

Diplomarbeit

**Epidemiologie der Insektengiftallergie in der
Steiermark**

eingereicht von
Markus Koppitz

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
**Dr. med. univ. Danijela Bokanovic
Ass.-Prof. Dr. med. univ. Gunter Sturm**

Ort, Datum

Unterschrift

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.

Graz, am

Unterschrift

Hinweis bezüglich des Gleichbehandlungsgesetzes

Um die Lesbarkeit der Diplomarbeit zu erleichtern wird im Folgenden auf eine gendergerechte Formulierung verzichtet. Es wird jedoch deutlich darauf hingewiesen, dass sich die Arbeit gleichermaßen an beide Geschlechter richtet.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich zuallererst bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium durch ihre finanzielle Unterstützung und den familiären Rückhalt erst ermöglichten.

Ich möchte mich außerdem herzlich bei Julia für die schöne gemeinsame Zeit während des Studiums sowie ihre moralische Unterstützung in allen Lebenslagen und speziell beim Verfassen dieser Arbeit bedanken.

Zum Schluss gilt mein herzliches Dankeschön meinen Diplomarbeitsbetreuern Herrn Ass.-Prof. Dr. med. univ. Gunter Sturm und Frau Dr. med. univ. Danijela Bokanovic. Vielen Dank für die zahlreichen Verbesserungsvorschläge sowie für die unkomplizierte und sehr nette Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit.

Zusammenfassung

Hintergrund: Obwohl international ausreichend Literatur zur Epidemiologie der Insektengiftallergie vorhanden ist, gibt es für Österreich keine epidemiologischen Daten. Ziel der Diplomarbeit war es, die Prävalenz der Insektengiftallergie in der Steiermark zu bestimmen.

Methoden: Zur Beantwortung der genannten Fragestellung wurde eine Querschnittstudie (cross-sectional study) geplant und durchgeführt. Insgesamt wurden in der Steiermark 1401 zufällig ausgewählte Personen telefonisch hinsichtlich einer möglicherweise vorhandenen Insektengiftallergie befragt, um die Prävalenz der Insektengiftallergie in der steiermärkischen Bevölkerung mit einer Genauigkeit von $\pm 1\%$ angeben zu können.

Ergebnisse: Von den 1401 befragten Personen gaben 46 an, schon einmal eine systemische Stichreaktion entwickelt zu haben, woraus sich eine Prävalenz von 3,3% [CI 2,4 – 4,4%] ergibt. 64 von 1401 Personen berichteten, mindestens einmal unter einer gesteigerten Lokalreaktion nach einem Insektenstich gelitten zu haben, was einer Prävalenz von 4,6% [CI 3,5 – 5,8%] entspricht.

Schlussfolgerung: Die Häufigkeit der systemischen Stichreaktionen unterschied sich nicht wesentlich vom Durchschnitt der international berichteten Prävalenzen (3,3% versus 2,8%). Die Häufigkeit der gesteigerten Lokalreaktionen war jedoch deutlich niedriger (4,6% versus 10,6%) als international beschrieben.

Abstract

Background: There are many international studies regarding epidemiology of hymenoptera venom allergy. However, there is no epidemiological data for Austria available. Therefore we aimed to determine the prevalence of insect venom allergy in Styria.

Methods: This study was designed as a cross-sectional study. 1401 people were interviewed regarding a possible sting reaction in the past to calculate the prevalence of hymenoptera venom allergy with an accuracy of $\pm 1\%$.

Results: 46 out of 1401 persons reported previous systemic sting reactions, which represented a prevalence of 3,3% [CI 2,4 - 4,4%]. 64 out of 1401 persons suffered from large local reactions after a hymenoptera sting, representing 4,6% [CI 3,5 - 5,8%] of the general population.

Conclusion: Prevalence of systemic sting reactions was comparable with previously reported data (3,3% versus 2,8%). However, the frequency of large local reactions was markedly lower (4,6% versus 10,6%) than reported in the literature.

Inhaltsverzeichnis

Hinweis bezüglich des Gleichbehandlungsgesetzes	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Persönlicher Zugang	1
1.2 Forschungslage	1
1.3 Fragestellung und Ziele	1
1.4 Arbeitshypothese	2
1.5 Theoretischer Hintergrund und Termini der Insektengiftallergie	2
1.5.1 Allergologisch bedeutsame Insekten	2
1.5.2 Allergische Reaktionsmechanismen	5
1.5.3 Symptomatik	10
1.5.4 Diagnostik	14
1.5.5 Therapie und Prophylaxe	16
2 Methoden	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Studienteilnehmer-Rekrutierung	23
2.3 Material und Durchführung	23
2.4 Statistische Methoden	23
2.5 Fragebogen (siehe Anhang)	24
3 Ergebnisse – Resultate	25
3.1 Studienteilnehmer	25
3.2 Allergische Reaktionen	25
3.3 Therapie der Studienteilnehmer mit allergischer Reaktion	26
3.3.1 Notfallset	26
3.3.2 SIT	27
3.4 Sonstige Ergebnisse	27

4	Diskussion.....	29
4.1	Kommentar zur Prävalenz.....	29
4.2	Kommentar zur Therapie.....	30
4.3	Review der bisherigen Studien.....	33
4.3.1	Populationsbezogene Studien zur Prävalenz der Insektengiftallergie	33
5	Literaturverzeichnis	39
	Anhang – Fragebogen.....	45

Glossar und Abkürzungen

SSR	Systemische Stichreaktion
LLR	Large Local Reaction (Gesteigerte Lokalreaktion)
SIT	Spezifische Immuntherapie
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
FAAN	The Food Allergy and Anaphylaxis Network

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Honigbiene	3
Abb. 2: Gemeine Wespe	3
Abb. 3: Dendritische Zelle interagiert mit T-Zelle	8
Abb. 4: IgE-Molekül	8
Abb. 5: Mastzellen	9
Abb. 6: LLR	11
Abb. 7: Insektengiftallergie in der Steiermark	26
Abb. 8: Therapie der Studienteilnehmer mit systemischer Stichreaktion	27
Abb. 9: Prävalenz der SSR in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (%)	38

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Pathogene Immunreaktionen nach Coombs und Gell.....	6
Tab. 2: Schweregrade der Anaphylaxie nach Ring und Messmer.....	13
Tab. 3: Schweregrade der Anaphylaxie nach Mueller	13
Tab. 4: Studien der letzten 25 Jahre zur Prävalenz der Insektengiftallergie	35

1 Einleitung

1.1 Persönlicher Zugang

Im großen Gebiet der Dermatologie findet man mit Sicherheit ausgiebiger erforschte und besser behandelte Themen als die Allergologie sowie im Speziellen die Insektengiftallergie. Mit einem kurzen Blick in die Lehrbücher erkennt man, welche Nischenposition dieser Bereich der Allergologie zumindest in der Lehre innehat.

Diese Tatsache und der Besuch eines Seminars zu diesem Thema, gehalten von meinem Zweitbetreuer Ass.-Prof. Dr. Gunter Sturm, haben mich zur Wahl dieses Themas inspiriert.

1.2 Forschungslage

Nichtsdestotrotz existiert natürlich auch eine Vielzahl an Publikationen, die den speziellen Aspekt der Epidemiologie behandeln. Der Großteil dieser Studien beschäftigt sich allerdings mit sehr ausgesuchten Patienten, wie zum Beispiel Förstern, Schulkindern oder Fabrikarbeitern. (1, 2)

Für die Allgemeinbevölkerung stehen nur wenige Daten zur Verfügung.

Da für Österreich bis jetzt noch keinerlei Daten zur Epidemiologie der Insektengiftallergie veröffentlicht wurden, versucht die vorliegende Arbeit nun diese Lücke zu schließen.

1.3 Fragestellung und Ziele

Die Kernfrage dieser Diplomarbeit ist es, die Prävalenz der Insektengiftallergie in der Steiermark zu bestimmen (siehe „Theoretischer Hintergrund und Termini“). Dabei wird zwischen der Prävalenz der gesteigerten Lokalreaktion (Large Local Reaction; LLR) und der systemischen Stichreaktion (SSR) unterschieden. Die

SSR wird in 4 Grade eingeteilt. Somit ergibt sich weiter auch die Frage der Verteilung dieser Schweregrade bei Insektengiftallergikern.

Als sekundäres Ziel wird untersucht, ob Insektengiftallergiker suffizient therapiert wurden. In weiterer Folge sollen somit auch Möglichkeiten zur Ausweitung beziehungsweise Optimierung der therapeutischen Versorgung eruiert werden.

