vespula vulgaris</i> (21).....	11
Tabelle 4: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (38)	17
Tabelle 5: WAO Grading-System für systemische allergische Reaktionen (nach 41)	18
Tabelle 6: 1. Telefonischer Kontaktversuch	29
Tabelle 7: 2. Telefonischer Kontaktversuch	29
Tabelle 8: Anzahl an LLRs vor SSRs	31
Tabelle 9: Geschlecht Patient*innen	32
Tabelle 10: LLR vor SSR und Geschlecht	32
Tabelle 11: LLR vor SSR und Alter bei initialer SSR	34
Tabelle 12: Persistenz der LLRs	37
Tabelle 13: Rate an LLRs und SSRs in verschiedenen Studien	42

4 Einleitung

4.1 Insektengiftreaktionen

Insekten sind eine Klasse der Gliederfüßer (*Arthropoda*) mit mehr als einer Million beschriebener Arten (2). Die Mehrzahl der Menschen wird in ihrem Leben mindestens einmal von einem Insekt gestochen (3,4). Toxische oder allergische Reaktionen nach Insektenstichen können durch Gift, Speichel, andere Ausscheidungen oder Körperteile auslöst werden (2). Die große Mehrzahl dieser Stiche führt lediglich zu einer lokalen Reaktion, welche in der Regel nur mit Juckreiz, Schmerzen und Schwellungen sowie selten auch mit Blasenbildungen verbunden sind. Diese Reaktionen sind zumeist auf die Stelle des Einstiches begrenzt, weisen einen Durchmesser unter 2cm auf und heilen innerhalb von 24 Stunden wieder ab. Bei diesen Reaktionen ist das Kühlen des betroffenen Areals eventuell in Kombination mit einer topischen Therapie mit Glukokortikoiden ausreichend und sie bilden sich der Regel innerhalb weniger Stunden wieder zurück (5). Selten kann es mehrere Stunden bis ca. 2 Tage nach dem Insektenstich zu Komplikationen wie bakteriellen Infektionen oder nicht-infektiösen systemischen Entzündungsreaktionen mit Allgemeinsymptomen wie Schüttelfrost und Krankheitsgefühl kommen (6).

Bei manchen Menschen kommt es hingegen zu sogenannten gesteigerten Lokalreaktionen (englisch: Large Local Reactions, LLRs). Dies sind auf die Haut begrenzte Reaktionen, welche als Rötung und Schwellung von zumindest 10cm Durchmesser in Erscheinung treten und die länger als 24 Stunden persistieren. Die genaue Ätiologie dieser Reaktionen ist unbekannt, wobei eine IgE-vermittelte Spättypreaktion diskutiert wird. Die gesteigerten Lokalreaktionen persistieren im Schnitt über 7 Tage; ungefähr 20% der LLRs sind größer als 20cm (7). Die Prävalenz dieser Reaktionen schwankt in unterschiedlichen Studien stark zwischen 2,4% und 26,4% (6). Bei etwa 3% der Allgemeinbevölkerung treten sogar potentiell lebensbedrohliche systemische allergische Stichreaktionen (SSRs) auf (6). Auslöser dieser Reaktionen sind zumeist die Gifte der Insektenfamilie der Hymenopteren (Hautflügler), allen voran Bienen und Wespen.

4.2 Hymenopteren

4.2.1 Allgemeines

Hymenopteren (Hautflügler) bilden eine Ordnung innerhalb der Klasse der Insekten und sind nahezu weltweit verbreitet (8). Mit über 100.000 beschriebenen Arten zählen sie zu den artenreichsten Insektengruppen. Zu den bekanntesten Vertretern gehören Bienen, Hummeln, Wespen, Hornissen und Ameisen. Viele Hymenopteren verfügen über einen Stachel, der sich aus dem ursprünglich der Eiablage dienenden Legestachel entwickelt hat. Diese Gruppe wird als Stechimmen (*Aculeata*) bezeichnet (9). Im europäischen Raum sind die häufigsten Auslöser klinisch bedeutsamer Stichreaktionen Honigbienen (*Apis mellifera*), Faltenwespen (insbesondere *Vespula vulgaris* und *V. germanica*), seltener Langkopfwespen (*Dolichovespula spp.*), Feldwespen (*Polistes spp.*), Hornissen (*Vespa spp.*) und Hummeln (*Bombus spp.*) (6). Die ebenfalls den Stechimmen angehörenden *Formidicae* (Ameisen) sind in Europa allergologisch nicht relevant, allerdings in Amerika, Afrika und Australien für allergische Stichreaktionen verantwortlich. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit nicht näher auf Ameisen eingegangen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass infolge des Klimawandels und der damit einhergehenden globalen Ausbreitung von Insekten vermehrt allergische Reaktionen auf zuvor nicht endemische Arten beobachtet werden (8,10).

4.2.2 Taxonomie

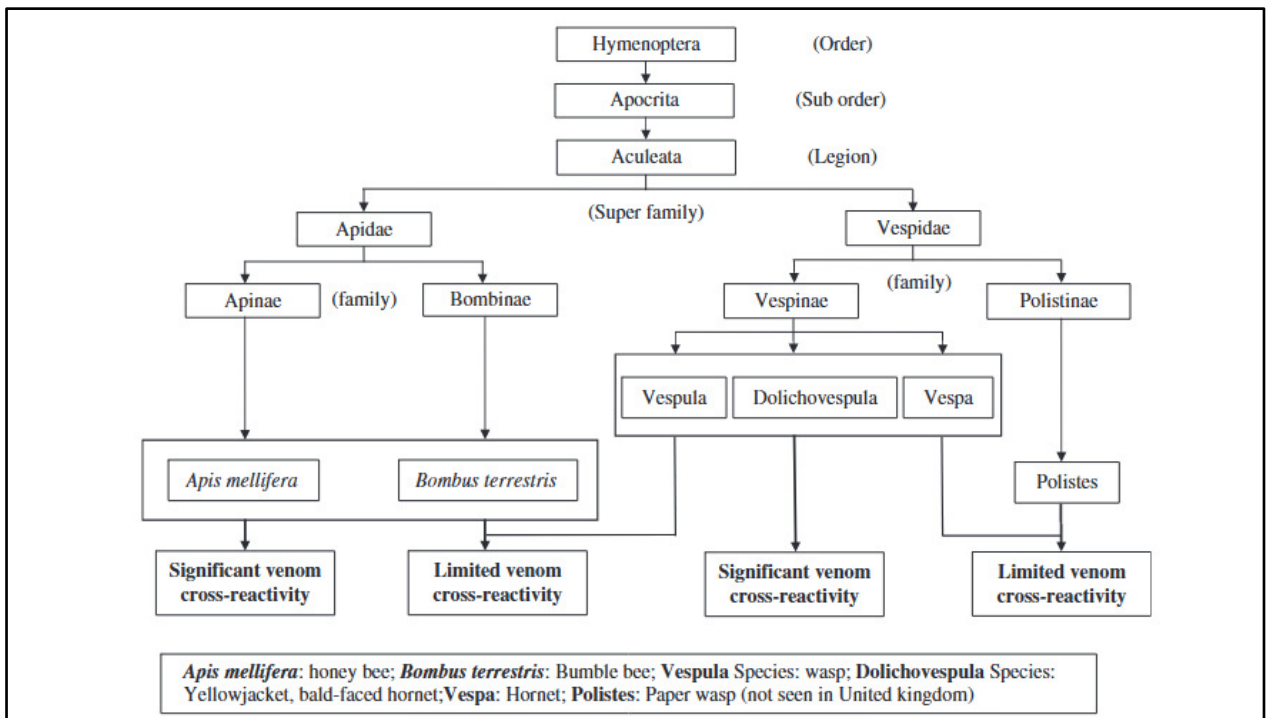


Abbildung 1: Taxonomie der *Apidae* und *Vespidae* aus (11)

4.2.2.1 *Vespidae* (Faltenwespen)

Vespula

Zur Gattung *Vespula* zählen unter anderem die Gemeine Wespe (*Vespula vulgaris*) und die Deutsche Wespe (*Vespula germanica*), die in Mitteleuropa zu den häufigsten Vertretern der Faltenwespen gehören. Diese staatenbildenden Insekten erreichen eine Körperlänge von etwa 10–20 mm und sind vor allem von März bis Oktober aktiv (12).

Sie errichten wabenförmige Nester aus zerkautem Holz (sogenanntem „Holzpapier“), die mit zunehmender Koloniegröße kontinuierlich erweitert werden. Die bei uns am häufigsten vorkommende Art ist *Vespula vulgaris*, erkennbar an der charakteristischen schwarz-gelben Zeichnung auf Brust und Hinterleib sowie der deutlich eingeschnürten „Wespentaille“. Sie ernährt sich sowohl von Nektar als auch von eiweißhaltigen Stoffen wie Aas und menschlichen Nahrungsresten. Durch ihre Nähe zum Menschen und ihr wenig scheues Verhalten kann es im Sommer – insbesondere bei Verzehr von zuckerhaltigen Getränken, Kuchen oder Grillgut im Freien – vermehrt zu Stichereignissen kommen (5,12).



Abbildung 2: Gemeine Wespe (*Vespa vulgaris*) Foto von Mathis Brockow

Vespa

Die Europäische Hornisse (*Vespa crabro*) ist der größte Vertreter der bei uns vorkommenden *Vespidae* und wird zwischen 19mm und 35mm groß, der Kopf und der Thorax der europäischen Hornisse ist braunrot gezeichnet, der Hinterleib ist gelb. Im Gegensatz zu Arten der Gattung *Vespa* überragen die Flügel den Hinterleib ein wenig (13). Sie ist von April - Oktober aktiv und baut ebenfalls Nester aus einer Mischung aus Holzbestandteilen und ihrem Speichel. Sie ernähren sich sowohl von Nektar als auch von anderen Insekten, die sie zur Versorgung ihrer Brut erbeuten. Ihr Verhalten gilt im Allgemeinen als defensiv; eine gesteigerte Aggressivität zeigen sie meist nur bei der Verteidigung ihres Nestes (5,12).



Abbildung 3: Europäische Hornisse (*Vespa crabro*) Foto von Simon002 (14)

4.2.2.2 Apidae

Apinae - Apis

Die Honigbiene (*Apis mellifera*) ist vermutlich die bekannteste Art der Gattung *Apis* der Unterfamilie *Apinae*. Diese ist zwischen 12mm und 25mm groß und weist eine gelb-bräunliche Bänderung an ihrem Hinterleib auf. Zudem sind Honigbienen am Abdomen mit kurzen dichten Haaren bedeckt. Sie besitzen an ihren Hinterbeinen einen durch lange Haare gebildeten Sammelkorb, mit dem sie Blütenpollen einsammeln und transportieren können (15). Honigbienen sind staatenbildende Insekten und können Kolonien mit mehreren Tausend Insekten bilden (13). Sie ernähren sich von Nektar und Pollen und nisten in von Imkern aufgestellten Bienenstöcken oder in der Wildnis meist in Baumhöhlen (5). Im Allgemeinen gelten Honigbienen als nicht aggressiv. Sie stechen in der Regel nur zur Verteidigung des Volkes oder bei unmittelbarer Bedrohung.

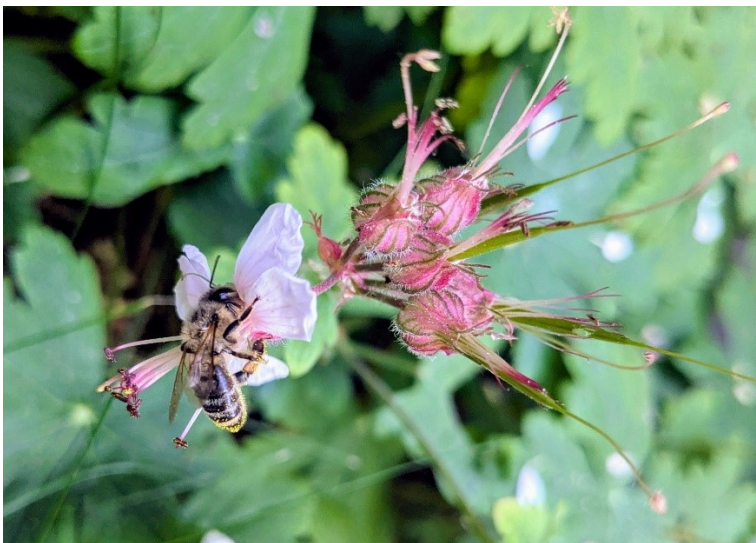


Abbildung 4: Honigbiene (*Apis mellifera*) Foto von Mathis Brockow

Apinae - Bombus

Die Erdhummel (*Bombus terrestris*), eine Art der Gattung *Bombus*, erreicht eine Körperlänge von etwa 19mm bis 28mm, Königinnen sogar bis zu 38mm. Sie weisen ein buntes Färbungsmuster mit gelben, orangefarbenen, braunen, weißen und schwarzen Zeichnungselementen in unterschiedlicher Anordnung auf (15). Sie besitzen eine dichte Behaarung am gesamten Körper und haben wie die Honigbienen einen Sammelapparat an ihren Hinterbeinen, um Blütenpollen

transportieren zu können. Wie die Honigbienen spielen sie eine wichtige Rolle in der Bestäubung von Pflanzen. Sie sind staatenbildende Insekten und nisten in Erdgängen mit Kolonien von 50 - 500 Tieren (13). Entgegen dem Glauben, Hummeln seien lediglich in der Lage zur Abwehr zu beißen, besitzen sie einen Stechapparat, mit dem sie mehrmals zustechen können. Stichereignisse durch Hummeln sind jedoch sehr selten, da sie ein sehr friedliches Verhalten zeigen und nur bei direkter Provokation oder zur Verteidigung des Nestes stechen (5,12).



Abbildung 5: Hummel (*Bombus terrestris*) Foto von Mathis Brockow

4.3 Giftstachel und Hymenoptereingift

Der Giftstachel von Hymenopteren stellt einen modifizierten Eiablageapparat (*Ovipositor*) dar. Demzufolge können auch nur weibliche Vertreterinnen der Gattung stechen. Obwohl dieser bei Hymenopteren meist nur zur Verteidigung eingesetzt wird, dient er bei manchen Vertretern auch dem Erlegen von Beute (5). Wespen, Hornissen und Hummeln besitzen keine Widerhaken an ihrem Stechapparat und können mehrmals zustechen (16). Der Giftstachel der Honigbienen ist mit Widerhaken versehen und bleibt nach einem Stichereignis meist mitsamt des Giftsacks in der Haut stecken. Da dieser mit einem Teil des Abdomens beim anschließenden Fluchtversuch in der Haut verbleibt, versterben Honigbienen nach einem einmaligen Stichereignis in der Regel (16).

4.3.1 Bienengift

Die von Honigbienen abgegebene Giftmenge liegt je nach Verweildauer des Stachels in der Haut bei 50µg – 150µg (17). Todesfälle durch die Toxizität des Bienengiftes sind seltene Ausnahmen. Die mittlere tödliche Dosis des Giftes beträgt 2,8mg/KG/Körpergewicht (= etwa 20 Stiche/KG/Körpergewicht) was umgerechnet ca. 1.400 Stichen bei einer 70kg schweren Person entspricht (16,18). Das Gift von Honigbienen besteht größtenteils aus Proteinen, Enzymen, Aminen und hat einen Wasseranteil von knapp 80% (19). Es beinhaltet zahlreiche Allergene, wie Mellitin, Phospholipase A2, Hyaluronidasen, Proteasen und Apamine. Diese verschiedenen Bestandteile führen neben Schmerzen zu zahlreichen weiteren Reaktionen wie intravaskulärer Hämolyse und der Freisetzung von Histamin und vasodilatativen Substanzen. Noch immer ist die Rolle einzelner Bestandteile in der Entstehung allergischer Reaktionen nicht vollständig bekannt (19,20). Bis jetzt wurden 12 Allergene beschrieben.