1.4 Arbeitshypothese

Aufgrund der in anderen Ländern durchgeführten Studien ist anzunehmen, dass die Prävalenz der SSR im Bereich zwischen 0,34 und 8,9% und die der LLR zwischen 5,3 und 26,4% liegen wird. (3)

1.5 Theoretischer Hintergrund und Termini der Insektengiftallergie

1.5.1 Allergologisch bedeutsame Insekten

1.5.1.1 Klassifikation

Die für die vorliegende Arbeit relevanten Insekten gehören zur Ordnung der Hautflügler (Hymenopteren), von denen weltweit mehr als 100 000 Arten bekannt sind. Es sind dies primär die Honigbiene (*Apis mellifera*; im Folgenden Biene) und diverse Faltenwespen (*Vespula vulgaris*, *V. germanica*; im Folgenden Wespe), sowie in geringerem Maße auch die Hummel (*Bombus spp.*) und die Hornisse (*Vespa crabro*), die man alle in einer Teilgruppe der Hymenopteren, den Stechimmen (*Aculeata*), findet. (4)

Auch einige Vertreter der Feldwespen (*Polistinae*) sind speziell im Mittelmeerraum von Relevanz. (5)

Die oben genannten Arten sind die hauptverantwortlichen Auslöser der Insektengiftallergie in Europa. (4, 5)

In anderen Regionen der Erde spielen unterschiedliche Insekten, wie zum Beispiel im Süden der USA die Feuerameise (*Solenopsis invicta*) oder in Australien der „jack jumper“ (*Myrmecia Pilosula*), als Auslöser allergischer Reaktionen eine bedeutsame Rolle. (4)

Sehr selten können Personen auch auf einen Stich der Bremse (Dipteren) oder Stechmücke allergisch reagieren, worauf hier aber nicht näher eingegangen wird. (4)



Abb. 1: Honigbiene (6)



Abb. 2: Gemeine Wespe (7)

„In Deutschland kommen etwa 30 eusoziale Arten der *Apinae* und 11 eusoziale Vertreter der *Polistinae* und *Vespinae* als Auslöser von Hymenoptereingiftallergien infrage“. (5)

Diese Fakten besitzen aufgrund der ähnlichen klimatischen Bedingungen höchstwahrscheinlich auch Gültigkeit für Österreich.

1.5.1.2 Lebensweise und Abwehrverhalten

Bestimmte Vertreter der relevanten Hymenopteren (v.a. die Honigbienen) zeichnen sich dadurch aus, dass sie in Kolonien zusammen leben, in denen sich eine oder mehrere fruchtbare Königinnen sowie eine Vielzahl von unfruchtbaren Arbeiterinnen aufhalten. Diese Lebensweise wird als eusozial bezeichnet. Die Lebensweise der restlichen relevanten Arten wie Hummeln und Wespen wird als primitiv eusozial bezeichnet, da eine Königin allein jedes Frühjahr ein neues Nest gründet. (5)

Da sich der Giftstachel dieser Hymenopteren entwicklungsgeschichtlich aus dem Eiablageapparat gebildet hat, sind allein die Weibchen einer Kolonie dazu imstande, den Menschen zu stechen. Die Voraussetzung dafür ist natürlich eine entsprechende Größe des Tieres und somit auch des Stachels, um die Haut zu durchdringen. (4, 5)

Ein Abwehrverhalten, welches in letzter Konsequenz einen Stich auslösen kann, wird von Bienen und Hummeln in der Regel nur zur Verteidigung ihres Nestes gezeigt; am Futterplatz sind sie fluchtmotiviert. Im Vergleich dazu zeigen mehrere Wespenarten (v.a. *V. vulgaris* und *V. germanica*) auch am Futterplatz aggressives Verhalten, welches zu einer Attacke führen kann. (5)

Ist der Stich erfolgt, so injiziert die Biene durchschnittlich 50 µg bis zu 140 µg (8, 9) und die Wespe deutlich weniger, nämlich 1,7-3,1 µg (9), Gift in ihr Opfer. Von Bedeutung hierbei ist auch der Zeitraum, in dem der Stachel in der Haut stecken bleibt. So konnte im Laborversuch nachgewiesen werden, dass 90% des Inhaltes eines Giftsacks in 20 Sekunden injiziert werden sowie der komplette Inhalt in einer Minute. (8) Der Stachel sollte daher schnellstmöglich innerhalb weniger Sekunden entfernt werden; die Methode der Stachelentfernung ist dabei irrelevant. (10)

Die auch dem Laien bekannte Regel, dass Bienen- von Wespenstichen durch den Verbleib des Stachels in der Haut bei einem Bienenstich unterschieden werden können, lässt sich für die Mehrheit der Fälle zwar durchaus verifizieren; es finden sich aber auch Ausnahmen. (4) Aus diesem Grund sollte man sich bei der Identifizierung des Insekts im Rahmen einer allergischen Stichreaktion nicht nur auf den Verbleib des Stachels verlassen.

1.5.1.3 Hymenopterengifte

Die Zusammensetzung der Gifte der Hautflügler ist komplex und variiert zwischen den einzelnen Arten, sowie auch in der jeweiligen Art zwischen Individuen in verschiedenen Entwicklungsstadien und verschiedenen Lebensbedingungen. Als Hauptbestandteile wurden biogene Amine, Polypeptide und verschiedene Enzyme identifiziert. (4, 11, 12)

Die Hauptallergene im Bienengift sind Phospholipase A2 (Api m 1) und die Hyaluronidase (Api m 2), die 50% Sequenzübereinstimmung mit der Wespengift-Hyaluronidase besitzt. Die Hauptallergene im Wespengift sind Phospholipase A1 (Ves v 1) und Antigen 5 (Ves v 5). (4)

Ungefähr 30-40% der Patienten weisen in der in vitro Diagnostik eine Doppelsensibilisierung auf, wobei diese bei genauerer Betrachtung drei Ursachen aufweisen kann: Es besteht die Möglichkeit einer unabhängigen Sensibilisierung auf die Gifte von sowohl Wespe als auch Biene. Die zweite Ursache kann eine Kreuzreaktion zwischen Hyaluronidasen der Gifte sein und die Dritte eine Kreuzreaktion zwischen den beiden Giften über Kohlenhydratepitope. Das Wissen um die genaue Ursache ist bei der Wahl der spezifischen Immuntherapie von Relevanz. (13)

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2011 wird gezeigt, dass derzeit noch kein routinemäßig durchgeführter Test zur Diskriminierung einer klinisch relevanten Sensibilisierung als Goldstandard betrachtet werden kann. (14)

„Hummel- ist mit Bienengift und Hornissen- mit Wespengift nahe verwandt“. (12)

Aus diesem Grund erfolgt bei einer seltenen Allergie auf Hummel- oder Hornissengift in den meisten Fällen die Behandlung mit dem nahe verwandten Gift. (4)

1.5.2 Allergische Reaktionsmechanismen

1.5.2.1 Wichtige Begriffe und Einteilung

Allergie

„Unter einer Allergie versteht man heute eine krankmachende, spezifisch immunologisch vermittelte und gegen Fremdsubstanzen gerichtete Überempfindlichkeitsreaktion des Organismus“ (12)

Pseudoallergie

„Bei der Pseudoallergie handelt es sich um nichtimmunologisch ausgelöste Unverträglichkeitsreaktionen auf exogene Substanzen. Die Symptome entsprechen klinisch denen einer echten allergischen Reaktion.“ (15)

Anaphylaxie

Hier gibt es keine einheitliche Definition; aktuelle Definitionen wären:

1. Akute systemische Reaktion mit Symptomen einer Soforttypreaktion, die den ganzen Organismus erfassen kann. (16)
2. Schwere, akut einsetzende allergische Reaktion, die tödlich enden kann. (17)

Atopie

Atopie bezeichnet die genetische Prädisposition für die Entwicklung von IgE-vermittelten Allergien vom Soforttyp. Dazu zählt man die allergische Rhinokonjunktivitis, exogen-allergisches Asthma bronchiale und das atopische Ekzem. (12)

Die gebräuchlichste Einteilung der allergischen Reaktionen stammt aus den 60er Jahren von Coombs und Gell und unterscheidet nach den immunologischen Prozessen vier Reaktionstypen (siehe Tab. 1). (12)

Tab. 1: Pathogene Immunreaktionen nach Coombs und Gell (18)

Typ der Immunreaktion	vermittelt durch	allergische Reaktionen
1: anaphylaktisch (Soforttypreaktionen)	IgE	Allergische Rhinitis, allergisches Asthma bronchiale, Anaphylaxie
2: zytotoxisch	IgG, IgM	Transfusionszwischenfall, hämolytische Anämie
3: Immunkomplexe	IgG, IgM	Vasculitis allergica, Serumkrankheit, allergische Alveolitis
4: zellvermittelt	T-Lymphozyten	Allergisches Kontaktekzem, Transplantatabstoßung

Da es sich bei der Insektengiftallergie um eine Typ 1 Allergie handelt, beschreibt diese Arbeit die zugrunde liegenden Mechanismen derselben und verzichtet auf eine Erklärung der restlichen Typen. (12)