Tabelle 1: Allergene *Apis mellifera* (21)

Gift	Allergen	Bezeichnung
<i>Apis mellifera</i>	Api m 1	Phospholipase A2
	Api m 2	Hyaluronidase
	Api m 3	Saure Phosphatase
	Api m 4	Mellitin
	Api m 5	Dipeptidylpeptidase IV
	Api m 6	Api m 6
	Api m 7	CUB Serin Protease
	Api m 8	Carboxylesterase
	Api m 9	Serin Carboxypeptidase
	Api m 10	Icarpin variant 2, carbohydrate-rich protein
	Api m 11	Major royal jelly protein
	Api m 12	Vitellogenin

Die Zusammensetzung im Gift der Hummel ist der der Honigbiene ähnlich, es beinhaltet jedoch Allergene, die im Gift der Honigbiene nicht vorkommen. Zu erwähnen ist hier besonders die Serinprotease. Auch die Phospholipase A2 gleicht der der Biene nur zu 54% (22).

Tabelle 2: Allergene *Bombus terrestris* (21)

Gift	Allergen	Bezeichnung
<i>Bombus terrestris</i>	Bom t 1	Phospholipase A2
	Bom t 4	Serinprotease

4.3.2 Wespengift

Die Gifte der Wespen *V. vulgaris* und *V. germanica* sind sehr ähnlich, unterscheiden sich in der Zusammensetzung jedoch deutlich von dem der Honigbiene. Bienengift ist mit Hummelgift, Wespengift mit den Giften anderer Faltenwespen verwandt, aber nicht identisch (22). Die pro Wespenstich abgegebene Giftmenge ist wesentlich niedriger als bei Honigbienen und beträgt ca.

2µg -17µg (16). Wespengift beinhaltet Proteine, Enzyme, Peptide, und bioaktive Bestandteile wie die Phospholipase A2, Antigen 5, Mastoparan und Decoralin (23). Es führt aufgrund von Serotonin, Wespenkininen und Acetylcholin zu einem intensiven Schmerzreiz. Anders als beim Gift der Apidae ist das allergisch relevante Polypeptid Mellitin im Wespengift nicht enthalten (16).

Tabelle 3: Allergene *Vespula vulgaris* (21)

Gift	Allergen	Bezeichnung
<i>Vespula vulgaris</i>	Ves v 1	Phospholipase A1B
	Ves v 2	Hyaluronidase
	Ves v 3	Dipeptidylpetidase IV
	Ves v 5	Antigen 5
	Ves v 6	Vitellogenin

4.3.3 Gift *Formidicae*

Bei der Familie der Ameisen kommt es in Europa kaum zu allergischen Reaktionen bei Stichen. Bisse sind schmerzhaft, führen jedoch nicht zur Injektion von Gift. Beobachtet werden allergische Reaktionen meist durch die ursprünglich aus Südamerika stammenden und dort endemischen Gattungen der *Solenopsis*. Dieser Gattung gehören auch rote Feuerameisen an, welche durch den Menschen in unterschiedliche Teile Amerikas verschleppt worden sind und dort nun auch für Stichreaktionen verantwortlich sind. In Australien kommt es auch durch *Myrmecia pilosula* (Jack- Jumper Ameisen) zu Stichreaktionen (22). Die aktiven Komponenten im Gift der roten Feuerameise bestehen- anders als bei den *Apidae* oder *Vespidae*- zu einem größeren Teil aus Alkaloiden, wie beispielsweise Piperidine (24). Das Gift der Ameisen dient nicht nur der Verteidigung, sondern spielt auch eine komplexe Rolle in der Kommunikation untereinander und dient zusätzlich der „Desinfektion“ innerhalb einer Kolonie (22,24).

4.4 Kreuzreaktivität zwischen Hymenopteregiften

Bei Stichen der verschiedenen Insekten kann es zu Kreuzreaktivität kommen. Kommt es zu einer Reaktion des zellulären Immunsystems und/oder von IgE

Antikörpern auf ein bestimmtes Areal (Epitop) auf einem Allergen, welches dem Areal (Epitop) eines anderen Allergens in seiner Struktur ähnelt, gegen welches in der Vergangenheit bereits eine Sensibilisierung stattgefunden hat, so spricht man von Kreuzreaktivität. Diese Epitope nennt man dann kreuzreaktive Epitope (25). So kann es auch ohne vorherige Exposition gegenüber bestimmten Allergenen, die strukturähnliche Epitope mit Allergenen teilen, gegen die bereits eine Sensibilisierung vorliegt, trotzdem zu allergischen Reaktionen auf diese kommen. Die Kreuzreaktivität zwischen Honigbienengift und Hummelgift ist begrenzt. Dies wird auf die Unterschiede in der Struktur der jeweiligen aktiven Allergene zurückgeführt (22). Patient*innen mit einer Allergie gegen Honigbienengift reagieren in in-vitro sIgE Tests jedoch zu 73% – 100% ebenfalls auf Hummelgift positiv (22,26).

Das Gift der Hornisse ist dem der Wespe sehr ähnlich, so weisen Patient*innen mit einer Wespengiftallergie ebenfalls in bis zu 95% positive Serum IgE Tests auf Bestandteile in Hornissengift auf (27). Kreuzreaktionen zwischen Wespen- und Hornissengift treten regelmäßig auf und sind klinisch relevant (22). Zwischen Bienen- und Wespengift kann es über die Hyaluronidase (28), Dipeptidylpeptidase (29) und Vitellogenin (30) zu Kreuzreaktionen kommen. Obwohl Bestandteile des Giftes mancher Ameisenarten jenen der Wespen oder Honigbienen ähneln, wird derzeit in der Literatur von einer geringen oder fehlenden Kreuzreaktivität ausgegangen (5,22).

4.5 Einteilung allergischer Reaktionen

Allergien (*altgriechisch: állos = fremd*) sind überschießende Abwehrreaktionen des Immunsystems auf nicht-infektiöse und eigentlich harmlose Fremdstoffe (Antigene bzw. Allergene). Diese Überempfindlichkeit beruht auf immunologischen Reaktionen, welche in Typen kategorisiert werden können (Nach (31,32)).

4.5.1 Typ I Reaktion (IgE-vermittelte Soforttypreaktion)

Eine allergische IgE-vermittelte Soforttypreaktion (Typ I) setzt voraus, dass es in der Vergangenheit durch Kontakt mit einer an sich „harmlosen“ körperfremden Substanz (Allergen) zu einer Sensibilisierung des Immunsystems mit Bildung spezifischer IgE-Antikörper (sIgE) gegen dieses Allergen gekommen ist. Bei der

Sensibilisierung nimmt eine Antigen-präsentierende B-Zelle das Allergen auf und präsentiert Fragmente davon auf MHC-II-Molekülen an ihrer Oberfläche. Eine TH2-Zelle erkennt diesen Komplex und wird dadurch aktiviert. Die aktivierte T-Helferzelle schüttet Zellbotenstoffe (Zytokine) wie Interleukin-4 aus, um B-Zellen zu stimulieren, sich zu Plasmazellen zu differenzieren und spezifische IgE-Antikörper gegen das Allergen zu produzieren. Diese IgE-Antikörper binden anschließend an FcεRI-Rezeptoren an der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten und machen so den Körper für eine schnelle allergische Reaktion bei erneutem Allergenkontakt bereit.

Beim erneuten Kontakt mit dem Allergen bindet dieses an die IgE-Antikörper auf diesen Zellen, wodurch es zur Quervernetzung der Rezeptoren und Aktivierung der Mastzellen kommt, was eine sofortige Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Prostaglandinen und Leukotrienen zur Folge hat. Diese lösen innerhalb von Sekunden bis Minuten typische Symptome wie Rötung, Schwellung, Juckreiz, Schleimhautreaktionen oder im schlimmsten Fall eine Anaphylaxie aus. Eine zweite Reaktion 4 bis 6 Stunden nach Allergenkontakt ist durch Rekrutierung weiterer Entzündungszellen (vorwiegend eosinophile Granulozyten und CD4+-T-Zellen) möglich (verzögerte Sofortreaktion, Spätphasenreaktion, Late Phase Reaction). Typische Manifestationen der allergischen Soforttypreaktion sind allergisches Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen) sowie Arzneimittelallergien vom Soforttyp, Nahrungsmittel-, und Insektengiftallergien. Bei der in dieser Arbeit beschriebenen Insektengiftallergie handelt es sich somit um eine allergische Soforttypreaktion. Gesteigerte Lokalreaktionen könnten Ausdruck einer lokalisierten kutanen verzögerten Soforttypreaktion sein.

4.5.2 Typ II Reaktionen („Zytotoxische Reaktion“)

Bei der zytotoxischen Typ-II-Allergie richten sich IgG- oder IgM-Antikörper gegen Antigene auf Zelloberflächen, was zu Zellzerstörung führt. B-Zellen produzieren nach Kontakt mit einem Allergen (z.B. Blutgruppenantigene) spezifische IgG/IgM-Antikörper gegen Zelloberflächenantigene, die an ihre Zielzellen (z.B. Erythrozyten, Thrombozyten) binden können. Kommt es zur Bindung des Antigens an diese Antikörper und hierdurch zur Bildung von zellgebundenen Immunkomplexen, folgen Aktivierung des Komplementsystems, Phagozytose durch Makrophagen, und

zelluläre Toxizität durch natürliche Killerzellen des Immunsystems. Ein Beispiel hierfür sind Reaktionen nach der Transfusion nicht kompatibler Blutkonserven mit Folge einer Hämolyse des transfundierten Blutes.

4.5.3 Typ III Reaktionen („Immunkomplexreaktionen“)

Bei der Typ-III-Allergie bilden sich nach Kontakt mit löslichen Antigenen (z.B. Medikamenten, Giften) Immunkomplexe aus Antigenen und IgG und/oder IgM-Antikörpern. Diese zirkulierenden Komplexe lagern sich vorwiegend an den Gefäßwänden und auch im Gewebe ab und lösen Entzündungsreaktionen aus. Es kommt zu einer Aktivierung des Komplementsystems, zusätzlich werden Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Thrombozyten rekrutiert und aktiviert. Die Gewebeschädigung erfolgt vorwiegend durch neutrophile Granulozyten, die an die Immunkomplexe binden und lysosomale Enzyme freisetzen. Es folgt eine Zerstörung von Endothelzellen und Basalmembranen, erhöhter Gefäßpermeabilität und Entzündung- dies geschieht häufig in den kleinen Glomeruli der Nieren, in Gelenken oder der Haut. Typische Beispiele sind Glomerulonephritiden, Arthritiden oder Serumkrankheiten mit Fieber.

4.5.4 Typ IV Reaktionen (zelluläre Spättypreaktionen)

Die Typ-IV-Allergie ist eine T-Zell-vermittelte Spättypreaktion ohne Beteiligung von Antikörpern. Sie tritt verzögert auf (mindestens mehrere Stunden bis Tage nach Allergenkontakt) und führt zu Entzündungsreaktionen durch aktivierte Lymphozyten. Das Allergen dringt in den Körper ein (z.B. Nickel durch Hautkontakt), wird durch Langerhans-Zellen (antigenpräsentierende Zellen) aufgenommen, in naheliegende Lymphknoten gebracht und verarbeitet, sodass Allergenfragmente auf MHC-II-Molekülen präsentiert werden. Naive CD4⁺-T-Zellen im Lymphknoten binden an die MHC-II-Allergen-Komplexe und differenzieren im Rahmen der Sensibilisierung, welche einige Tage dauert, durch Zytokine (z.B. Interleukin-12) zu TH1-Gedächtniszellen. Bei erneutem oder prolongiertem Kontakt mit dem Antigen kommt es zur Reaktivierung und Proliferation der Gedächtnis-T-Zellen und zur Zytokinausschüttung (z.B. von Interferon γ), welches Makrophagen und zytotoxische T-Zellen aktiviert und eine Entzündungskaskade auslöst. Klinische

Beispiele für Typ IV- Reaktionen sind allergische Kontaktekzeme, Transplantatabstoßungen und Arzneimittelexantheme.

4.6 Klinik von allergischen Insektenstichreaktionen

Klinisch gibt es unterschiedliche Reaktionen auf Stiche der Hymenopteren, welche teils schwerwiegend verlaufen. Diese werden in den folgenden Unterkapiteln beschrieben.

4.6.1 Gesteigerte Lokalreaktion (Large Local Reaction, LLR)

Definiert wird eine gesteigerte Lokalreaktion (LLR) als Schwellung, die größer als 10cm im Durchmesser ist und mindestens 24 Stunden persistiert. Diese Reaktionen beginnen in der Regel in den ersten 6 Stunden nach dem Stich, erreichen ihren Höhepunkt nach 24 bis 48 Stunden und klingen in der Regel langsam über einen Zeitraum von drei bis 10 Tagen wieder ab (33). Es kommt häufig zu Juckreiz, Rötung und begleitender Schwellung in dem Bereich, Bläschen und eine lokale Lymphangitis können ebenfalls auftreten (6,34). Die Mehrzahl der LLRs zeigt einen Durchmesser zwischen 10cm und 20cm, nur etwa 20% dieser Reaktionen weisen einen Durchmesser von mehr als 20cm auf (6). LLRs sind an sich nicht gefährlich, können jedoch im Gesicht oder am Hals, vor allem bei Stichen in der Zungen- oder Rachenregion, selten zur Bedrohung der Atemwege führen (5). LLRs können durch Kühlung, topische Kortikosteroide und bei schwereren Verläufen auch mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden. Gesteigerte Lokalreaktionen klingen nach durchschnittlich 7 bis maximal 21 Tagen wieder ab (6).

Der Mechanismus von LLRs ist noch nicht genau bekannt. Bei der großen Mehrzahl der Patient*innen mit LLRs sind spezifische IgE-Antikörper gegen das verantwortliche Hymenopterengift im Serum nachweisbar (7). Darum wird angenommen, dass es sich bei einer LLR um eine Art IgE-vermittelte Spätphasenreaktion handelt (33). Die Prävalenz von LLRs weist in epidemiologischen Untersuchungen eine hohe Variabilität mit Schätzungen zwischen 2,4% und 26,4% auf (3,33,35). In Österreich beträgt die Häufigkeit von LLRs nach Hymenopterenstichen 4,6% (36).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient*innen mit LLRs ist vergleichbar mit der von Patient*innen, die mit SSRs auf Hymenopterenstiche

reagiert haben, in hohem Maße beeinträchtigt. Daher wird diesen Reaktionen auch eine große psychosoziale Bedeutung zugeschrieben (37).

4.6.2 Systemische Stichreaktion (SSR)

Die Symptome und Manifestationen von SSRs reichen von Reaktionen an der Haut (z.B. Flush, Urtikaria, Angioödem), im Magen-Darm-Trakt (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), im Respirationstrakt (Atemnot, Giemen) und am Herz-Kreislaufsystem (Tachykardie, Blutdruckabfall, Bewusstlosigkeit, Herzstillstand) bis hin zu einer Anaphylaxie mit tödlichem Ausgang. Eine Anaphylaxie ist eine akute systemische Sofortreaktion, die den ganzen Organismus betreffen kann und potenziell lebensbedrohlich ist (38). Anaphylaxien nach Hymenopterenstichen wurden sowohl in den USA als auch in Europa bei ca. 3% der Allgemeinbevölkerung berichtet (3,39). Eine erhöhte Rate findet sich bei häufigerer Exposition zu Bienen oder Wespen, wie z.B. bei Imkern (38). Im deutschsprachigen Raum sind Hymenopterenstiche die häufigste Ursache für Anaphylaxien bei Erwachsenen (40).

Der Schweregrad von SSRs kann durch verschiedene Klassifikationssysteme beschrieben werden. Systemische Reaktionen werden je nach Schweregrad der Symptomatik nach Ring und Messmer von Schweregrad I (leicht), bis Schweregrad IV (reanimationsbedürftig) eingestuft (Tabelle 4).

Tabelle 4: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (38)

Grad	Haut- und subjektive Allgemein-symptome	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Nausea, Krämpfe, Erbrechen	Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg>20/min), Hypotension (Abfall >20mmHG systolisch), Arrhythmie
III	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Erbrechen, Defäkation	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Schock
IV	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Erbrechen	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Im amerikanischen Raum wurde eine modifizierte Einteilung der Klassifikation von SSRs vorgeschlagen (Tabelle 5). Das Bestehen verschiedener Klassifikationen verkompliziert die Beschreibung von anaphylaktischen Reaktionen leider noch immer.

Tabelle 5: WAO Grading-System für systemische allergische Reaktionen (41)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
nur leichte Symptome/Anzeichen:	mindestens 1 (oder mehrere) der folgenden mittel-schweren Symptome/Anzeichen:	mindestens 1 (oder mehrere) der folgenden Symptome/Anzeichen:	mindestens 1 (oder mehrere) der folgenden Symptome/Anzeichen:	mindestens 1 (oder mehrere) der folgenden Symptome/Anzeichen:
Haut (mind. eines): <ul style="list-style-type: none"> • lokalisierte Urtikaria und/oder Hautrötung • leichter Juckreiz • Schwellung (z. B. Lippenödem) (ausgenommen lokalisierte Symptome an der Applikationsstelle) 	Haut (mind. eines): <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Urtikaria • Generalisiertes Erythem • starker Juckreiz • Signifikantes Angioödem (ausgenommen Lippen-schwellung und Kehlkopfödem) 	Untere Atemwege <ul style="list-style-type: none"> • Bronchospasmus (z. B. Keuchen, Atemnot), der auf die Erst-behandlung anspricht • Husten aufgrund einer Beteiligung des Kehlkopfes oder der unteren Atemwege 	Atemwege <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Bronchospasmus (keine Besserung nach geeigneter Therapie) • Stridor (mit erhöhter Atemarbeit) 	Atemwege <ul style="list-style-type: none"> • Atemversagen, das eine Überdruck-beatmung erfordert • Atemstillstand
oder	und/oder	und/oder	und/oder	und/oder
Obere Atemwege <ul style="list-style-type: none"> • Nasen-symptome (z. B. Niesen, Rhinorrhoe, Juckreiz) • Räuspern/Enge-gefühl im Hals • Husten aufgrund von Halsreizungen oder nasalen Symptomen 		Obere Atemwege/Kehlkopf <ul style="list-style-type: none"> • Engegefühl im Hals mit Heiserkeit • Stridor ohne erhöhte Atemarbeit • Anhaltende (>20min.) Odynophagie 	Herz-Kreislauf <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie mit begleitenden Symptomen (z. B. Schwindel, Kollaps, Synkope) ODER • Abnahme des systolischen $\geq 30\%$ ODER • <90 mmHg bei Erwachsenen 	Herz-Kreislauf <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaktischer Schock • Herzstillstand
oder		und/oder		
Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Leichte Bauch-schmerzen 	Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende (>20min.) Bauchschmerzen • Erbrechen • Durchfall 	Gastrointestinal UND Haut <ul style="list-style-type: none"> • Schwere GI-Symptome zusammen mit Haut-erscheinungen, die die WAO 2020-Kriterien für Anaphylaxie erfüllen (z.B. starke krampfartige Bauch-schmerzen, wiederholtes Erbrechen) 		
oder		und/oder	und/oder	
Sonstiges <ul style="list-style-type: none"> • Konjunktivitis, Juckreiz oder Tränenfluss • Metallischer Geschmack 		<ul style="list-style-type: none"> • Uteruskrampf +/- Uterusblutung 	Neurologisch <ul style="list-style-type: none"> • Glasgow Coma Scale < 13 	

4.7 Risikofaktoren für schwere Reaktionen

Die Wahrscheinlichkeit eine schwere anaphylaktische Reaktion zu erleiden, ist bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren erhöht. So weisen primär Menschen mit klonalen Mastzellerkrankungen, höheren Alters und Patient*innen mit bereits vergangenen schweren SSRs, ein erhöhtes Risiko für schwerere Reaktionen auf (42). (Abbildung 6)

	Risk factors	No risk factors
	High BST	Antihypertensive medication
	CMD/KIT p.D816V mutation	Cardiovascular disorders
	Senior age	Pulmonary disorders
	Preceding SSRs	Stings in the head and neck area
	(Male sex)	High specific IgE and skin test reactivity at lower venom doses
	(Vespid venom allergy)	
	Indicators for severe SSRs	
	Absence of urticaria/angioedema	
	Short time interval until onset of symptoms	

Abbildung 6: Risikofaktoren und Indikatoren für schwere Hymenoptereingiftanaphylaxie (42)

4.8 Diagnosestellung der Hymenoptereingiftallergie

Eine weiterführende Diagnostik ist nur bei SSRs sinnvoll, die über eine reine Hautreaktion hinausgehen. Bei normalen Lokalreaktionen oder einem Sensibilitätsnachweis ohne vorausgegangene Reaktion besteht keine Notwendigkeit für eine allergen-spezifische Immuntherapie oder die Verschreibung einer Notfallmedikation (43,44). Ausnahmen, welche individuell behandelt werden können, stellen beispielsweise Stichreaktionen mit starker Einschränkung der Lebensqualität (z.B. ausgeprägte Angst) sowie rezidivierende gesteigerte Lokalreaktionen von über 15cm Durchmesser dar.

Bei entsprechender Vorgeschichte der Patient*innen werden zur Diagnosestellung einer Insektengiftallergie die serologische Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift und Hauttests (Prick- oder Intrakutantest) durchgeführt. Jedoch müssen die Ergebnisse der Allergietests in Kombination mit der Anamnese betrachtet werden. So zeigte sich in in-vitro - Untersuchungen, dass bei 27,1% - 40,7% der untersuchten österreichischen Bevölkerung ein positiver spezifischer IgE(sIgE) Serumnachweis gegen Hymenoptereingift vorliegt. Diese Zahl

unterscheidet sich jedoch stark von der in Studien ermittelten Prävalenz von erlittenen SSRs mit 3,3% in Österreich (45).

Bei Unklarheit hinsichtlich des auslösenden Insektes können zusätzliche diagnostische Verfahren eingesetzt werden. So ermöglichen spezifische IgE-Antikörper gegen molekulare Allergene eine genauere Differenzierung zwischen den Hymenopteren und führen damit zu einer besseren Interpretation der Testergebnisse, da diese Untersuchungen eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweisen. Zusätzlich können in spezialisierten Zentren weiterführende Untersuchungen, wie der Basophilen-Aktivierungstest oder Inhibitionsassays, zur Ermittlung des verantwortlichen Insekts durchgeführt werden (43,44). Dieser Entscheidungsalgorithmus ist in Abbildung 7 dargestellt.

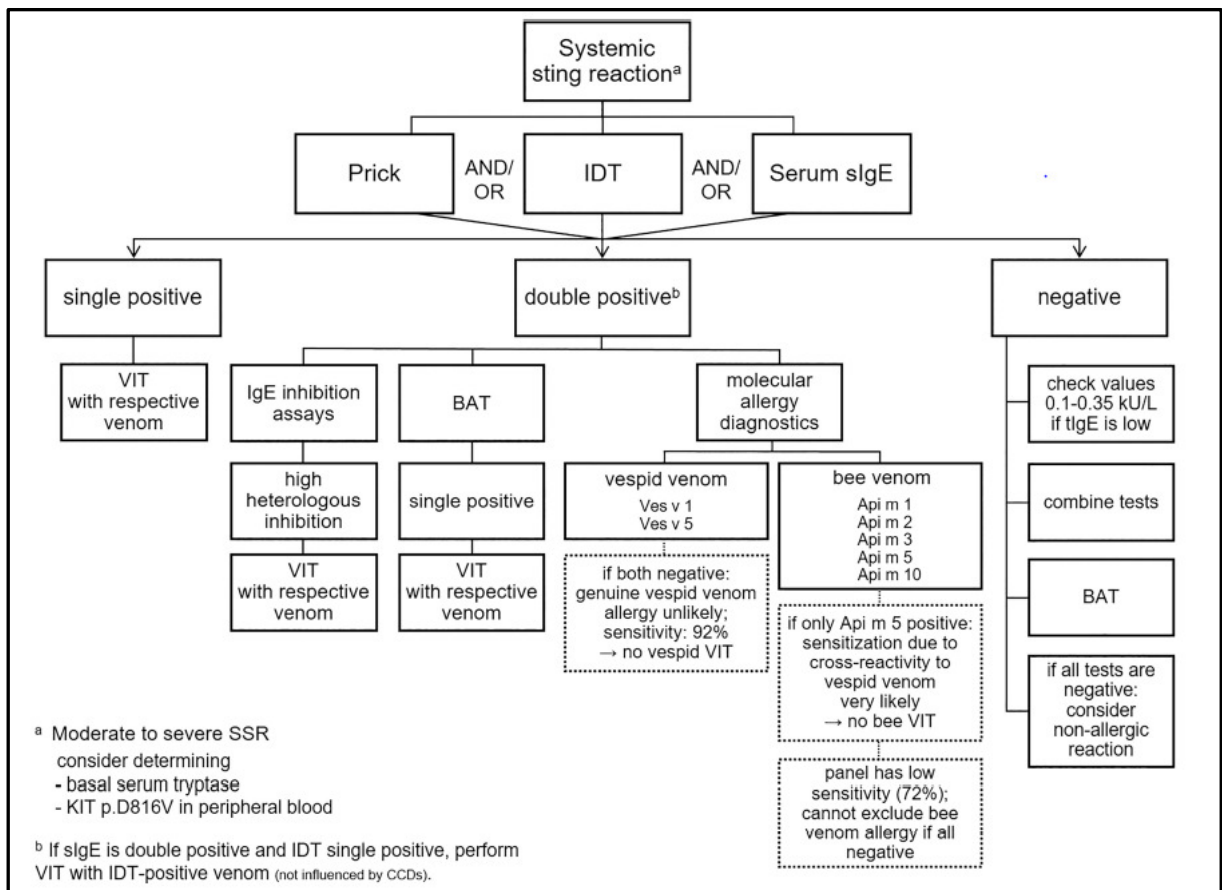


Abbildung 7: Diagnose der Insektengiftallergie (44)

4.9 Therapie der SSR

4.9.1 Akuttherapie

Akute SSRs stellen eine Notfallsituation dar und sollten entsprechend der aktuellsten Leitlinie zur Akuttherapie und dem Management der Anaphylaxie behandelt werden (38). Ein Notruf muss bei schweren Reaktionen abgesetzt und Hilfe hinzugezogen werden. Wenn der Stachel der Biene noch in der Haut steckt, sollte dieser sofort entfernt werden.

Die wichtigste medikamentöse Säule der akuten Therapie der Anaphylaxie stellt die Gabe von Adrenalin dar. Adrenalin kann sowohl intramuskulär, intravenös, intraossär und intranasal verabreicht werden und wirkt über die Aktivierung von α - und β - Adrenorezeptoren. Es ist somit gegen die wichtigsten pathologischen Mechanismen der Anaphylaxie wie Vasodilatation, Bronchokonstriktion und erhöhter Gefäßpermeabilität wirksam. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit kann bei nicht adäquater Symptomkontrolle eine erneute Applikation nach 5 – 15 Minuten intramuskulär bzw. titrierter intravenöser Applikation erfolgen. Bei einer Anaphylaxie wird fachfremden Personen primär die intramuskuläre Gabe empfohlen (38,46). Die Gabe von hochprozentigem Sauerstoff (ggf. kombiniert mit inhalativem Adrenalin) über eine Atemmaske oder atemwegssichernde Hilfsmittel wie eine Larynxmaske oder einen Larynxtubus sind bei respiratorischer Beteiligung mit Bedrohung der Atemwege wichtig. Eine großzügige intravenöse Flüssigkeitssubstitution isotoner Lösungen ist darüber hinaus bei Kreislaufbeteiligung essenziell. Die Gabe von H1-Antihistaminika und Glukokortikoiden können ergänzend in Erwägung gezogen werden. Bei kardiorespiratorischem Versagen mit Atem- oder Kreislaufstillstand wird eine kardiopulmonale Reanimation gestartet (38).

4.9.2 Notfallset zur Selbsthilfe

Patient*innen mit stattgehabter Anaphylaxie und Indikation zur Hyposensibilisierung (Grad II - IV nach Ring und Messmer (38)) bekommen ein Notfallset mit Bedarfsmedikation verschrieben, welches in den Monaten und Regionen, in denen Hymenoptera aktiv sind, zu jeder Zeit mitgeführt werden muss. Dies besteht üblicherweise aus einem Autoinjektor mit 0,3mg Adrenalin (Adrenalin-Autoinjektor,

AAI), einem schnell wirksamen H1- selektiven Antihistaminikum sowie einem oralen Glukokortikoid. Wichtig ist die adäquate Instruktion der Patient*innen und von Bezugspersonen zur richtigen Verwendung der Medikation, vor allem des Autoinjektors, da dies in der Praxis aufgrund von Unsicherheit, mangelnder Routine oder Überforderung in Notfallsituationen oft nicht richtig erfolgt (47–49). Besonders bei Patient*innen, bei denen der Auslöser der Anaphylaxie schwierig zu vermeiden ist, wie z.B. bei Berufsimkern mit Bienengiftallergie, ist das Mitführen eines Notfallsets von wesentlicher Bedeutung (38).

4.9.3 Hyposensibilisierung (Venom Immunotherapy - VIT)

Bei Patient*innen mit SSRs in der Anamnese besteht ein Risiko von 30% - 65% bei einem zukünftigen Stich erneut systemisch zu reagieren (27). Bei Kindern wird ein Risiko von 32% für erneute SSRs beschrieben (50). Die kausale Therapiemöglichkeit bei einer höhergradigen Insektengiftallergie stellt seit dem Jahr 1974 die Immuntherapie mit Bienen- und Wespengift (VIT) dar (51). Wie bei anderen allergen-spezifischen Immuntherapien besteht auch hier das Ziel darin, die Toleranz des Immunsystems gegenüber Bienen- oder Wespengift wiederherzustellen. Die wiederholte Verabreichung von kleinen Mengen des Allergens in regelmäßigen Abständen soll so eine Immunantwort induzieren (43). Bei der VIT wird so eine Reihe von subkutanen Injektionen in steigender Dosierung verabreicht, um eine Toleranz und somit die Verträglichkeit gegen Stiche wiederherzustellen. Eine solche Aufdosierung kann entweder ambulant über Wochen oder stationär als Schnellhyposensibilisierung (mehrmals tägliche Injektionen mit steigender Menge an Insektengift pro Injektion) erfolgen, bis eine Dosis von 100 µg erreicht und toleriert wird. Eine höhere Dosis ist mit einem besseren Schutz assoziiert und wird bei Patient*innen mit wiederholten systemischen allergischen Stichreaktionen während der Einleitungs- oder Erhaltungsphase, bei erhöhtem Expositionsrisiko (z.B. Imker*innen) sowie bei weiteren Risikofaktoren wie z.B. klonalen Mastzellerkrankungen empfohlen (43,52). Das Insektengift wird üblicherweise in Abständen von 4 - 8 Wochen als Erhaltungsdosis über 3 - 5 Jahre verabreicht. Die Effektivität der VIT als Schutz gegen SSRs gegen Honigbienen- und Wespengift beträgt zwischen 77% – 84% für Honigbienen- und 91% – 96% für Wespengift (53,54). SSRs im Rahmen der VIT

werden gelegentlich beobachtet, diese sind jedoch in der Regel mild und gut therapierbar (43). Durch die VIT lässt sich nicht nur eine Toleranz gegenüber dem Insektengift erreichen, sondern auch die krankheitsbezogene Lebensqualität steigern (55).