1.5.2.2 Allergie vom Soforttyp (Typ 1)

Im Grunde lässt sich die Allergie vom Soforttyp (Typ1) in zwei Phasen gliedern: In die Sensibilisierungs- und Effektorphase. Bei der Effektorphase lassen sich eine Frühphasenreaktion sowie eine Spätphasenreaktion unterscheiden. Jedoch ist eine ganz strikte Trennung nicht möglich, weil sich die immunologischen Mechanismen teilweise überschneiden beziehungsweise parallel ablaufen; so wird zum Beispiel auch in der Effektorphase immer wieder sensibilisiert. (12, 15)

Sensibilisierungsphase

In der Sensibilisierungsphase erfolgt die Allergenexposition; das Allergen gelangt auf die Schleimhäute des Respirations- und Verdauungstraktes sowie auf die Haut beziehungsweise wie bei einem Insektenstich in tiefere Schichten der Haut. Dort wird das Allergen dann als erstes von dendritischen Zellen fälschlicherweise als pathologisch erkannt, aufgenommen und den naiven T-Zellen präsentiert (siehe Abb. 3). (12)

Dendritische Zellen sind im Kontext die bedeutendsten antigenpräsentierenden Zellen und werden in zwei Haupttypen unterschieden: Die myeloiden dendritischen Zellen und die lymphoiden dendritischen Zellen. Sie werden im Knochenmark gebildet, wo sie allerdings noch nicht fertig ausreifen. Von dort treten sie ihren Weg in verschiedene Gewebe an, wozu zum Beispiel fast alle Epithelien zählen. Im Zuge der Allergenexposition reifen die dendritischen Zellen aus, prozessieren das Allergen und präsentieren es den naiven T-Zellen in den lokalen Lymphknoten mithilfe von MHC-Molekülen. Durch erhöhte Konzentrationen bestimmter Moleküle werden mehr naive T-Zellen angelockt und führen schließlich zur Einleitung der Apoptose der dendritischen Zellen. (12)

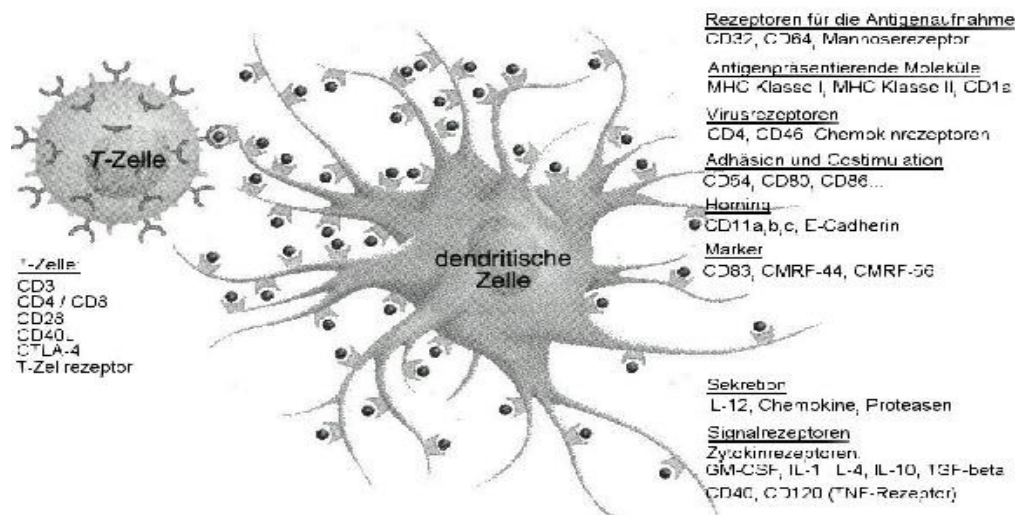


Abb. 3: Dendritische Zelle interagiert mit T-Zelle (19)

Durch diesen Vorgang werden die naiven T-Zellen aktiviert und Memory-Zellen gebildet. Die Existenz derselben ist ein wichtiges Unterscheidungskriterium der einzelnen Phasen, da in der Sensibilisierungsphase noch keine Memory-Zellen vorhanden sind. (12)

Bestimmte Unterarten der T-Zellen (T_{H2} -Zellen) haben neben anderen Aufgaben eine wichtige Funktion bei der Produktion von IgE, und somit kommt ihnen auch eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von allergischen Erkrankungen zu. (12)

„Das IgE-Molekül [...] besteht, wie die anderen Immunglobuline auch, aus 2 leichten Ketten mit je einer variablen und einer konstanten Domäne und 2 schweren Ketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind [...].“ (siehe Abb. 4) (12)

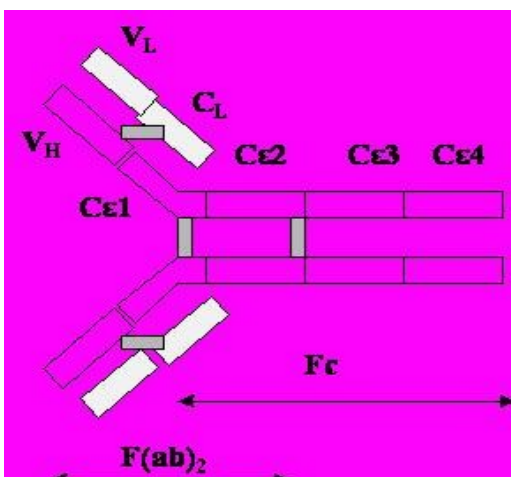


Abb. 4: IgE-Molekül (20)

Die Synthese von IgE findet in den B-Zellen mithilfe der T-Zellen statt; man geht dabei von einem Zwei-Signal-Modell aus: Ein Signal wird durch die Expression der Zytokine IL-4 und IL-13 gesetzt, das andere erfolgt durch zelluläre Interaktion von T-Zellen mit B-Zellen. Da IgE-Moleküle auf Mastzellen (siehe Abb. 5), basophilen und eosinophilen Granulozyten sowie auch auf antigenpräsentierenden Zellen binden, kommt ihnen sozusagen die Rolle des Vermittlers oder Bindeglieds zwischen dem Allergen und den reagierenden Zellen zu. (12, 21)

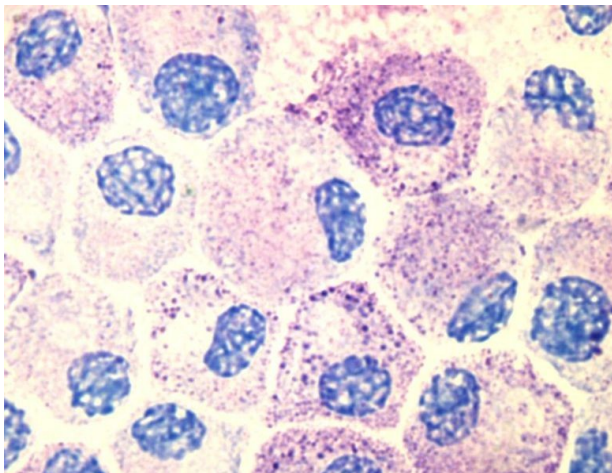


Abb. 5: Mastzellen (22)

Effektorphase

Durch Allergenreexposition wird in dieser Phase die sekundäre Immunantwort induziert beziehungsweise werden die Memory-T-Zellen aktiviert. Bei diesem Prozess spielen neben den dendritischen Zellen auch B-Zellen und Makrophagen eine entscheidende Rolle. (12)

Eine Schlüsselposition haben die schon in der Sensibilisierungsphase vorbereiteten Mastzellen inne, die das Allergen mithilfe der an sie gebundenen spezifischen IgE-Moleküle erkennen können und als Reaktion darauf ihre Speicher entleeren. Die in der Mastzelle vorhandenen Granula werden entleert und damit auch eine ganze Reihe von proinflammatorischen Produkten wie biogene Amine, Proteoglykane, Protease und Zytokine freigesetzt. Diese wiederum sind hauptverantwortlich für Juckreiz, Rötung, Bronchokonstriktion, Blutdruckabfall sowie gastrointestinale Beschwerden. (12)

In der Spätphasenreaktion spielen überdies die eosinophilen Granulozyten eine entscheidende Rolle, da sie aufgrund chemischer Konzentrationsunterschiede ins betroffene Gewebe einwandern und Entzündungsreaktionen hervorrufen. (12)

1.5.3 Symptomatik

Man unterscheidet in der Klinik der Insektenstichreaktionen zwischen örtlichen und systemischen Reaktionen. (23)

1.5.3.1 Lokalreaktionen

Bei der Mehrheit der Bevölkerung verursacht ein Bienen- oder Wespenstich Schmerzen, Juckreiz und eine Schwellung oder Rötung an der Stichstelle, ausgelöst durch die toxisch wirkenden Bestandteile des Giftes (siehe oben). Die Hautreaktion ist im Durchmesser kleiner als zehn Zentimeter und hält nicht länger als 24 Stunden an. (4, 24)

Als gesteigerte Lokalreaktion (LLR) bezeichnet man eine lokale Schwellung über zehn Zentimeter, die über mindestens 24 Stunden persistiert (siehe Abb. 6). (4)