4.10 Fragestellung und Zielsetzung

Etwa 3% der europäischen Bevölkerung leidet an einer systemischen Insektengiftallergie. Diese kann zu schweren anaphylaktischen Reaktionen und zu einer signifikanten Reduktion der krankheitsbezogenen Lebensqualität führen (11,55,56). Darum wird betroffenen Patient*innen mit SSRs ab Grad II nach Ring und Messmer die Durchführung einer VIT empfohlen und ein Notfallset zur Selbsthilfe verordnet (43). Lokalreaktionen mit Schwellungen bis ca. 2cm nach Hymenopterenstichen sind als normale Reaktion zu interpretieren, wohingegen gesteigerte Lokalreaktionen mit einem Durchmesser über 10cm und einer Persistenz von mehr als 24 Stunden häufig mit einem positiven Serumnachweis von sIgE gegen das verantwortliche Gift assoziiert sind. In vergangenen Studien wurde das Risiko einer SSR bei Patient*innen nach einer LLR zwischen 2% und 15% und damit als nicht wesentlich erhöht eingeschätzt (33). In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2019, die vorwiegend in italienischen Kliniken durchgeführt wurde, wurde bei Patient*innen mit einer LLR nach einem Stich von Wespen, Hornissen oder Honigbienen hingegen eine sehr hohe Prävalenz von 24% von SSRs bei einem Folgestichereignis angegeben (1). Seither wurde die Diskussion wieder entfacht, ob Patient*innen mit LLRs doch ein erhöhtes Risiko für zukünftige SSRs aufweisen und ob ihnen daher eine allergologische Abklärung und ein Notfallset empfohlen werden sollten.

Ziel dieser Arbeit war es, bei einem Patientenkollektiv mit bestätigter SSR den Anteil der Patient*innen zu ermitteln, die bereits vor dem Auftreten ihrer initialen SSR mindestens eine oder mehrere LLRs aufwiesen. Diese Ergebnisse sollen mit den in der oben genannten Studie berichteten Daten verglichen werden, um die potenzielle Rolle von LLRs als prädiktiven Marker für die Entwicklung von SSRs zu evaluieren. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv mittels eines standardisierten Telefonfragebogens.

5 Material und Methoden

5.1 Patientenkohorte

Die Patientenkohorte stammt aus einem Patientenregister der Medizinischen Universität Graz. In diesem wurden Patient*innen, die in den Jahren 2012 - 2025 mit SSRs in der Allergieambulanz der Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Graz behandelt wurden, aufgeführt.

5.2 Fragestellung

Patient*innen wurden anhand der von ihnen hinterlegten Telefonnummern aus dem Register kontaktiert und telefonisch befragt, ob vor ihrer ersten gesicherten SSR bereits eine oder mehrere LLRs nach Insektenstichen aufgetreten waren. Dies wurde anhand einer standardisierten telefonischen Befragung mit einem Fragebogen durchgeführt. Telefonate wurden im Zeitraum von insgesamt 3 Wochen im Dezember 2024 und im Februar 2025 geführt. Es wurden bis zu 3 telefonische Kontaktaufnahmen pro Telefonnummer des Registers versucht. Zu Beginn jedes Gespräches erfolgte die Überprüfung der Identität der Patient*innen unter Angabe des vollständigen Namens und der zurückliegenden Behandlung einer Insektenstichreaktion. Dann wurden die Patient*innen gefragt, ob sie an einer Befragung im Rahmen dieser Studie zu Insektenstichreaktionen teilnehmen möchten. Den Patient*innen wurde der Hintergrund der Studie erläutert. Es wurden nur Daten von Patient*innen erhoben, welche diesem ausdrücklich zustimmten.

5.3 Definition LLRs

Als LLR wurden nur lokale Reaktionen mit einer Schwellung und/oder Rötung von mehr als 10cm im Durchmesser, welche über 24 Stunden persistierten, gewertet. Bei Unklarheit bezüglich des Durchmessers wurden Patient*innen gebeten, diesen mithilfe eines Maßbandes zu ermitteln oder anhand anschaulicher Vergleiche („mindestens so groß wie eine Handfläche“) zu objektivieren.

So wurden lediglich LLRs, die nach Beschreibung der Patient*innen klar über 10cm bzw. größer als eine Handfläche waren, als LLRs gewertet.

Patient*innen, die den Durchmesser der Reaktion bzw. die Persistenz nicht sicher angeben konnten oder sich nicht mehr genau an die Stichreaktion erinnern konnten, wurden separat dokumentiert.

LLRs von Insektenstichen, bei denen das auslösende Insekt nicht der Ordnung der Hymenopteren angehörte, wurden separat dokumentiert.

5.4 Einschlusskriterien

- Zustimmung der Patient*innen zur Verwendung der Daten im Register für wissenschaftliche Studien
- Gesicherte SSR Grad I – IV (nach Ring & Messmer) im Zeitraum zwischen 2012 – 2025
- Zustimmung zur Teilnahme an der telefonischen Befragung zu Insektenstichreaktionen

5.5 Ausschlusskriterien

- Ablehnung der Teilnahme an der telefonischen Befragung zu Insektenstichreaktionen
- Keine telefonische Erreichbarkeit in 3 Versuchen
- Keine Kontaktdaten hinterlegt

5.6 Dokumentation

Die erhobenen Daten aus den Telefongesprächen wurden initial händisch in einen für dieses Projekt erstellten Fragebogen eingetragen (Abbildung 8: Fragebogen LLR). Diese wurden im Anschluss an das Gespräch in eine Microsoft Excel Tabelle übernommen.

5.7 Erhobene Daten

Folgende Parameter bzgl. der Kontaktaufnahme wurden erhoben:

- Telefonisch erreicht bei Versuch 1/2/3
- Telefonisch nicht erreicht
- Datum des Telefongesprächs

Folgende Daten wurden erhoben:

- Datenbank ID-Nummer des/r Patientin
- Zeitpunkt der initialen SSR
- Auslösendes Insekt (nach Angabe des/r Patienten/in)

- Symptome nach dem Insektenstich und Kategorisierung dieser SSR in Grad I-IV nach Ring & Messmer (Tabelle 4)
- LLRs vor erster SSR Ja/Nein
- Durchmesser der LLRs (in cm)
- Persistenz der LLRs
- Lokalreaktion zwischen 5-10cm vor der initialen SSR
- Zeitlicher Abstand zwischen der letzten LLR und der initialen SSR
- Vermutetes Insekt bei LLRs
- Anzahl der LLRs vor der initialen SSR
- LLRs bei verschiedenen Arten der Hymenopteren
- Lokalisation der LLR/LLRs
- Alter bei LLR/LLRs

Fragebogen LLR		
Datenbank ID Nr.:		
SSR (Jahr, Insekt):		
LLR	Ja	Nein
LLR (>10cm, 24h+) VOR erster SSR		
Größe: ca. _____ cm		
Persistenz: _____ Tage		
LLR 5-10cm vor SSR: ja/ nein		
Zeitl. Abstand der letzten LLR zur SSR ____Jahre oder ____Monate		
Verm. Insekt: Wespe- Biene- Hornisse- Hummel - unbekannt		
Mehrere LLR? Wenn ja, wie viele? Auch anderes Insekt? _____		
Lokalisation:		
Alter bei LLR:		

Abbildung 8: Fragebogen LLR

Zusätzlich wurden aus den Registerdaten die Angaben zu Geschlecht, Alter bei der initialen SSR und Schweregrad der SSR nach Ring und Messmer übernommen.

5.8 Ethikvotum

Das Ethikvotum für das Register liegt unter der Nummer: EK-Nr. 25-465 ex 12/13; (Datum des Erstvotums: 01.08.2013) vor.

5.9 Hilfsmittel

Zur Dokumentation der Daten wurde Microsoft Excel 2013 (Version 15.0.5603) verwendet. Zur statistischen Berechnung wurde SPSS Version 29.0 (IBM® SPSS® Statistics for Windows; IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet. Die Tabellen und Grafiken wurden ebenfalls mithilfe von Microsoft Excel 2013 erstellt.

6 Ergebnisse

In dem von uns erfassten Register waren 1.021 Patient*innen im Zeitraum von 2012 bis 2025 wegen SSRs an der Allergieambulanz der Abteilung für Dermatologie und Venerologie des Univ. Klinikum Graz in Behandlung. Aufgrund fehlender Kontaktdaten konnten 60 Patient*innen nicht in die Studie eingeschlossen werden.

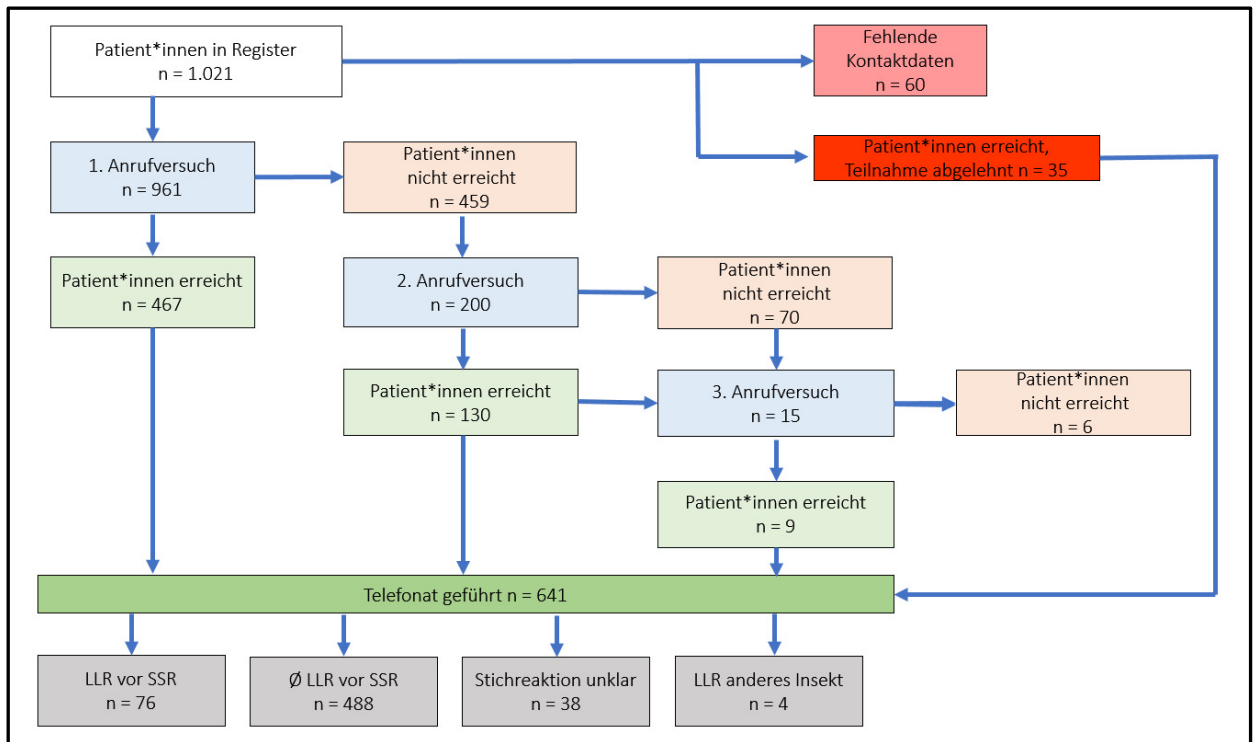


Abbildung 9: Flowchart Telefonbefragung

6.1 Kontaktversuche

Im Rahmen des ersten telefonischen Kontaktversuches konnte beinahe die Hälfte der potentiellen Studienteilnehmer*innen erreicht werden. Der Anteil an Patient*innen mit fehlenden oder fehlerhaften Kontaktdaten war erfreulicherweise sehr klein. Alle Patient*innen, die die Teilnahme an dieser Studie ablehnten, wurden ausgeschlossen.

Tabelle 6: 1. Telefonischer Kontaktversuch

1. Kontaktversuch	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
nicht erreicht	459	46,6
erreicht	467	47,4
fehlende Kontaktdaten	60	6,1
Gesamt	986	100

Bei fast der Hälfte der Patient*innen ohne erfolgreichen 1. Kontaktversuch wurde 8 – 10 Wochen später (im Februar 2025) ein erneuter Kontaktversuch unternommen. Bei diesen zuvor nicht erreichten Personen zeigte sich prozentuell eine höhere Rate an erfolgreichen Kontakten als in der Gesamtgruppe beim 1. Kontaktversuch im Dezember. Ebenfalls in diese Gruppe wurden Patient*innen inkludiert, welche nach einem vergeblichen 1. Kontaktversuch einen eigenständigen Rückruf tätigten.

Tabelle 7: 2. Telefonischer Kontaktversuch

2. Kontaktversuch	Häufigkeit	Prozent
nicht erreicht	70	35,0%
erreicht	130	65,0%
Gesamt	200	100

Eine 3. Kontaktaufnahme kam lediglich bei Patient*innen zustande, die einen Rückruf selbstständig initiierten. Dies war nur bei wenigen Patient*innen der Fall (Siehe Abbildung 9). Dies lässt darauf schließen, dass der Großteil der Patient*innen im Rahmen der ersten beiden Kontaktversuche bereits erreicht wurde.

Insgesamt wurden somit im Zeitraum von insgesamt 3 Wochen (Dezember 2024 und Februar 2025) 1.021 Telefonate geführt. Dabei konnten beinahe zwei Drittel

(641 Personen) der möglichen Studienteilnehmer*innen erreicht werden (Siehe Abbildung 10). Von diesen stimmte ein sehr großer Teil (606 = 95%) einer Studienteilnahme zu. Aufgrund zeitlicher Einschränkung konnten nicht alle Patient*innen mehrfach angerufen werden.

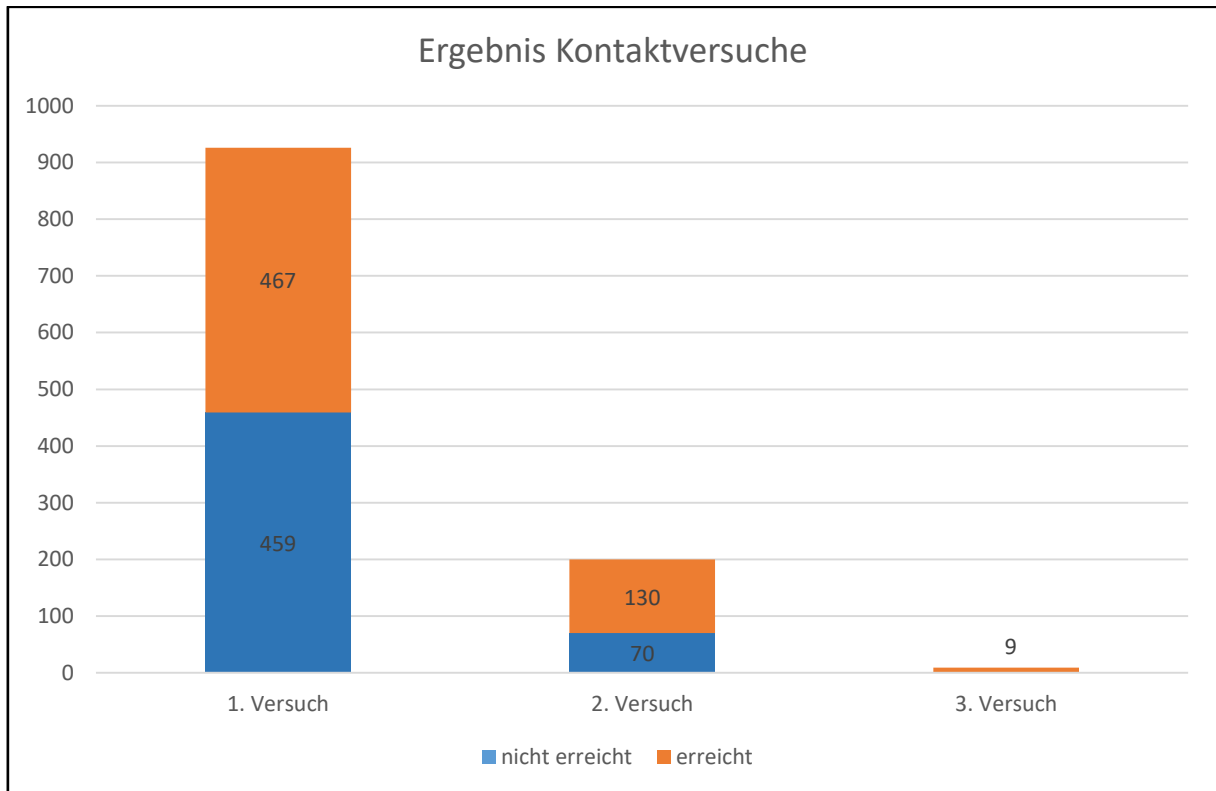


Abbildung 10: Ergebnis Kontaktversuche

6.2 Auswertung der Telefonate

Nach Abzug der Patient*innen, welche die Teilnahme an unserer Studie ablehnten, konnten beinahe 2/3 der im Register befindlichen Patient*innen für die Studie rekrutiert werden und ein Fragebögen für die Telefonate erstellt werden. In der Auswertung der ausgefüllten Fragebögen wurde zwischen Patient*innen **ohne** vorherige LLRs und Patient*innen **mit** LLRs vor ihren initialen SSRs unterschieden. Ebenfalls dokumentiert wurden die Antworten von Patient*innen, die berichteten auf ein anderes Insekt als auf Honigbienen, Hummeln, Wespen oder Hornissen mit LLRs reagiert zu haben. Im Falle unserer Telefonbefragung waren dies sehr wenige Patient*innen und in allen Fällen handelte es sich beim auslösenden Insekt um Mücken. Diese Personengruppe wurde im Rahmen unserer Studie separat ausgewertet. Die Rate an Patient*innen mit LLRs auf Mückenstiche ist ein

spannendes Thema für weitere Forschungsarbeiten und wird in dieser Arbeit nicht näher behandelt.

Ebenfalls wurden Patient*innen, welche die Größe oder Persistenz von Schwellungen nach Insektenstichen nicht sicher wiedergeben konnten, als „nicht erinnerlich“ gewertet.

Tabelle 8: Anzahl an LLRs vor SSRs

	Anzahl (n)	Prozent (%)
LLRs vor SSR	76	12,5
Keine LLRs vor SSR	488	80,5
Nicht erinnerlich	38	6,3
LLRs auf anderes Insekt	4	0,7
Gesamt	606	100

6.3 Geschlecht Patient*innen

Die Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer*innen war mit 48,5% männlichen und 51,2% weiblichen Patient*innen sehr ausgeglichen. Bei 0,3% der Patient*innen wurde im Register keine Angabe zum Geschlecht hinterlegt.

Tabelle 9: Geschlecht Patient*innen

	Anzahl (n)	Prozent (%)
männlich	294	48,5
weiblich	310	51,2
keine Angabe	2	0,3
Gesamt	606	100

Die statistische Auswertung der Korrelation zwischen Geschlecht und Auftreten von LLRs vor SSRs wurde nach dem Ausschluss von Patient*innen in den Kategorien „nicht erinnerlich“ und „LLR auf ein anderes Insekt“ und „keine Angabe“ für 562 Patient*innen durchgeführt.

Tabelle 10: LLR vor SSR und Geschlecht (Kreuztabelle)

	männlich n (%)	weiblich n (%)	Gesamt n (%)
keine LLRs vor SSR	254 (52,3)	232 (47,7)	486 (100)
LLRs vor SSR	19 (25,0)	57 (75,0)	76 (100)
Gesamt	273 (48,6)	289 (51,4)	562 (100)

Es zeigte sich eine ungleiche Verteilung der Patient*innen, die vor der initialen SSR eine LLR aufgewiesen hatten. 57 der 76 Patient*innen (75%) mit LLRs vor SSRs

waren weiblich. Dies zeigt im Pearson - Chi - Quadrat Test eine hohe statistische Signifikanz ($<0,001$).

6.4 Alter bei initialer SSR

Die Mehrzahl (66,3%) der initialen SSR trat in der 3.-6. Lebensdekade auf. Die Altersgruppe mit den meisten behandelten Patient*innen war die zwischen 50 und 59 Jahren (23,6%). SSRs im Alter von unter 20 Jahren waren sehr selten (2%). Ebenso wurden nur wenige Patient*innen im Alter von über 70 Jahren wegen SSRs behandelt (5,6%).

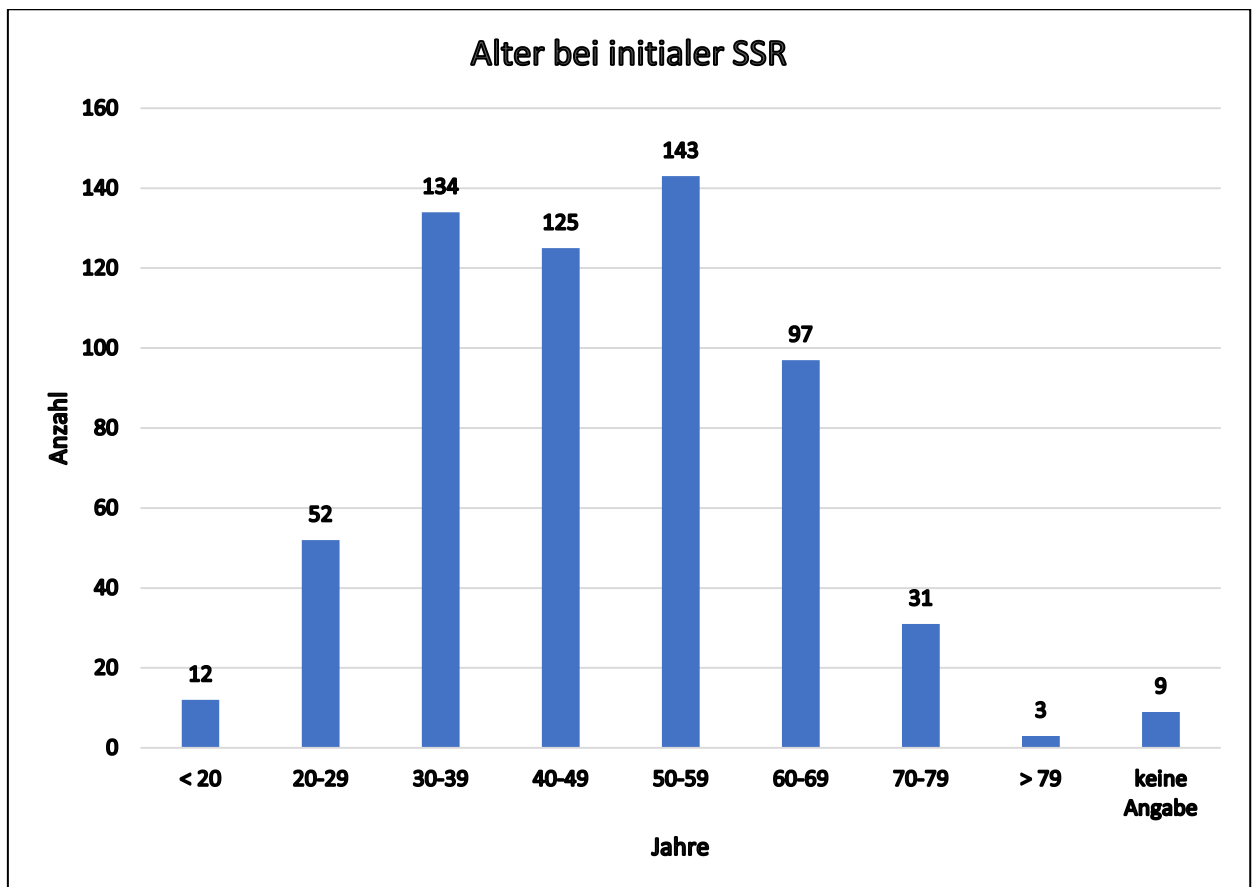


Abbildung 11: Alter bei initialer SSR

Tabelle 11: LLR vor SSR und Alter bei initialer SSR (Kreuztabelle)

	<30 Jahre n (%)	30 – 49 Jahre n (%)	50 – 69 Jahre n (%)	> 69 Jahre n (%)	Gesamt n (%)
keine LLRs vor SSR	49 (10,2)	207 (43,1)	194 (40,4)	30 (6,3)	480 (100)
LLRs vor SSR	8 (10,7)	37 (49,3)	28 (37,3)	2 (2,7)	75 (100)
Gesamt	57 (10,3)	244 (44)	222 (40)	32 (5,8)	555 (100)

In der statistischen Auswertung der Korrelation zwischen dem Auftreten von LLRs vor SSRs und dem Alter bei der initialen SSR mithilfe eines Chi - Quadrat - Testes zeigte sich keine statistische Signifikanz (Exakte Signifikanz nach Fisher - Freeman - Halton Test = 0,574).

6.5 Anaphylaxiegrad bei initialer SSR

Die initiale SSR der Patient*innen wurden beim Erstkontakt ärztlich gemäß der Grade I bis IV nach Ring und Messmer (siehe Abbildung 12) eingestuft. Der überwiegende Teil der Patient*innen wies eine Anaphylaxie Grad II oder III auf (92,6%). Seltener wurden auf die Haut begrenzte Reaktionen (entsprechend einer Anaphylaxie Grad I) diagnostiziert (5,1%). Nur ein sehr kleiner Teil der Patient*innen (0,8%) zeigte sehr schwere Reaktionen (Grad IV).

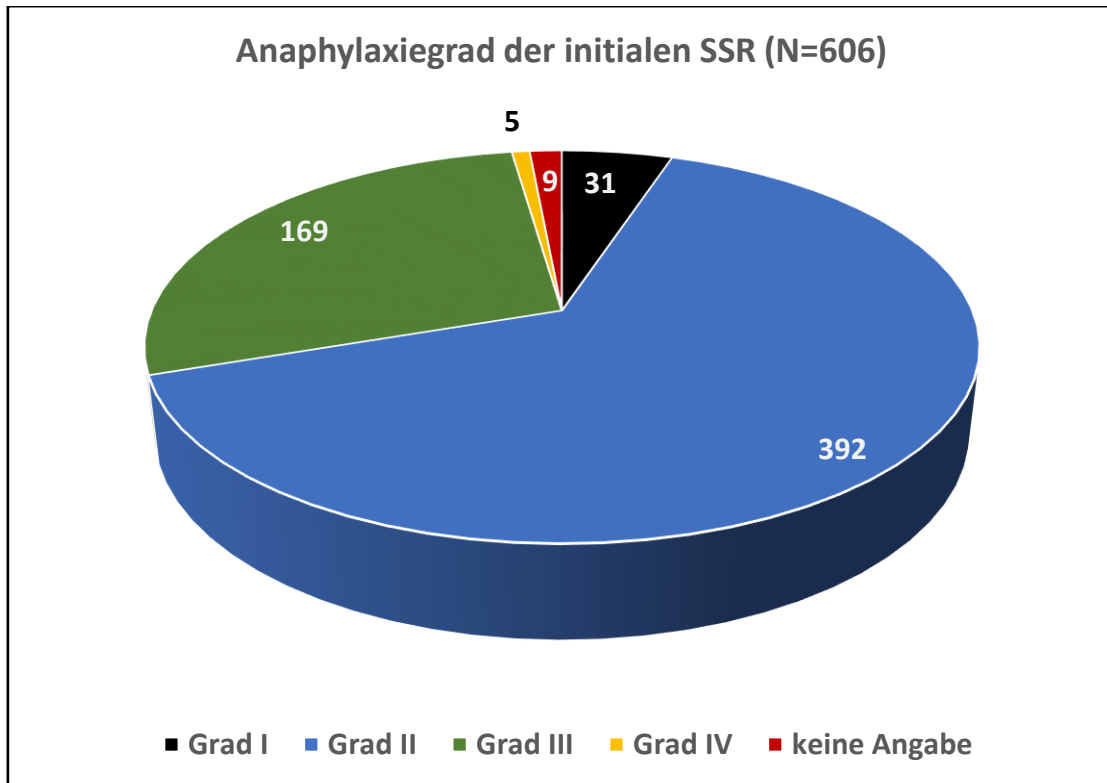


Abbildung 12: Anaphylaxiegrad der initialen SSR

In der statistischen Auswertung mittels Chi - Quadrat - Test zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Anaphylaxie und dem vorherigen Auftreten von LLRs (Exakte zweizeitige Signifikanz nach Fisher - Freeman - Halton = 0,496).

6.6 Größe der LLRs

Bei Patient*innen mit LLRs zeigte sich bei der Auswertung, dass diese Reaktionen nur sehr selten Ausmaße von über 30cm annehmen (5,3%). Die meisten Patient*innen (51,3%) berichteten von Schwellungen, welche nicht wesentlich größer als die für die Definition notwendigen 10cm Durchmesser waren.