Man geht davon aus, dass diese Reaktion zwar allergischer Natur, jedoch nicht zwingend IgE-vermittelt ist. Seltene Stiche im Bereich der Luftwege können durch Schwellung und nachfolgende Obstruktion zu akut lebensbedrohlichen Situationen auch ohne Allergie führen. (4) LLRs bei Kindern können in einigen Fällen mit Symptomen wie Krankheitsgefühl, Schüttelfrost und Fieber einhergehen. (24)



Abb. 6: LLR (25)

1.5.3.2 Systemische Reaktionen

Systemische toxische Reaktion

Ist die Anzahl der Stiche groß genug, führt die damit abgegebene Menge an Gift zu schwerwiegenden Symptomen wie Hämolyse, Rhabdomyolyse, zentralnervösen Störungen, Niereninsuffizienz und Leberparenchymschäden und somit zu einem lebensbedrohlichen Zustandsbild. (12) Ab 50 Stichen können bei erwachsenen Patienten toxische Erscheinungen auftreten; für das Erreichen einer für Erwachsene tödlichen Giftdosis dürften jedoch mehrere hundert bis tausend Stiche vonnöten sein. (26)

Systemische anaphylaktische Reaktion

Die schwerste Form der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Insektengifte ist die anaphylaktische Reaktion, welche durch IgE-Antikörper, die das spezifische Gift der Insekten erkennen, ausgelöst wird (siehe oben). (4)

„Sie kann definiert werden als eine rasch einsetzende Überempfindlichkeitsreaktion mit den Symptomen der Soforttypallergie, die über den Ort des Kontaktes mit dem Auslöser hinausgeht, also „systemisch“ verläuft,

und zum kardiovaskulären und/oder respiratorischen Versagen fortschreiten kann.“ (27)

Schwere Symptome treten in der Regel früher nach dem Stich auf (6,5 min) als leichtere (Haut-)reaktionen (17,0 min). (28) Letztere können bei einigen wenigen Patienten auch mehrere Tage nach einem Hymenopterenstich auftreten. (26)

Die Symptome erstrecken sich von Hautsymptomen, wie Urtikaria oder Flushsymptomatik, über Beeinträchtigungen des Gastrointestinal- und Respirationstraktes, wie Nausea oder Bronchospasmus und Atemstillstand, bis hin zu akut lebensbedrohlichen Zustandsbildern wie Schock und schließlich Herz-/Kreislaufstillstand. Keines dieser Symptome ist obligat und da sie auch durch andere Ursachen bedingt auftreten, ist die Diagnose einer Anaphylaxie, vor allem ohne Kenntnis eines offensichtlichen Auslösers, nicht immer zweifelsfrei zu stellen. (27)

Im deutschsprachigen Raum wird zur Einteilung der Anaphylaxie meistens die Skala nach Ring und Messmer verwendet, wobei nach den schwersten aufgetretenen Symptomen klassifiziert wird (siehe Tab. 2). Eine international ebenfalls häufig verwendete Klassifikation ist die von H.L. Mueller (siehe Tab. 3). (4)

Der Verlauf der systemischen anaphylaktischen Reaktion ist charakterisiert durch ein Zurückbilden der Symptome innerhalb weniger Stunden, wobei es auch zu protrahierten und sogar biphasischen Erscheinungsformen kommen kann. Nach Przybilla ist die biphasische Verlaufsform bei betroffenen Kindern in bis zu 6% der Fälle anzutreffen. (27)

In seltenen Fällen kommt es nach dem Überleben einer anaphylaktischen Reaktion zu bleibenden Folgeschäden, meist nach Insult, Myokardinfarkt oder Thrombosen. „Todesursachen sind v. a. bronchiale Obstruktion oder kardiovaskuläres Versagen, weiter auch disseminierte intravaskuläre Gerinnung sowie Adrenalinüberdosierung.“ (27)

Als gesicherte Risikofaktoren für eine schwere Anaphylaxie nach Insektenstich gelten die Mastozytose oder auch nur eine erhöhte basale Serumtryptase. (4)

Tab. 2: Schweregrade der Anaphylaxie nach Ring und Messmer (29)

Grad	Haut	Gastro- Intestinaltrakt	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem			
II	Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem	Nausea, Krämpfe	Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe	Tachykardie, Hypotonie, Arrhythmie
III	Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem	Erbrechen, Defäkation	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Schock, Bewusstlosigkeit
IV	Juckreiz, Urtikaria, Flush Angioödem	Erbrechen, Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Tab. 3: Schweregrade der Anaphylaxie nach Mueller (30)

Grad	Symptome
I	Generalisierte Urtikaria, Jucken, Krankheitsgefühl, Ängstlichkeit
II	Beliebiges Symptom von I und zusätzlich zwei oder mehrere der folgenden: Angioödem, thorakale Einengung, abdominale Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Giemen, Schwindel
III	Beliebiges Symptom von I oder II und zusätzlich zwei oder mehrere der folgenden: Dyspnoe, Dysphagie, Heiserkeit, Verwirrtheit
IV	Beliebiges Symptom von I,II oder III und zusätzlich zwei oder mehrere der folgenden: Zyanose, fallender Blutdruck, Inkontinenz, Bewusstlosigkeit

Ungewöhnliche Stichreaktion

Als Ausnahmerecheinungen gelten pathophysiologisch ungeklärte Stichreaktionen wie Nephropathie, Neuropathie, Vaskulitis, Serumkrankheit oder die thrombozytopenische Purpura. (12)

1.5.4 Diagnostik

1.5.4.1 Anamnese

Primär müssen anamnestisch wichtige Fakten wie Anzahl und Lokalisation der Stiche, Symptome, worauf sich die Gradeinteilung stützt, Intervall zwischen Stich und Auftreten der Symptome, eine erfolgte Notfallbehandlung und individuelle Risikofaktoren des Patienten erhoben werden. (31)

Bei der Identifizierung des Insekts können bestimmte Fragen, wie nach der Jahreszeit, der Umgebung sowie die Frage, ob der Patient das Insekt auf einer typischen Abbildung wiedererkennt, hilfreich sein. (26)

Die bei der Anamnese gewonnenen Informationen sind leider vor allem in Bezug auf die Art des Insektes nicht immer aussagekräftig und können nicht zur sicheren Unterscheidung herangezogen werden. (12)

1.5.4.2 Hauttests

Prinzipiell erfolgt die Hauttestung mit dem Prick- und/oder dem Intrakutantest. Es wird empfohlen den Test mindestens zwei Wochen nach einer Stichreaktion durchzuführen, damit es nicht zu falsch negativen Ergebnissen aufgrund der Refraktärphase kommt. (12, 31)

In der Regel wird der Pricktest mit einer Giftkonzentration von 100-300 µg durchgeführt. Anschließend wird intrakutan mit 0,02 ml Gift in einer Konzentration von 0,1 bis zu 1 µg/ml weitergetestet. Als positiv gilt der Test, wenn eine entsprechend große Hautreaktion beziehungsweise Quaddel entsteht (Durchmesser im Pricktest ≥ 3 mm, im Intrakutantest ≥ 5 mm). Generell ist die Sensitivität des Intrakutantests höher als die des Pricktests; sie liegt bei über 90%. (24, 31)

1.5.4.3 Laboruntersuchungen

Spezifisches IgE im Serum

Die Bestimmung des spezifischen IgE im Serum stellt zumindest in Europa einen Baustein in der Diagnostik der Insektengiftallergie dar.

Dazu können der ImmunoCAP (Phadia, Sweden) oder ähnliche Nachweismethoden für spezifisches IgE verwendet werden. Es ist zu beachten, dass man in den ersten Tagen nach dem Stich möglicherweise keine oder nur gering erhöhte spezifische IgE-Werte nachweisen kann. Auch das Zeitintervall bis zum Anstieg und dann wieder bis zum Abfall des IgE im Serum ist individuell sehr unterschiedlich; daher sollte man den Test bei negativem Ergebnis nach einigen Wochen wiederholen. (31, 32)

Przybilla schreibt dazu, dass man den Test nach Möglichkeit immer zweimal durchführen sollte, um die Zuverlässigkeit zu erhöhen. (4) Die Sensitivität des IgE-Tests ist der des Hauttests unterlegen. (31)

Spezifisches IgG im Serum

Spezifisches IgG im Serum weist primär auf eine Exposition hin und korreliert nicht mit dem Vorhandensein einer Insektengiftallergie. Die routinemäßige Untersuchung wird daher nicht empfohlen. (31)

Andere Untersuchungen

Sollten trotz positiver Anamnese einer allergischen Stichreaktion der Hauttest sowie der spezifische IgE-Nachweis negativ ausfallen, gibt es noch die Möglichkeit, spezielle Zusatzuntersuchungen durchzuführen, wie den Basophilen-Aktivierungstest, den Leukotrien-Freisetzungstest oder den Histamin-Freisetzungstest. Diese Tests sind relativ teuer und werden nur in spezialisierten Zentren durchgeführt. (31)

1.5.4.4 Bewertung des Hauttests und der Laboruntersuchungen

Generell ist zu sagen, dass man mithilfe der Diagnostik nur eine Sensibilisierung nachweisen kann. Diese muss jedoch nicht zwangsweise zu einer allergischen Reaktion bei Insektenstichen führen. (12)

Bilo zeigt auf, dass bei 25-84% der Patienten, die positiv auf einen Hauttest reagieren, ein nachfolgender Stich keinerlei Reaktion auslöst; auf der anderen Seite kommt es bei bis zu 22% der Patienten mit negativem Ergebnis zu einer SSR. (31)

Zu bedenken ist außerdem, dass bei einer Wespengiftallergie das spezifische Serum-IgE im weiteren Verlauf schneller abfällt beziehungsweise initial nicht so hoch ansteigt, wie bei einer Bienengiftallergie. Bei Atopikern muss man mit erhöhten IgE Konzentrationen sowie einer niedrigeren Reaktionsschwelle bei Hauttests rechnen. (4)

1.5.4.5 Stichprovokationen

Die diagnostische Testung mit dem lebenden Insekt beim nicht hyposensibilisierten Patienten wird nicht mehr empfohlen, da lebensbedrohliche Reaktionen auftreten können und ein verlässlicher Aussagewert bezüglich zukünftiger Reaktionen nicht gegeben ist. (12)

1.5.5 Therapie und Prophylaxe

1.5.5.1 Prophylaxe

Die Karenzmaßnahmen sind bei der Insektengiftallergie ebenso wie bei anderen Allergien eine wichtige Säule der Behandlung. (24)

Basierend auf dem Wissen über Lebensraum sowie Lebensgewohnheiten der relevanten Insekten sind diverse Empfehlungen erarbeitet worden, die helfen sollen, das Risiko eines Stiches zu minimieren. Diese sollten dem Patienten in Form eines Merkblattes übergeben und erklärt werden. (12, 33)

Außerdem sollten Beta-Blocker nach Möglichkeit abgesetzt und gegen ähnlich wirksame Medikamente ausgetauscht werden, da man davon ausgeht, dass sie zwar die Häufigkeit von allergischen Reaktionen nicht erhöhen, aber ein Risiko für besonders schwere und schwer zu behandelnde SSR darstellen. (34)

Auch ACE-Hemmer sollten durch ein ähnlich wirksames Präparat substituiert werden, da sie das Risiko für schwere systemische Reaktionen ungefähr verdoppeln. (35)

1.5.5.2 Symptomatische Therapie

Gesteigerte Lokalreaktionen

Die Behandlung von LLR erfolgt mit stark wirksamen topischen Glukokortikoiden auf Creme- oder Gelbasis sowie mit einem oralen H1-Antihistaminikum. Zusätzlich können feuchte, kühlende Umschläge appliziert werden. Sind die Symptome sehr ausgeprägt, kann unter Umständen die Gabe von oralen Glukokortikoiden über mehrere Tage nötig sein. (4)

Patienten mit einer LLR in ihrer Krankengeschichte erhalten als Notfallset ein topisches Glukokortikoid und ein orales H1-Antihistaminikum, die sie beide im Falle eines Stiches sofort anwenden sollen. Zusätzlich ist unverzüglich ein Arzt zu konsultieren, um die Notwendigkeit einer oralen Glukokortikoidtherapie zu prüfen. (4)

Systemische anaphylaktische Reaktionen

Die Therapie erfolgt gemäß der klinischen Symptomatik, welche anhand der Skala nach Ring und Meßmer in vier Grade eingeteilt werden kann. Die rasche Erkennung der Anaphylaxie ist essentiell, um die richtige Therapie einleiten und die rasche Verschlechterung bis hin zum Kreislaufstillstand abwenden zu können. (24)

Die wichtigsten Notfallmedikamente stellen Adrenalin, Glukokortikoide und H1-Antihistaminika dar. Von zusätzlicher Bedeutung ist je nach Schweregrad der

Reaktion auch die richtige Lagerung, die Gabe von Sauerstoff, das Legen eines intravenösen Zugangs oder die korrekte Reanimation. (24)

Patienten, die einmal eine Anaphylaxie entwickelt haben, erhalten ein Notfallset, das aus einem schnell wirksamen oralen H1-Antihistaminikum, einem oralen Glukokortikoid sowie Adrenalin zur intramuskulären Injektion besteht. Zusätzlich enthält es bei Patienten mit Asthma oder asthmatischen Symptomen im Zuge einer Anaphylaxie ein rasch wirkendes β 2-Sympathomimetikum zur Inhalation. (4)

Nicht hyposensibilisierte Patienten sollten sofort nach einem Stich das Glukokortikoid und das H1-Antihistaminikum einnehmen; bei Entwicklung von systemischen Reaktionen ist die Injektion des Adrenalins empfohlen. Auch sollte so schnell wie möglich ein Arzt verständigt werden. Bei erfolgreich hyposensibilisierten Patienten ist das Mitführen des Notfallsets auch notwendig, allerdings warten die Patienten ab, ob beziehungsweise bis sich Symptome zeigen und beginnen erst dann mit der Selbstmedikation. Der korrekte Umgang mit dem Notfallset ist wichtig und kann im Rahmen diverser Schulungsprogramme erlernt werden. (4)

1.5.5.3 Kausale Therapie – Die spezifische Immuntherapie (SIT)

Die einzig kausale Therapie der Insektengiftallergie beziehungsweise der durch sie ausgelösten anaphylaktischen Reaktionen besteht in einer Hyposensibilisierung des gefährdeten Patienten, die mithilfe der spezifischen Immuntherapie durchgeführt wird.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit dieser Therapie ist sehr hoch und beträgt bei der Standarderhaltungsdosis von 100 μ g Insektengift 80-90% bei Bienengiftallergikern sowie 90-98% bei Wespengiftallergikern. Durch eine Erhöhung der Erhaltungsdosis (meistens auf 200 μ g) kann auch der Großteil der noch nicht geschützten Patienten suffizient therapiert werden. Leider besteht die einzige Möglichkeit der Therapiekontrolle in einer Stichprovokation an der Klinik oder

durch einen Feldstich, wobei die kontrollierte Stichprovokation als aussagekräftiger zu bewerten ist. (36)

In einer Studie von Golden et al. wurde auch die Wirksamkeit der SIT im Hinblick auf die Verbesserung der Symptomatik bei einer LLR untersucht. Patienten, bei denen nach einer durchgeführten Stichprovokation eine LLR zu beobachten war, wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die eine Gruppe eine SIT erhielt und die andere unbehandelt blieb. Nach sieben bis elf Wochen sowie einmal pro Jahr über vier Jahre wurden in beiden Gruppen erneute Stichprovokationen durchgeführt. Nach sieben bis elf Wochen Behandlung verringerte sich die Größe der LLR um 42% und die Dauer um 52%, wobei sich die LLR bei der unbehandelten Kontrollgruppe nur um 18% sowohl in Größe als auch Dauer verminderte. Nach einem Jahr erhielt man dasselbe Ergebnis, nach zwei Jahren konnte sogar eine Größenreduktion um 60% und eine 70%ige Reduktion der Krankheitsdauer beobachtet werden. (37)

Indikation

Die Indikation zur Durchführung einer spezifischen Immuntherapie wird nicht von allen Zentren beziehungsweise Autoren in gleicher Weise gestellt.

So besteht Einigkeit darüber, dass eine Sensibilisierung mithilfe eines Hauttests, dem Nachweis von spezifischem IgE im Serum oder anderer Tests wie dem Leukotrien- oder Histaminfreisetzungstest und dem Basophilen-Aktivierungstest nachgewiesen werden muss. (4, 33)

Die deutschsprachige Leitlinie empfiehlt, die spezifische Immuntherapie bei systemischen IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen egal welchen Grades anzustreben. (4)

Die europäische Leitlinie der EAACI empfiehlt die Anwendung der spezifischen Immuntherapie generell nur bei moderaten bis schwereren systemischen Reaktionen inklusive kardiovaskulären und respiratorischen Symptomen. (33)

In der aktuellen Leitlinie der AWMF wird die SIT für Patienten, die eine Stichenanaphylaxie mit respiratorischen oder kardiovaskulären Symptomen erlitten haben, und bei Patienten mit individuellen Risikofaktoren (siehe unten) als obligat eingestuft. Auch wird die Meinung vertreten, dass man jedem erwachsenen

Patienten mit einer systemischen Stichreaktion vom Soforttyp eine SIT empfehlen kann. (38)

Somit sei die Indikation auch bei leichteren systemischen Reaktionen und speziellen Gegebenheiten, wie erhöhter Exposition gegenüber dem Insekt in der Freizeit oder im Beruf, zusätzlichen kardiovaskulären Erkrankungen des Patienten, anderen Erkrankungen wie Mastozytose oder psychologischen Faktoren, welche die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen, zu stellen. (33)

Ungewöhnliche Stichreaktionen und LLRs stellen keine Indikation zur SIT dar. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten wenn möglich vor Eintritt einer Schwangerschaft behandelt werden, allerdings sollte eine davor begonnene und gut vertragene SIT während der Schwangerschaft nicht abgebrochen werden. (4, 33)