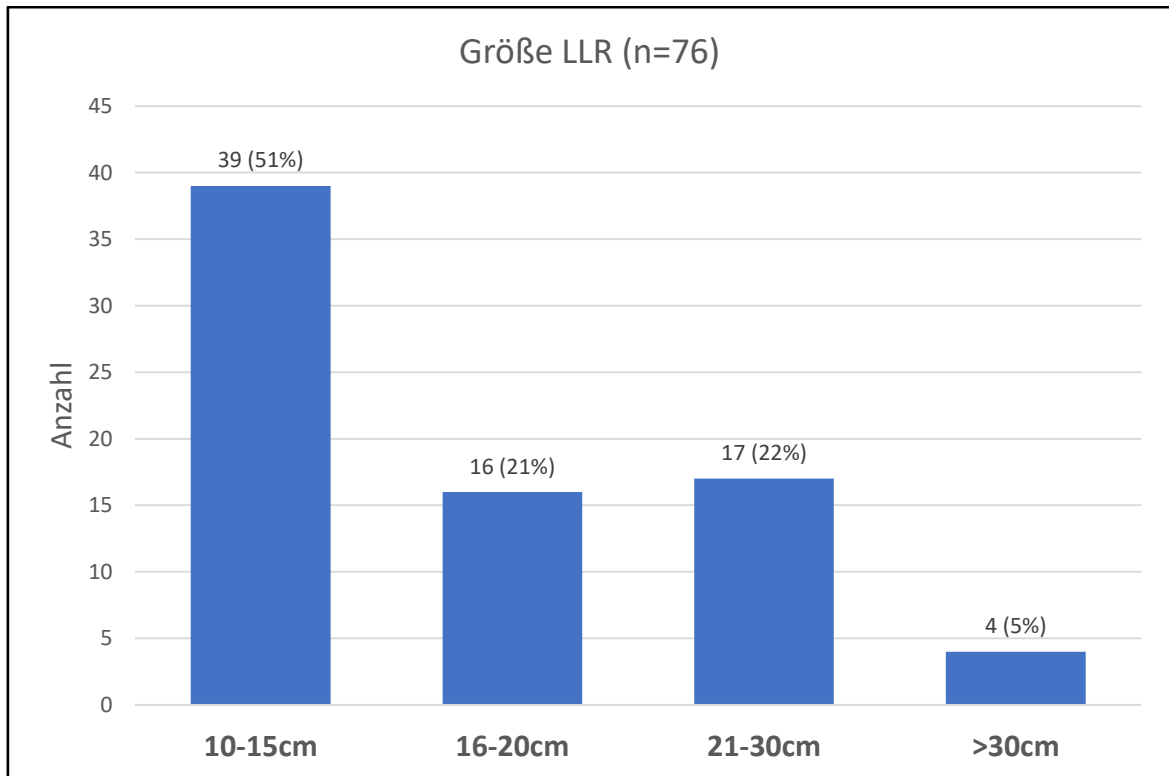


Abbildung 13: Größe der LLRs

6.7 Persistenz der LLRs

Patient*innen mit einer oder mehreren LLRs vor der initialen SSR wurden bezüglich der Persistenz dieser befragt. Um die gültige Definition einer LLR zu erfüllen, ist eine Verweildauer von zumindest 24 Stunden notwendig. Hier zeigte sich ein Rückgang der Schwellung bei einer Großzahl der Patient*innen (80,3%) innerhalb einer Woche. Patient*innen, welche kein genaues Zeitfenster benennen konnten, wurden mit „keine Angabe zur Verweildauer“ bewertet (3,9%). Lediglich ein sehr kleiner Prozentsatz von 3,9% gab an, dass sich die LLR bereits innerhalb von 48h vollständig zurückgebildet habe.

Tabelle 12: Persistenz der LLRs

	Anzahl (n)	Prozent (%)
1 Tag	3	3,9
2 Tage	9	11,8
3 Tage	18	23,7
4 Tage	12	15,8
5-7 Tage	19	25
> 7 Tage	12	15,8
keine Angabe	3	3,9
Gesamt	76	100

6.8 Zeitlicher Abstand LLRs und SSRs

Bei den meisten Patient*innen (67,1%) zeigte sich ein Zeitraum von über einem Jahr zwischen der letzten isolierten LLR und der initialen SSR. Nur wenige Patient*innen gaben ein kurzes Zeitintervall von unter einem Monat zwischen letzter LLR und initialer SSR an (7,9%).

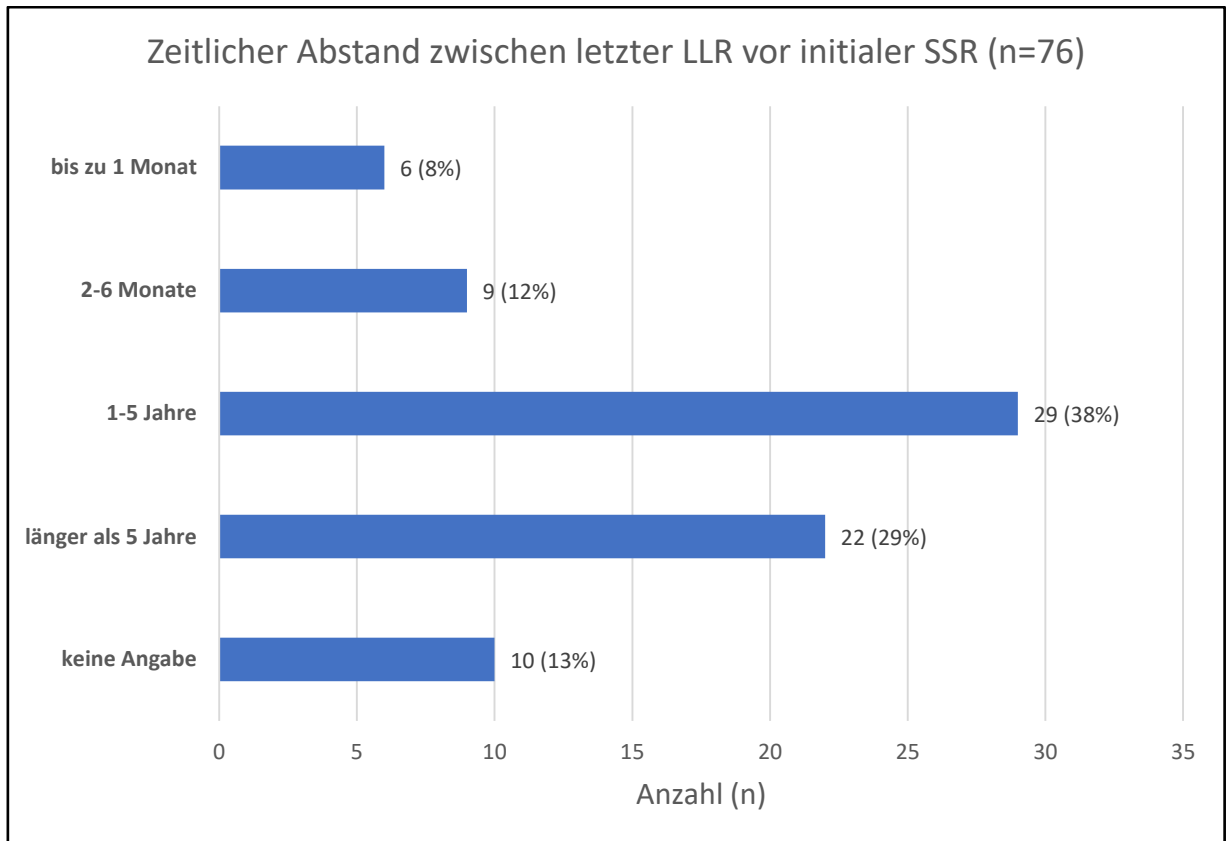


Abbildung 14: Zeitlicher Abstand zwischen letzter LLR vor initialer SSR

6.9 Auslösendes Insekt LLRs

Das Insekt, welches in unserer Studienpopulation am häufigsten LLRs verursachte, war die Wespe (35,5%), gefolgt von der Honigbiene (28,9%). Von allen befragten Patient*innen gaben 15,7% an auf mehr als ein Insekt mit LLRs reagiert zu haben. LLRs auf Hornissen wurden sehr selten angegeben (1,3%). Außerdem konnten sich 18,4% der Patient*innen nicht sicher an das stechende Insekt erinnern.

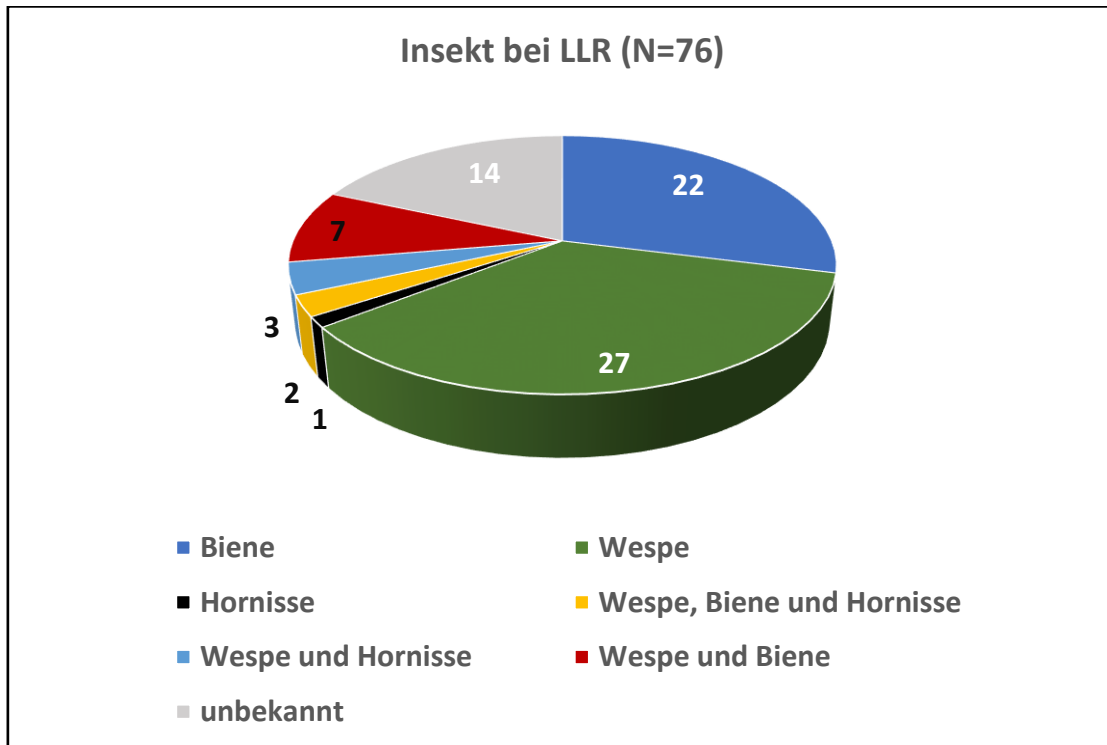


Abbildung 15: Auslösendes Insekt bei LLR

6.10 Alter bei initialer LLR

Es zeigte sich, dass neu aufgetretenen LLRs mit steigendem Lebensalter seltener werden und die meisten Reaktionen in den ersten 40 Lebensjahren auftraten (75%). Ein bedeutender Teil trat bereits im Alter bis 20 Jahren auf (40,8%).

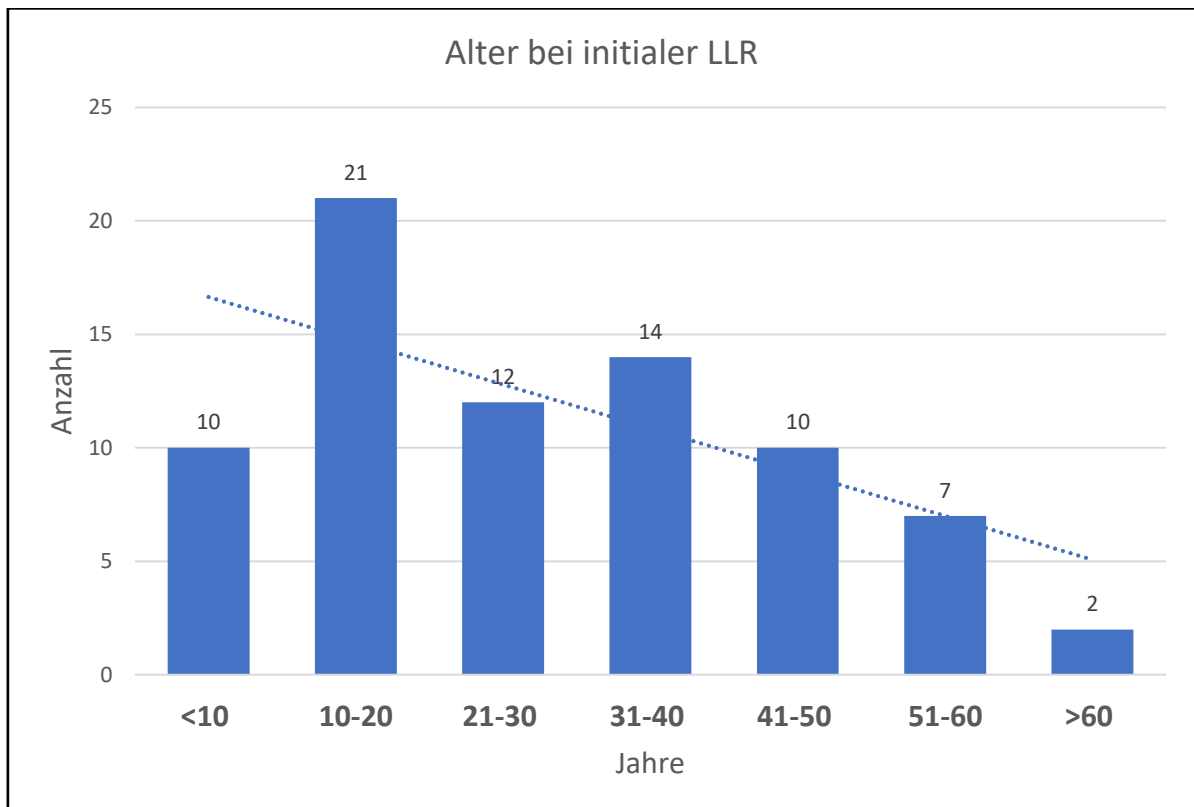


Abbildung 16: Alter bei initialer LLR

7 Diskussion

7.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Von den 1.021 Patient*innen im Register konnten wir im Rahmen unserer Studie 606 für unsere Telefonstudie, d.h. etwa zwei Drittel (62%), rekrutieren. Von diesen gaben 76 Personen an, zumindest eine LLR vor der initialen SSR erlitten zu haben. Dies stellt einen Prozentsatz von 12,5% dar. Dies ist mit der in anderen Studien angegebenen Prävalenz von 2,4% bis 26,4% der Bevölkerung (57–63) vereinbar (Siehe Tabelle 13). Allerdings weichen die Definitionen von LLRs in diesen Studien teilweise von den heute gültigen Kriterien ab. So wird eine LLR von Incorvaia et al. lediglich als Schwellung von mehr als 10cm nach Hymenopterenstichen definiert, die Persistenz von über 24 Stunden ist jedoch kein Kriterium (59). Auch in einer von Golden et al. durchgeführten Studie wurden LLRs als Reaktionen mit einer Schwellung von über 8cm und einer Persistenz von über 48 Stunden anders definiert (57). Die Definition von LLRs ist heutzutage nahezu einheitlich in den Publikationen als lokale Reaktion mit über 10cm Durchmesser und mehr als 24 Stunden Persistenz akzeptiert (1,33,34,45,64). Für die Risikoevaluierung ist eine einheitliche Definition vorauszusetzen. Die Daten dieser Studien sind dementsprechend nur bedingt mit unseren Ergebnissen vergleichbar. In der von Fernandez et al. durchgeführten Studie könnte die hohe LLR-Rate von 26,4% durch den hohen Anteil an Personen, welche beruflich in der Landwirtschaft tätig sind und so einem erhöhten Expositionsrisiko ausgesetzt sind, erklärt werden (58). Eine weitere Studie zeigte, dass bei Berufsgruppen wie Imker*innen LLRs bei 38 % der Teilnehmenden auftraten (65). In der Studie von Grigoreas et al. (60) bestand ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate von positiven intradermalen Testungen auf Hymenopterengift zwischen Teilnehmer*innen aus ländlichen Regionen Griechenlands und Teilnehmer*innen aus urbanen Gebieten. Hier zeigte sich eine Rate von beinahe doppelt so vielen positiven intradermalen Testergebnissen bei ruralen im Vergleich zu urbanen Testteilnehmer*innen (35,8% zu 17,8%). Es bestand dennoch im Vergleich zu anderen Studien eine recht niedrige Rate von 4,6% an LLRs bei den Teilnehmer*innen. In diese Studie wurden auch nur erwachsene Personen, die älter als 20 Jahre alt waren, eingeschlossen und es gab keine zeitlichen Einschränkungen zwischen dem Auftreten der LLRs und dem Zeitpunkt der Befragung mittels Fragebogen. Hier könnte das lange

Zeitintervall zwischen LLR und der Befragung und ein sogenannter „Recall-Bias“ zu einer niedrigeren LLR-Rate geführt haben.