Kontraindikationen

Wenn man sich die potentiell lebensbedrohenden Folgen einer schweren systemischen Insektenstichreaktion vor Augen führt, sind die Kontraindikationen für eine SIT nur als relativ zu sehen. Es muss für jeden Patienten ein individuelles Nutzen-Risiko-Profil erstellt werden, um die bestmögliche und sinnvollste Behandlung zu erreichen. Der die Begleiterkrankungen behandelnde Arzt ist in den Entscheidungsprozess mit einzubeziehen. (4)

Bei älteren Patienten wird man häufig mit einer Beta-Blocker oder ACE-Hemmer Therapie konfrontiert, wobei diese Medikamenteneinnahme als relative Kontraindikation gilt. In diesem Fall ist meistens ein Wechsel oder ein temporäres Absetzen der Medikamente möglich, um eine SIT zu beginnen. (38)

Patienten, die an einer malignen Erkrankung leiden, können behandelt werden, wenn die SIT dringlich indiziert sein sollte. Sehr schwierig ist die Entscheidung bei Patienten, die an einer Störung ihres Immunsystems leiden; hier kann man keine generelle Empfehlung abgeben. (4)

Die Schwangerschaft gilt als absolute Kontraindikation für den Beginn einer SIT, nicht aber für die Fortführung (siehe oben). (38)

Durchführung

Grundsätzlich lässt sich die SIT in eine Steigerungsphase und eine Erhaltungsphase unterteilen. Man unterscheidet verschiedene Protokolle, mit denen man in unterschiedlichen Zeiten die adäquate Erhaltungsdosis (meistens 100 µg) erreicht. Mit der konventionellen Hyposensibilisierung dauert dieser Vorgang mehrere Wochen oder Monate; mit einer Schnellhyposensibilisierung kann die Dauer auf wenige Tage oder sogar Stunden reduziert werden. (33)

Für die Steigerungsphase erscheint eine stationäre Schnellhyposensibilisierung mit einer wässrigen Allergenzubereitung am vorteilhaftesten, da sie insgesamt am wenigsten Zeit in Anspruch nimmt und Nebenwirkungen schnell und effizient behandelt werden können. (12)

In der Erhaltungsphase wird ambulant weitertherapiert, wobei das Intervall im ersten Jahr vier Wochen, im zweiten Jahr sechs Wochen und danach acht Wochen betragen sollte. (33)

Die Standard-Erhaltungsdosis beträgt 100 µg Hymenopterengift. Diese wird auf 200 µg erhöht, falls es trotz Therapie zu weiteren Stichreaktionen kommt. Auch bei besonders exponierten Patienten, wie zum Beispiel Imkern, kann die Erhaltungsdosis höher angesetzt werden. (33)

Nebenwirkungen

Es kommt fast immer zu örtlichen Reaktionen bis hin zu LLRs, die sich jedoch im Laufe der Therapie abschwächen oder verlieren. Klinisch relevant sind systemische anaphylaktische Reaktionen, die laut diversen Studien mit einer Wahrscheinlichkeit von 3,1% bis 50% in der Einleitungsphase auftreten, wobei schwere Reaktionen nur selten beobachtet werden können. (36)

Risikofaktoren für eine schwere anaphylaktische Reaktion sind die Steigerungsphase im Vergleich zur Erhaltungsphase, die Behandlung mit Bienengift im Vergleich zu Wespengift, eine Mastozytose sowie die Behandlung im Erwachsenenalter im Vergleich zur Kindheit. Wenn möglich sollten Depotzubereitungen der Insektengifte verwendet werden, da sie in Bezug auf örtliche und systemische Nebenwirkungen den wässrigen Zubereitungen überlegen sind. (36)

Therapiekontrolle

Die Therapiekontrolle mithilfe von Laborparametern ist aus heutiger Sicht nicht möglich.

Die einzige Möglichkeit die Wirksamkeit der SIT am Patienten zu überprüfen, ist eine Stichprovokation mit lebenden Insekten unter notfallmedizinischer Bereitschaft sechs bis 18 Monate nachdem die Erhaltungsdosis erreicht wurde. Sollte der Patient auf den Stich mit einer systemischen anaphylaktischen Reaktion reagieren, gilt das als Therapieversagen. In diesem Fall wird die Erhaltungsdosis auf 200 oder maximal 300 µg erhöht, wodurch in fast allen Fällen doch noch ein Therapieerfolg erreicht werden kann. (4)

Ein Ausbleiben einer systemischen anaphylaktischen Reaktion spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen Impfschutz; eine sichere Prognose kann aber nicht abgegeben werden. (4)

Therapiedauer

Im idealen Fall sollte die SIT dem Patienten über die generelle Behandlungsdauer von fünf Jahren hinaus Schutz vor erneuten systemischen anaphylaktischen Reaktionen bieten. Da dies nicht immer der Fall ist, sollten Patienten mit Risikofaktoren, insbesondere bei Vorliegen einer Mastozytose, lebenslang behandelt werden. (36)

Laut Studien nimmt die Anzahl der Patienten, die vor einer systemischen anaphylaktischen Reaktion geschützt sind, ab, je länger die letzte Behandlung zurückliegt. So sind bei einer Stichprovokation ein bis drei Jahre nach Beendigung der SIT noch 83-100% geschützt, während nach sieben Jahren noch ca. 80% geschützt sind. (33)

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Um mit dem für diese Fragestellung adäquaten Studientyp zu arbeiten, wurde die vorliegende Studie im Sinne einer Querschnitts-Studie (cross-sectional study) geplant.

2.2 Studienteilnehmer-Rekrutierung

Die Studiengruppe besteht aus 1401 Personen aus allen politischen Bezirken der Steiermark, die per Zufall aus dem Telefonbuch auf www.herold.at ausgewählt und telefonisch befragt wurden. Diese Anzahl wurde berechnet, um die Prävalenz der Insektengiftallergie mit einer Genauigkeit von $\pm 1\%$ angeben zu können.

2.3 Material und Durchführung

Die mittels Fragebogen ermittelten Daten der Studienteilnehmer wurden direkt bei der Erfassung am Telefon in eine, mit Microsoft Office Access 2007 erstellte, Datenbank eingegeben. Die Eingabe erfolgte anonymisiert ohne Namensangabe. Jeder Teilnehmer erhielt eine automatisch zugewiesene ID.

Die Literaturrecherche erfolgte primär mittels Pubmed. Zusätzliche Literatur wurde mithilfe der Google-Website sowie der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz beschafft. Die Literaturverwaltung wurde mit dem Programm Citavi Free, Version 3.1.0. für Windows bewältigt.

2.4 Statistische Methoden

Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm PASW Statistics 18.0.

Es wurde eine deskriptive Statistik mit der Angabe von Häufigkeiten in absoluten Zahlen und Prozentwerten durchgeführt. Als Lagemaße wurden der Median und die 25- und 75% Perzentile angegeben.

Die Signifikanz von Unterschieden in den Häufigkeiten wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests berechnet.

Die Varianzanalyse nichtparametrischer ordinal-skaliertes Variablen wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

2.5 Fragebogen (siehe Anhang)

Es wurden Daten zur Person und, wenn vorhanden, zur Insektengiftallergie erhoben.

Zur Person wurden Geschlecht, Alter, Ausbildungsstand (unterteilt in Pflichtschule, Lehre, Matura und Hochschule) sowie Wohnsitz in Bezug auf die politischen Bezirke der Steiermark erhoben.

Die Studienteilnehmer wurden befragt, ob bei ihnen jemals nach einem Insektenstich eine LLR oder eine SSR aufgetreten ist.

War dies der Fall, wurden je nach LLR oder SSR noch zusätzliche Daten erhoben, wie Qualität der Symptome, vermuteter Grad, vermutetes Insekt, bereits erfolgte Abklärung und Therapie, sowie die Art der Therapie (Notfallset, SIT, Alternativmedizin).

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 1401 Personen telefonisch befragt, von denen 726 (51,8%) weiblich und 675 (48,2%) männlich waren. Das mediane Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren (36; 65).

3.2 Allergische Reaktionen

Von den 1401 interviewten Personen gaben 46 an, schon einmal eine SSR entwickelt zu haben. Dies entspricht einer Prävalenz von 3,3% [CI 2,4 – 4,4%] (siehe Abb. 7).

64 von 1401 Personen zeigten bereits einmal eine LLR, woraus sich eine Prävalenz von 4,6% [CI 3,5 – 5,8%] ergibt (siehe Abb. 7).

Die SSRs wurden nach Ring und Meißner eingeteilt und es ergab sich folgende Aufteilung: Von den 46 Patienten mit einer SSR hatten 18 (39,1%) Grad 1, 20 (43,5%) Grad 2, fünf (10,9%) Grad 3 und drei (6,5%) Grad 4 Reaktionen.