In einer retrospektiven Studie mit 10.000 israelischen Schulkindern zeigte sich eine Rate von 11,5% (62) und in einer italienischen Studie (63), die eine mögliche Korrelation zwischen einer Allergie auf Hymenopterenstiche und Atopieneigung bei Schulkindern untersuchte, wurde sogar eine Rate von 19% an LLRs angegeben.

Diese große Spanne in der Prävalenz der LLRs in den oben genannten Studien könnte aufgrund uneinheitlicher Definitionen dieser Reaktionen, der wechselnden Frequenz an Insektenstichen, dem unterschiedlichen Alter der Teilnehmer*innen und einem Recall-Bias der Studienteilnehmer*innen verursacht worden sein (33,35,66). Unsere Werte von 12,5% aus der Steiermark liegen zwischen den angegebenen Werten der vorliegenden Studien.

Tabelle 13: Rate an LLRs und SSRs in verschiedenen Studien

Studie	Teilnehmer*innen	LLRs	SSRs
Incorvaia et al. (59)	701	2,4% (n= 17)	2,7% (n=19)
Grigoreas et al. (60)	480	4,6 % (n= 22)	3,1 % (n=15)
Onbasi et al. (61)	709	11,5% (n=82)	6,6% (n=47)
Graif et al. (62)	10.201	11,6% (n=1183)	4,4% (n=449)
Golden et al. (57)	269	18,6% (n=50)	3% (n=9)
Novembre et al. (63)	1.175	19% (n=224)	0,34% (n=4)
Fernandez et al. (58)	303	26,4% (n=77)	2,7% (n=7)

In der Allgemeinbevölkerung geht man von einem Risiko zwischen 1% und 3% aus, eine systemische Reaktion auf einen Hymenoperenstich zu entwickeln. Diese Rate ist bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen (3,27,54,57,67). So beobachteten Graft et al. (67) 1984 in ihrer prospektiven Studie 125 Kinder mit LLRs nach und konnten unter den 113 erneut gestochenen Kindern lediglich bei 2% SSRs feststellen. Jedoch wurde in dieser Studie eine LLR mit mehr als 24 Stunden Verweildauer und einer Schwellung von lediglich größer als 5cm Durchmesser definiert. Dies führte folglich zu einer hohen Zahl an vermeintlichen LLRs, die nach heute gültiger Definition nicht als solche bezeichnet werden dürften. Da in den Ergebnissen der Studie nicht ersichtlich ist, wie viele der Teilnehmer*innen nach den heute gültigen Kriterien LLRs aufgewiesen haben, ist die Zahl von 2% an anschließenden SSRs kritisch zu betrachten.

Der Zusammenhang zwischen LLRs und nachfolgenden SSRs ist seit langer Zeit ein viel diskutiertes Thema. In der Literatur ist man bisher von einer relativ geringen Wahrscheinlichkeit nach einer LLR eine SSR bei Folgestichen zu entwickeln, ausgegangen. So lag das Risiko lt. Literatur zwischen 2 – 15% (1,33,50,67–69). Daher ist laut aktuellen Leitlinien bei einer reinen LLR weder eine weitere Diagnostik noch der Start einer VIT indiziert (43,44).

In den letzten Jahren wurde dieses eher geringe Risiko durch eine von Bilò et al. veröffentlichte prospektive multizentrische Studie (1) in Frage gestellt. In dieser wurden 662 Patient*innen mit LLRs prospektiv beobachtet und die Rate an SSRs bei erneuten Stichereignissen in den Folgejahren dokumentiert. Diese Studie zeigte, dass 24% der Patient*innen mit LLRs bei einem erneuten Stichereignis eine SSR aufwiesen. Diese Ergebnisse würden eine deutlich höhere Korrelation zwischen LLRs und nachfolgenden SSRs als bisher angenommen implizieren. Im Aufbau der Studie lassen sich jedoch methodische Besonderheiten erkennen. So bestand die Kohorte in dieser Studie aus ausschließlich an allergologischen Zentren behandelten multisensibilisierten Patient*innen. Dies könnte zu einem Selektionsbias geführt haben, da Patient*innen mit nur leichten LLRs oder leichten SSRs potentiell zu einem höheren Prozentsatz in anderen Gesundheitseinrichtungen oder gar nicht behandelt wurden und somit auch nicht in die Studie eingeschlossen worden sein könnten. Ebenfalls ist die Anzahl an Patient*innen, die das Insekt bei dem Folgestichereignis sicher identifizieren konnten, mit 35 Personen sehr gering. Bei Betrachtung lediglich dieser Gruppe zeigte sich eine

SSR-Rate nach vorheriger LLR von nur 11%. Dieses Ergebnis ist mit dem Resultat unserer Studie sehr gut vergleichbar. Die von Bilò et al. berichteten Zahlen könnten so durch eine Sensibilisierung auf multiple Hymenopteren statt auf lediglich das Insekt beim Folgestich oder den Stich durch andere Insekten, beeinflusst worden sein (68). Des Weiteren war der Zeitraum zwischen stattgefundener LLR und erster SSR lediglich bei 32% der Patient*innen bekannt. Der zeitliche Abstand zwischen den Stichereignissen könnte ebenfalls einen Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung einer SSR mit sich bringen.

Im Vergleich dazu wurde eine Studie von Pucci et al. durchgeführt (64), die den Verlauf von 53 Patient*innen mit LLRs prospektiv verfolgte und gleichzeitig eine retrospektive Befragung von 396 Patient*innen mit SSRs zu ihrer Rate an vorherigen LLRs durchführte. Von den 53 Patient*innen, welche alle in der Vergangenheit mindestens 2 LLRs aufgewiesen hatten, reagierte bei einem erneuten Stichereignis durch das gleiche Insekt niemand systemisch (n=0). Bei den 396 Patient*innen mit SSRs wurde eine Rate von lediglich 4,2% (17 Patient*innen) an LLRs in der Anamnese festgestellt. Diese Zahlen sind bedeutend geringer als die in der Studie von Bilò et al.. Die durch uns erhobene Rate von 12,5% liegt zwischen den Werten der zwei angegebenen Studien. Auch die Studie von Pucci et al. ist methodisch möglicherweise nicht ideal aufgebaut. Die in dieser Studie eingeschlossenen 396 Patient*innen mit SSRs wiesen zum Großteil heftige systemische Reaktionen auf (324 Patient*innen mit Grad III oder IV nach Müller (70)). Die Rate an vorherigen LLRs wurde somit bei Patient*innen bestimmt, die im Vergleich zu unserer Studienpopulation, bei der ein Großteil der Teilnehmer*innen unter systemischen Grad I - II Reaktionen nach Ring & Messmer gelitten haben, deutlich schwerere Krankheitsverläufe aufgewiesen hatten.

Unsere Patientenkohorte bestand aus 294 männlichen und 310 weiblichen Teilnehmer*innen (48,5% zu 51,2%). In der statistischen Auswertung unserer Ergebnisse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patient*innen und dem Auftreten von LLRs, da 75% der Patient*innen mit LLRs vor SSRs weiblich waren (n=57). Dieser Zusammenhang ist in den bisher zu diesem Thema durchgeführten Studien noch nicht klar beschrieben worden. So zeigte sich im Aufbau der aktuellen Studie von Bilò et al. (1), die deutlich höhere Raten von LLRs vor SSRs beschreibt als bisher angenommen, ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern. Die Verteilung der männlichen zu

weiblichen Teilnehmer*innen war 360 (54%) zu 302 (46%). Der Anteil der weiblichen Teilnehmerinnen, die später eine SSR entwickelten, war mit 30% höher als der Anteil der männlichen Teilnehmer mit lediglich 20%. Die Korrelation zwischen dem Geschlecht und späteren SSRs war mit einem p - Wert von 0,07 knapp nicht statistisch signifikant. In der Studie von Graft et al. (67) war die Studienpopulation mit 69 männlichen zu 56 weiblichen Teilnehmer*innen ebenfalls beinahe ausgeglichen (55% zu 45%), es wurden jedoch keine Zahlen oder Auswertungen zum Geschlecht bei den erneut gestochenen Teilnehmer*innen, die eine SSR entwickelten, genannt. In der oben erwähnten Literatur zur Häufigkeit von LLRs wird teils von einem erhöhten Risiko von Frauen, eine LLR zu entwickeln, berichtet. In die Studie von Incorvaia et al. (59) wurden nur männliche Teilnehmer eingeschlossen. In den Studien von Grigoreas et al. (60) und Onbaşı et al. (61) war das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Teilnehmer*innen ((Grigoreas et al. 404 zu 76 = 84% zu 16 %) (Onbaşı et al.: 564 zu 145 = 79,5% zu 20,5%) sehr unausgeglichen, des Weiteren wurde die geschlechtliche Verteilung der Teilnehmer*innen mit LLRs nicht genauer beschrieben. Dies trifft ebenfalls auf die Studie von Novembre et al. (63) zu. In der Studie von Fernandez et al. (58) ist das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmer*innen 113 zu 190 (37,3% zu 62,7%). Auch hier wird bei den mit LLRs reagierenden Teilnehmer*innen nicht zwischen den Geschlechtern unterschieden, jedoch zeigt diese Studie mit 26,4% die höchste Rate an LLRs mit gleichzeitig höchstem prozentuellen Anteil an Frauen. Von den 7 Teilnehmer*innen dieser Studie mit SSRs waren 4 weiblich. In der Studie von Graif et al. (62) mit 5.349 weiblichen und 4.672 männlichen Teilnehmer*innen (53,4% zu 46,6%) zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für weibliche Teilnehmer*innen, eine LLR zu entwickeln (p - Wert = 0,004). Es konnte jedoch kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für SSRs im Geschlechtervergleich festgestellt werden.

Das Alter unserer Teilnehmer*innen ist für die Mehrzahl bei der 1. SSR im Vergleich zum Alter bei der 1. LLR höher. Interessant ist, dass obwohl 40,8% der Teilnehmer*innen bis zum 20 Lebensjahr von LLRs berichteten, lediglich 2% von SSRs bis zu diesem Alter berichteten.

Der Grad der Anaphylaxie scheint keinen Einfluss auf das Vorkommen von LLRs vor der initialen SSR zu haben. Die Verteilung mit einer überwiegenden Mehrheit an Patient*innen mit Grad II oder III Reaktionen könnte hier erneut einen

Selektionsbias darstellen, da Patient*innen mit leichten Reaktionen tendenziell seltener medizinische Hilfe aufsuchen könnten.

7.2 Schlussfolgerungen

Die Rate an LLRs vor SSRs ist in unserer Kohorte vergleichbar mit den in mehreren Studien (siehe oben) angegebenen Werten für das allgemeine Risiko eine LLR zu entwickeln. Es ist unwahrscheinlich, dass bei unseren Patient*innen, die alle spätere SSRs entwickelten, ein geringeres Risiko auf LLRs besteht als in der Normalbevölkerung. In diesem Fall würden unsere Daten für das Risiko von SSRs nach LLRs eine gute Schätzung darstellen. Da die in unserem Patientenkollektiv ermittelte Rate von 12,5% LLRs nur unwesentlich höher ist als in der Allgemeinbevölkerung, wird durch die Zahlen unserer Studie keine neue klare Empfehlung bezüglich weiterer Diagnostik, dem Aushändigen eines Notfallsets und dem potentiellen Beginn einer VIT ausgesprochen. Trotzdem erlaubt unsere Studie durch den Gewinn neuer Ergebnisse in diesem momentan sehr rege diskutierten Themenbereich eine bessere Risikoeinschätzung für Patient*innen mit LLRs. Auch unser Studiendesign weist jedoch methodische Faktoren auf, die beachtet werden müssen.

7.3 Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methodik

Der Vorteil von telefonischen Befragungen ist die Möglichkeit, viele potentielle Teilnehmer*innen in kurzer Zeit zu erreichen. Auch in unserer Studie war es uns dadurch möglich über 600 Personen zu rekrutieren. Diese hohe Zahl an Teilnehmer*innen ist im Rahmen z.B. einer klinischen Studie mit Studienvisiten und Testung nur unter extrem hohem Kosten- und Zeitaufwand realisierbar. Ebenfalls hat ein Register aus Personen mit ärztlich gesicherten SSRs hohes wissenschaftliches Potential, da Faktoren wie ein Recall-Bias oder andere Störfaktoren bei der Validierung von SSRs keinen Einfluss auf unsere Patientenselektion haben. Dennoch gibt es in der Durchführung telefonischer Befragungen einige Schwächen, die auch für die Wertung unserer Ergebnisse in Betracht gezogen werden müssen.

Ein Selektionsbias war durch die telefonische Kontaktierung und die extrem hohe Rate an Patient*innen, die sich bereit erklärten bei der Studie mitzuwirken (95%), wahrscheinlich sehr klein. Bei anderen Befragungsformen wie z.B.

wissenschaftlichen Studien, basierend auf Fragebögen, wäre sonst zu vermuten, dass Patient*innen mit schwereren LLRs oder SSRs eine höhere Bereitschaft zeigen, an Studien zu diesem Thema zu teilzunehmen als Patient*innen mit weniger einschränkenden Krankheitserscheinungen.

Die durch ein Telefonat erhobenen Daten könnten durch den Interviewer - Effekt beeinflusst worden sein. So ist anzunehmen, dass Patient*innen je nach Anrufer*in bestimmte Antworten nach persönlicher Reaktion adaptieren, um diese der vermuteten eigenen Agenda oder der Agenda der fragestellten Person anzupassen. Bei Menschen mit ausgeprägtem subjektivem Leidensdruck infolge von Stichreaktionen besteht die Möglichkeit einer retrospektiven Verzerrung der Eigenanamnese. In diesem Zusammenhang könnten Schwellungen in der Vergangenheit hinsichtlich Ausdehnung und Persistenz überhöht dargestellt werden, um die klinische Relevanz ihrer Beschwerden zu verdeutlichen. Je nach Fragestellung und Tonfall der gesprächsführenden Person und Geschlecht oder Alter der Teilnehmer*innen kann es ebenfalls zu Verhaltensanpassungen kommen. Durch den standardisierten Fragebogen und die Durchführung des Interviews durch lediglich eine Person wurde versucht, diese Einflussgröße möglichst klein zu halten. Wie in einigen Studien bereits beschrieben, sind Patient*innen in der Regel nicht sehr gut darin, Hymenoptera voneinander zu unterscheiden (71). Auch in unserer Studie konnten 18.4% der Teilnehmer*innen das auslösende Insekt der LLR nicht identifizieren. Die größte Schwäche der von uns durchgeführten Studie stellt ein potentiell relevanter Recall-Bias dar. Da bei über 50% der Patient*innen ein zeitlicher Abstand von mindestens einem Jahr zwischen der letzten LLR und der initialen SSR sowie ein bis zu 13 Jahre großer zeitlicher Abstand zwischen der SSR und dem Telefoninterview bestand, wurden Patient*innen aufgefordert, sich zum Teil an Ereignisse aus weit zurückliegenden Lebensabschnitten zu erinnern. Zu erwarten wäre, dass den Patient*innen eher ausgeprägte LLRs und schwerwiegendere SSRs in Erinnerung bleiben. Dies würde zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen von LLRs vor SSRs führen. Dieser Bias könnte durch die Durchführung einer prospektiven Studie verringert werden. Zudem war es für viele Patient*innen schwer, die für die Definition einer LLR nötige Größe von über 10cm zu evaluieren. Durch Vergleiche mit z.B. der Größe der eigenen Handfläche wurde versucht, den Patient*innen greifbare und anschauliche Beispiele zur Abschätzung der Größenausdehnung zu geben. Handflächendurchmesser

schwanken jedoch individuell stark und stellen daher objektiv keinen idealen Maßstab dar. Somit wurden einige Patient*innen, bei denen die beschriebenen Schwellungen eventuell doch über 10cm Durchmesser gewesen sein könnten, aufgrund unklarer Beschreibungen oder Unsicherheit bzgl. der tatsächlichen Größe der Reaktion ausgeschlossen. Potentiell wurde hierdurch die Prävalenz von LLRs erneut unterschätzt.