30 von 726 Frauen (4,1%) und 16 von 675 Männer (2,3%) gaben eine SSR an. Es entwickelten also mehr Frauen als Männer eine SSR; dieser Unterschied erwies sich aber nur als statistischer Trend ($p = 0,064$).

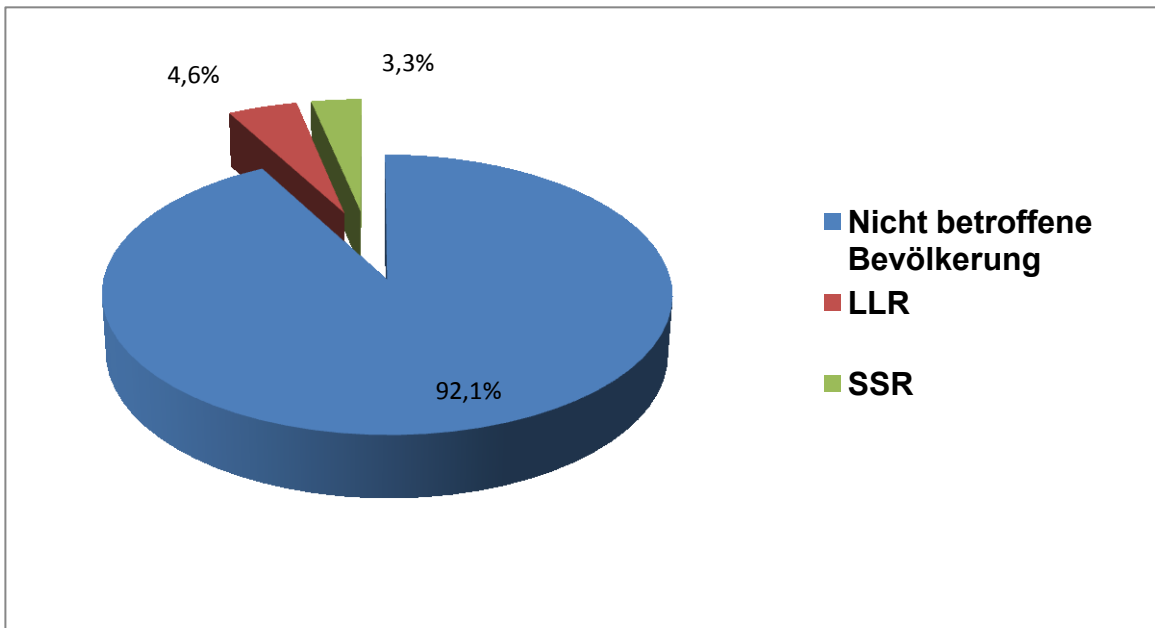


Abb. 7: Insektengiftallergie in der Steiermark

3.3 Therapie der Studienteilnehmer mit allergischer Reaktion

Von den 46 Patienten mit einer SSR hatten nur 27 (59,7%) eine medizinische Abklärung in Anspruch genommen (siehe Abb. 8).

3.3.1 Notfallset

25 (54,3%) der Personen mit einer SSR wurden mit einem Notfallset ausgestattet. Wenn man Personen mit einer SSR in zwei Gruppen (milde Reaktionen (Grad 1) und moderate/schwere Reaktionen (Grad 2, 3 und 4)) aufteilte, wurde ein Unterschied beim Mitführen beziehungsweise in der Verwendung des Notfallsets deutlich: Nur fünf (27,8%) mit milden Symptomen trugen ein Notfallset bei sich im Vergleich zu 20 (71,4%) mit moderaten/schweren Symptomen ($p = 0,004$).

3.3.2 SIT

Von 28 Personen mit moderaten/schweren Symptomen nahmen nur fünf (17,9%) eine SIT in Anspruch.

Außerdem bestand eine signifikante Assoziation zwischen dem Bildungsstand und der Inanspruchnahme einer SIT durch Patienten mit einer SSR: Nur zwei von 28 (7,1%) mit einem niedrigen Bildungsstand (Pflichtschule, Lehre) nahmen eine SIT in Anspruch, wohingegen fünf von 15 (33,3%) der Personen mit höherer Ausbildung (Matura, Hochschule) sich einer SIT unterzogen ($p = 0,04$).

Es bestand auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied: Nur eine von 30 Frauen (3,3%) aber sechs von 16 Männern (37,5%) entschieden sich für eine SIT.

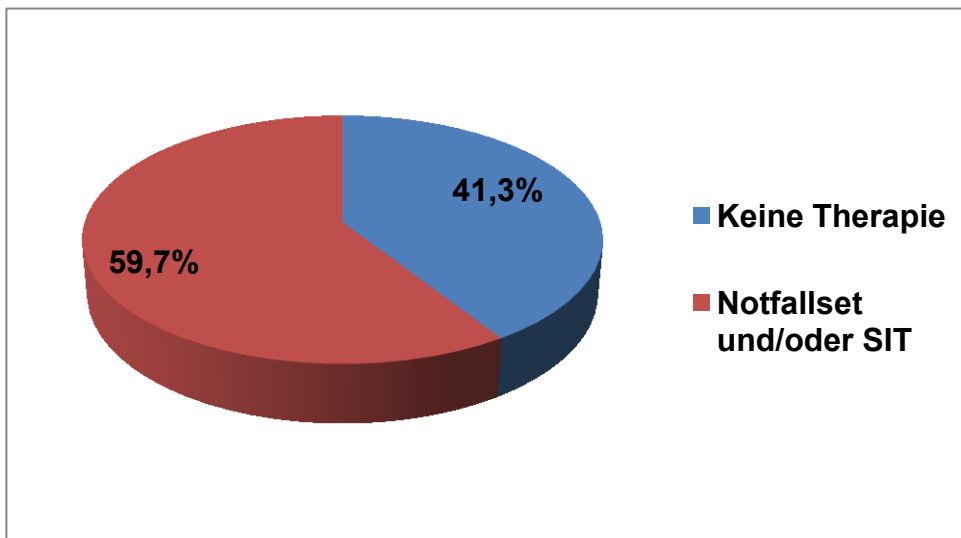


Abb. 8: Therapie der Studienteilnehmer mit systemischer Stichreaktion

3.4 Sonstige Ergebnisse

Es konnten keine Unterschiede in der Prävalenz der Insektengiftallergie hinsichtlich der einzelnen Regionen der Steiermark nachgewiesen werden. Auch im Vergleich Stadt (Graz) zu Land konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Außerdem konnte kein statistisch signifikanter Bezug zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten einer SSR oder LLR hergestellt werden. Es ließ sich

auch keine Korrelation zwischen dem Schweregrad einer SSR und dem Alter nachweisen.

4 Diskussion

Als generelle Einschränkung und Kritikpunkt an der vorliegenden Studie könnte man das etwas eingeschränkte Alter der Studienteilnehmer anführen, welches sich im Bereich von 11 bis 97 Jahren bewegt. Das mediane Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren (36; 65).

Laut Statistik Austria (39) wurden damit ca. 85% der Bevölkerung erfasst. Da man annehmen kann, dass die Häufigkeitsverteilung der Insektengiftallergie bei Kindern und Jugendlichen ähnlich gelagert ist wie bei Erwachsenen (40), ist diese Auswahl trotzdem als repräsentativ für die gesamte Bevölkerung anzusehen.

4.1 Kommentar zur Prävalenz

Die Prävalenz von SSR wurde in dieser Studie in der Steiermark mit 3,3% [CI 2,4 – 3,4%] ermittelt und liegt somit im unteren Drittel des zuvor angenommenen Bereiches von 0,34 bis 8,9%. Im Vergleich zu internationalen Studien konnte kein wesentlicher Unterschied zu jener in der vorliegenden Arbeit erhobenen Prävalenz festgestellt werden (2,8 versus 3,3%). (3)

Da eine SSR im Allgemeinen als einschneidendes Erlebnis wahrgenommen wird, kann man davon ausgehen, dass der Recall-Bias hier als sehr gering einzustufen ist.

Bezüglich der Gradverteilung der SSR wurden 39,1% für den ersten Grad, 43,5% für den zweiten Grad, 10,9% für den dritten Grad und 6,5% für den 4. Grad ermittelt. Auch wenn die Verteilung plausibel erscheint, ist die Genauigkeit aufgrund der geringen Anzahl von 46 Studienteilnehmern mit einer SSR als nicht sehr hoch einzuschätzen.

Die Prävalenz der LLR liegt mit ermittelten 4,6% [CI 3,5 – 5,8%] sogar unterhalb des zuvor angenommenen Bereiches von 5,3 bis 26,4%. Im Vergleich mit internationalen Studien ergab sich ein deutlich niedrigerer Wert für die in dieser Arbeit erhobene Prävalenz (10,6 versus 4,6%). (3)

Die LLR ist mit einem Durchmesser von über zehn Zentimetern und einer Persistenz über 24 Stunden zwar klar definiert (siehe oben), doch für den

Patienten ist es eventuell nicht immer rememberlich, wie groß und von welcher Dauer die Läsion war, zumal diese Daten in den seltensten Fällen objektiv überprüft werden.