Die Telefonbefragung eignet sich somit gut um einen Trend oder ungefähren Durchschnitt zu ermitteln, für eine genaue Risikoevaluierung ist sie jedoch zu ungenau. Die Methodik unserer Studie lässt auch keinen Rückschluss bzgl. des Risikos von Patient*innen mit LLRs auf eine spätere Entwicklung von SSRs zu. Da keine Kontrollgruppe rekrutiert wurde, lässt sich aus unserem Patientenkollektiv nicht auf die Gesamtbevölkerung rückschließen.

7.4 Implikationen für Theorie und Praxis

Die Daten der Studie weisen dennoch eine hohe epidemiologische und klinische Relevanz auf. Denn sollten LLRs tatsächlich einen guten prädiktiven Marker für ein erhöhtes Risiko für zukünftige SSRs darstellen, so wäre es sinnvoll, Patient*innen mit LLRs ein Notfallset zu verordnen und diesen die Möglichkeit einer VIT anzubieten. Es wird derzeit weder empfohlen, bei Patient*innen mit LLRs weitere diagnostische Schritte in der Allergieabklärung einzuleiten, noch ein Notfallset auszuhändigen oder eine VIT zu beginnen (38,43,44). Dennoch beeinträchtigen LLRs die Lebensqualität betroffener Patient*innen in gleichem Maße wie SSRs (37). Bei Patient*innen mit LLRs und starkem Leidensdruck kann eine VIT zur Reduzierung zukünftiger LLRs in Betracht gezogen werden (44).

Das Potential für eine bessere somatische und psychische Betreuung durch eine genauere Risikoabschätzung ist somit hoch. Durch Studien wie von Bilò et al. (1) besteht das Risiko, dass durch verschiedene Meinungen zur idealen Behandlung der Insektengiftallergie zusätzliche vermeidbare Kosten für das Gesundheitssystem durch Übertherapien und Vorsichtsmaßnahmen entstehen könnten. Die in den letzten Jahren durchgeführten Studien lassen erkennen, dass hierzu noch keine gänzlich einheitliche Meinung besteht (1,68).

7.5 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Das Thema der Reaktionen nach Hymenopterenstichen und dem Risiko von systemischen Stichreaktionen im Zusammenhang mit überschießenden Lokalreaktionen wird schon seit sehr langer Zeit rege diskutiert. Durch die neue Studie von Bilò et al. wurden diese Diskussionen in den letzten Jahren erneut angeregt (1). Auch in Zukunft sind noch einige Fragen zu klären. Im Anschluss an unsere Arbeit soll eine Kontrollgruppe rekrutiert werden, um so die von uns erhobenen Daten in Form einer prospektiven Studie überprüfen zu können. Ebenfalls ist der Vergleich unserer Daten aus der Steiermark mit Daten von Wiener Patient*innen geplant, um mögliche regionale Unterschiede innerhalb Österreichs zu untersuchen und durch ein noch größeres Patientenkollektiv die Aussagekraft zu stärken. Dies würde auch eine bessere Einschätzung der Lage innerhalb Österreichs liefern.

Weitere spannende Möglichkeiten der Forschung im Bereich von Stichreaktionen stellt die Erhebung von Daten zu Stichen anderer Insekten als Hymenopteren dar. Im Rahmen unserer Studie zeigten sich einige Patient*innen mit Stichreaktionen auf z.B. Mücken, die im Anschluss ebenfalls eine systemische Stichreaktion aufwiesen (n = 4). Die epidemiologische Lage von Stichreaktionen auf Dipteren ist in Österreich noch nicht ausreichend erforscht, weltweit wird von einer Rate von 5% an LLRs nach Stichen von blutsaugenden Insekten ausgegangen. SSRs sind selten und vorwiegend nach Stichen von Bremsen und Bettwanzen berichtet worden (22).

Die Behandlung von Patient*innen mit LLRs bleibt letztendlich eine Entscheidung, die auf jeden Patienten und jede Patientin angepasst werden muss und sicherlich auch von der individuellen Belastungssituation durch die vergangenen Stichereignisse abhängt. Weitere aussagekräftige Studien sind in der Zukunft notwendig, um die Basis für eine weiter verbesserte Therapierichtlinie zu setzen.

8 Literaturverzeichnis

1. Bilò MB, Martini M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Cortellini G, u. a. Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life. *Allergy*. Oktober 2019;74(10):1969–76.
2. Przybilla B, Ruëff F. Insect Stings. *Dtsch Ärztebl Int*. März 2012;109(13):238–48.
3. Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. August 2008;8(4):330–7.
4. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. August 2002;2(4):341–6.
5. Casale TB, Burks AW. Hymenoptera-Sting Hypersensitivity. Solomon CG. *N Engl J Med*. 10. April 2014;370(15):1432–9.
6. Ruëff F, Bauer A, Becker S, Brehler R, Brockow K, Chaker AM, u. a. Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Allergol Sel*. 2. Oktober 2023;7:154–90.
7. Tripolt P, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U, Laipold K, Binder B, Sturm GJ. Large local reactions and systemic reactions to insect stings: Similarities and differences. *PLoS ONE*. 16. April 2020;15(4):e0231747.
8. Turillazzi S, Turillazzi F. Climate changes and Hymenoptera venom allergy: are there some connections? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Oktober 2017;17(5):344–9.
9. Grzimek. Grzimeks Tierleben. 1. Aufl. München: DTV; 1979. (Enzyklopädie des Tierreiches; Bd. Insekten).
10. Vega A, Castro L. Impact of climate change on insect–human interactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Oktober 2019;19(5):475–81.
11. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, u. a. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1201–20.
12. Mauss V. Bionomie und Abwehrverhalten der in Deutschland vorkommenden allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen: (Hymenoptera, Apidae, Vespidae). *Hautarzt*. März 2008;59(3):184–93.
13. Eisenreich W, Handel A, Zimmer U. *Der Tier- und Pflanzenführer für unterwegs*. 3. Auflage. München: BLV GmbH & Co. KG; 2007.
14. Simon002. European Hornet (*Vespa Crabro*) [Internet]. 2016 [zitiert 5. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://www.istockphoto.com/de/foto/european-hornet-gm538801150-95909007?clarity=false>

15. Mauss V, Ruëff F. Hinweise zur Unterscheidung von Bienen- und Wespengruppen mit Relevanz für systemische Stichreaktionen in Zentraleuropa. *Allergo J.* Mai 2017;26(3):20–7.
16. Fitzgerald KT, Flood AA. Hymenoptera Stings. *Clin Tech Small Anim Pract.* November 2006;21(4):194–204.
17. Schumacher J, Tveten S, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. 1994;
18. Schmidt JO. Clinical consequences of toxic envenomations by Hymenoptera. *Toxicol Off J Int Soc Toxicology.* August 2018;150:96–104.
19. Burzyńska M, Piasecka-Kwiatkowska D. A Review of Honeybee Venom Allergens and Allergenicity. *Int J Mol Sci.* 4. August 2021;22(16):8371.
20. Spillner E, Blank S, Jakob T. Hymenoptera Allergens: From Venom to “Venome”. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [zitiert 11. April 2025];5. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00077/abstract>
21. Allergens Hymenoptera [Internet]. [zitiert 30. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://allergen.org/search.php?TaxOrder=Hymenoptera>
22. Sturm G, Boni E, Antolin-Amerigo D, Bilò MB, Breynaert C, Fassio F, u. a. Allergy to stings and bites from rare or locally important arthropods: Worldwide distribution, available diagnostics and treatment. *Allergy.* 25. Mai 2023;78.
23. Abd El-Wahed A, Yosri N, Sakr HH, Du M, Algethami AFM, Zhao C, u. a. Wasp Venom Biochemical Components and Their Potential in Biological Applications and Nanotechnological Interventions. *Toxins.* 12. März 2021;13(3):206.
24. Chen J. Chemistry and Functions of Imported Fire Ant Venom. *Toxins.* 3. August 2023;15(8):489.
25. Kamath SD, Bublin M, Kitamura K, Matsui T, Ito K, Lopata AL. Cross-reactive epitopes and their role in food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* Mai 2023;151(5):1178–90.
26. Hemmer W. Kreuzreaktionen zwischen Hymenopterengiftallergenen. *Allergo J.* Juli 2009;18(5):359–72.
27. Golden DBK. Anaphylaxis to Insect Stings. *Immunol Allergy Clin North Am.* Mai 2015;35(2):287–302.
28. Jin C, Focke M, Léonard R, Jarisch R, Altmann F, Hemmer W. Reassessing the role of hyaluronidase in yellow jacket venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* Januar 2010;125(1):184-190.e1.
29. Blank S, Seismann H, Bockisch B, Braren I, Cifuentes L, McIntyre M, u. a. Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1. Mai 2010;184(9):5403–13.

30. Blank S, Seismann H, McIntyre M, Ollert M, Wolf S, Bantleon FI, u. a. Vitellogenins are new high molecular weight components and allergens (Api m 12 and Ves v 6) of *Apis mellifera* and *Vespula vulgaris* venom. *PLoS One*. 2013;8(4):e62009.
31. Murphy K, Weaver C. *Janeway Immunologie*. 9. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
32. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 6. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2020.
33. Golden DBK. Large Local Reactions to Insect Stings. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Mai 2015;3(3):331–4.
34. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339–49.
35. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. Oktober 2009;39(10):1467–76.
36. Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria: ALLERGY Net. *Allergy*. Oktober 2011;66(10):1395–6.
37. Sánchez-Morillas L, Alfaya Arias T, Martínez San Ireneo M, Domínguez Noche C, Vega Gutierrez J, Vega Castro A, u. a. Large Local Reactions to Hymenoptera Stings Negatively Affect Quality of Life to the Same Degree as Systemic Reactions. *J Investig Allergy Clin Immunol*. 20. Dezember 2021;31(6):502–4.
38. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, u. a. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie - Update 2021: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Patientenorganisation Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) und der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie - Training und Edukation (AGATE). *Allergo J*. Februar 2021;30(1):20–49.
39. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol*. 1. März 2005;115(3):439–47.

40. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, u. a. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. Oktober 2014;69(10):1397–404.
41. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Carr S, Custovic A, Durham S, Ebisawa M, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Hossny E, Irani C, Leung ASY, Levin ME, Muraro A, Oppenheimer JJ, Ortega Martell JA, Pouessel G, Rial MJ, Senna G, Tanno LK, Wallace DV, Worm M, Morais-Almeida M; WAO Anaphylaxis Committee and WAO Allergen Immunotherapy Committee. Updated grading system for systemic allergic reactions: Joint Statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee. *World Allergy Organ J*. 2024;10(17):3–9.
42. Sturm GJ, Schadelbauer E, Marta G, Bonadonna P, Kosnik M. Risk Factors for Severe Sting Reactions and Side Effects During Venom Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Januar 2025;13(1):17–23.
43. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, u. a. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744–64.
44. Sturm GJ, Arzt-Gradwohl L. An algorithm for the diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy, 2024 update. *Allergy*. August 2024;79(8):2298–301.
45. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, u. a. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol*. Juni 2014;133(6):1635-1643.e1.
46. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. November 2001;108(5):871–3.
47. Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pföhler C, u. a. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract*. November 2018;6(6):1898-1906.e1.
48. Simons FER, Clark S, Camargo CA. Anaphylaxis in the community: Learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol*. 1. August 2009;124(2):301–6.
49. Bilò MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Jakob T, u. a. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy*. 2016;71(7):931–43.
50. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med*. 12. August 2004;351(7):668–74.
51. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. A Case for Venom Treatment in Anaphylactic Sensitivity to Hymenoptera Sting. *N Engl J Med*. 30. Mai 1974;290(22):1223–7.

52. Golden D, Kageysobotka A, Valentine M, Lichtenstein L. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. Mai 1981;67(5):370–4.
53. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*. Februar 1992;89(2):529–35.
54. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, u. a. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):736–46.
55. Oude Elberink JNG, De Monchy JGR, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol*. Juli 2002;110(1):174–82.
56. Elberink JNGO, De Monchy JGR, Golden DBK, Brouwer JLP, Guyatt GH, Dubois AEJ. Development and validation of a health-related quality-of-life questionnaire in patients with yellow jacket allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Januar 2002;109(1):162–70.
57. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, u. a. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA*. 14. Juli 1989;262(2):240–4.
58. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. August 1999;29(8):1069–74.
59. Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy*. 1997;52(6):680–1.
60. Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy*. Januar 1997;52(1):51–7.
61. Onbaşı K, Onbaşı O, Eminbeyli L, Kaynak C. Prevalence and alternative therapy methods for bee and wasp allergy in Van. *Allergy*. Februar 2008;63(2):246–7.
62. Graif Y, Romanozelekha O, Livne I, Green M, Shohat T. Allergic reactions to insect stings: Results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. *J Allergy Clin Immunol*. Juni 2006;117(6):1435–9.
63. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, u. a. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. Juli 1998;28(7):834–8.

64. Pucci S, D'Alò S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy CMA*. 2015;13:21.
65. Annala IT, Karjalainen ES, Annala PA, Kuusisto PA. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. November 1996;77(5):423–7.
66. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. August 2002;2(4):341–6.
67. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwitrovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr*. Mai 1984;104(5):664–8.
68. Pucci S, Incorvaia C, Romano A. Large local reaction to Hymenoptera stings: Sound studies are needed to change a shared concept. *Immun Inflamm Dis*. Dezember 2019;7(4):258–9.
69. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*. Oktober 1984;74(4 Pt 1):494–8.
70. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res*. Juni 1966;3(4):331–3.
71. Baker TW, Forester JP, Johnson ML, Stolfi A, Stahl MC. The HIT study: Hymenoptera Identification Test--how accurate are people at identifying stinging insects? *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. September 2014;113(3):267–70.

9 Anhang

Fragebogen LLR		
Datenbank ID Nr.:		
SSR (Jahr, Insekt):		
LLR	Ja	Nein
LLR (>10cm, 24h+) VOR erster SSR		
Größe: ca. _____ cm		
Persistenz: _____ Tage		
LLR 5-10cm vor SSR: ja/ nein		
Zeitl. Abstand der letzten LLR zur SSR ____Jahre oder ____Monate		
Verm. Insekt: Wespe- Biene- Hornisse- Hummel - unbekannt		
Mehrere LLR? Wenn ja, wie viele? Auch anderes Insekt? _____		
Lokalisation:		
Alter bei LLR:		