Deshalb könnte in diesem Fall der Recall-Bias den Wert stärker beeinflusst haben und die Genauigkeit des Ergebnisses mindern. Der große Unterschied im Vergleich zu den bereits publizierten Daten könnte aufgrund der international verschiedenen Kriterien für eine LLR zustande gekommen sein.

4.2 Kommentar zur Therapie

Von den 46 Studienteilnehmern mit einer SSR haben nur 27 (58,7%) eine medizinische Abklärung in Anspruch genommen.

Es besteht zwar wieder das oben angesprochene Problem der geringen Patientenzahl, doch ist dieser Wert auf jeden Fall alarmierend.

25 (54,3%) dieser Patienten tragen ein Notfallset bei sich, fünf von 18 (27,8%) Patienten mit milden Symptomen und 20 von 28 (71,4%) mit moderaten/schweren Symptomen. Wenn man bedenkt, dass eigentlich alle Patienten mit einer SSR in ihrer Krankengeschichte mit einem Notfallset versorgt sein sollten, erscheinen auch diese ermittelten Werte sehr niedrig.

Noch schlechtere Ergebnisse fanden sich bei der Versorgung der betroffenen Bevölkerung mit einer SIT. Trotz der nachgewiesenen Effizienz dieser Behandlung (33) und einer Empfehlung zur Therapie aller Patienten mit einer moderaten oder schweren SSR in der Anamnese (38), erhalten von den 28 in Frage kommenden Patienten nur fünf (17,9%) eine Immuntherapie. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da die Therapie von der Krankenkasse übernommen wird und somit für Patienten keine Kosten entstehen.

Durch kaum eine andere Erkrankung können zuvor noch gesunde Personen jedes Alters so plötzlich und ohne Vorwarnung versterben.

Die Mortalität erscheint auf den ersten Blick mit 0,03 bis 0,74 Todesfällen pro 1 000 000 Einwohner pro Jahr eher niedrig. (26, 41–45)

Doch man kann davon ausgehen, dass sie weltweit unterschätzt wird und viele Todesfälle nach Insektenstichen nicht erkannt und missinterpretiert werden. (46–48)

Offensichtlich besteht ein eklatanter Mangel in der Versorgung von Patienten mit SSR.

Einerseits lässt sich ein fehlendes Bewusstsein der Bevölkerung für die potentielle Gefährlichkeit der Insektengiftallergie erkennen, andererseits herrscht offensichtlich auch von Seiten der behandelnden Ärzte Unkenntnis gegenüber den aktuellen Richtlinien zur Therapie der Insektengiftallergie.

Diese Schlussfolgerungen decken sich mit den Ergebnissen schon bestehender Arbeiten:

So ergab eine in Israel mit 10 000 Schulkindern durchgeführte Studie, dass nur 14,5% mit einer moderaten oder schweren SSR (Grad 2-4) und 7,5% mit einer milden SSR (Grad 1) ein Krankenhaus aufsuchen. Auch die Reaktion nach einer LLR wurde erfragt und ergab überraschenderweise, dass mit 10,4% sogar häufiger ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wird, als bei einer milden SSR. Als möglicher Grund wurde von den Autoren das längere Persistieren der Symptome bei einer LLR als bei einer milden SSR genannt. (40)

Wenn man diese Ergebnisse mit jenen in dieser Arbeit vergleicht, erscheint die Rate an Patienten, welche eine medizinische Einrichtung aufsuchen, in Österreich doch relativ hoch. Man darf jedoch nicht vergessen, dass bei einer Anzahl von 46 Patienten eine gewisse Ungenauigkeit gegeben ist.

Um genauere Daten zu gewinnen, müssten in dieser Hinsicht noch Studien mit größeren Patientenzahlen erfolgen.

Trotzdem kann es als fast sicher gelten, dass nicht nur in Österreich, sondern auch in anderen Ländern diese Erkrankung zu wenig ernst genommen wird und wahrscheinlich auch zu wenig darüber informiert wird.

Der zweite Grund für den offensichtlichen Mangel in der Versorgung der Insektengiftallergiker besteht in der schlechten Umsetzung und Unkenntnis der internationalen Richtlinien für die Behandlung von SSR.

Zu diesem Thema existiert eine US-amerikanische Studie von 2005, in der man retrospektiv die Behandlung von 617 Patienten mit SSR in 15 Notfallsambulanzen

untersuchte. Zur Akutbehandlung in den Ambulanzen erhielten nur 13% dieser Patienten Adrenalin, 49% Steroide und 70% Antihistaminika. Als weiterführende Maßnahmen nach der Entlassung wurde 15% der Patienten empfohlen, das auslösende Allergen zu meiden, 27% erhielten eine Verschreibung für einen Adrenalin-Autoinjektor und 20% wurden offiziell zu einem Dermatologen überwiesen. In der Studie wird darauf hingewiesen, dass die teilnehmenden Ambulanzen zu akademischen Einrichtungen gehören. (49) Möglicherweise ist die Versorgung in kleineren, peripheren Krankenhäusern noch schlechter.

In einer anderen US-amerikanischen Studie von 2006 wurden ähnliche, gering bessere Daten für die weiterführende Behandlung von 120 Patienten mit einer SSR erhoben: 55% erhielten eine Verschreibung für einen Adrenalin-Autoinjektor, 11,7% die Anweisung das auslösende Allergen zu meiden und 39% wurden zu einem Dermatologen überwiesen. (50)

Doch auch bei Verschreibung eines Adrenalin-Autoinjektors ist die korrekte Handhabung desselben ein nicht zu unterschätzendes Problem. In einer Studie von Goldberg et. al. aus dem Jahr 2000 (51) wurden 96 Patienten entweder vor oder während einer SIT zur Verwendung des Autoinjektors befragt. Weniger als 30% der Patienten trugen ihn die ganze Zeit mit sich. 54% gaben an, dass sie im Falle eines neuerlichen Stiches korrekterweise mit der Injektion warten würden bis sich Symptome entwickeln, 22% jedoch würden sich sofort mit Adrenalin behandeln. Auch konnten nur 44% der Patienten die korrekte Technik für die Anwendung des Autoinjektors demonstrieren. (51)

Auch wenn sich durch die in dieser Arbeit für Österreich ermittelten Daten die Qualität der Basisversorgung von Insektengiftallergikern nur eher ungenau abschätzen lässt, kann man aufgrund der oben genannten Studien auch hier einen Mangel an adäquater Behandlung annehmen. Hier könnte durch ein verbessertes Management dieser Patientengruppe auch durch Nicht-Allergologen sicherlich viel erreicht werden.

4.3 Review der bisherigen Studien

Mit der Frage nach der Prävalenz der SSR (und auch LLR) in der Gesamtbevölkerung haben sich bisher schon verschiedene Autoren aus diversen Ländern beschäftigt.

Generell bestehen zwei verschiedene Studiendesigns, um diese Daten zu erheben.

Einerseits kann die Häufigkeit (wie auch in der vorliegenden Arbeit durchgeführt) in der Allgemeinbevölkerung oder in ausgesuchten Personengruppen, wie zum Beispiel bei Fabrikarbeitern, mithilfe eines Fragebogens festgestellt werden.

Hierbei muss man als grundsätzliche Schwäche den Recall-Bias bedenken, sowie auch die mögliche inadäquate Einschätzung der Patienten bezüglich ihrer Symptome. Ein weiterer Kritikpunkt ist auch die nicht 100%ige Prävalenz von in der Bevölkerung stattgefundenen Stichen; auch kann nicht jede befragte Person zweifelsfrei angeben, ob sie schon gestochen wurde oder nicht. Die beschriebenen Studien sind nur eingeschränkt vergleichbar, da zum Teil die Stichprävalenz in die Gesamtprävalenz der Insektengiftallergie eingerechnet wurde.

Bei der zweiten Herangehensweise bedient man sich der Anzahl an Behandlungen aufgrund eines Insektenstichs in Notfallsambulanzen.

Dabei ist die Anzahl an LLR und milden SSR schlecht beurteilbar, weil viele Patienten mit diesen Symptomen oft gar nicht in ein Krankenhaus kommen.

Deshalb arbeiten diese Studien in den meisten Fällen nur mit der Häufigkeit von Anaphylaxien nach einer Definition der NIAID und FAAN, welche eine milde SSR (Grad 1) ausschließt.

4.3.1 Populationsbezogene Studien zur Prävalenz der Insektengiftallergie

Wie schon erwähnt, existieren bereits einige Studien aus vorwiegend europäischen Ländern zu diesem Thema. Auch wenn sich die selektierte Studienpopulation in vielen Fällen unterscheidet, können diese Daten doch

miteinander und mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit aus der Steiermark verglichen werden.

So wurden für dieses Review 20 Studien aus den letzten 25 Jahren verglichen; zwei amerikanische, eine asiatische (Israel), drei asiatisch/europäische (Türkei) und 14 europäische (eine aus Schweden, zwei aus Deutschland, zwei aus Frankreich, drei aus Spanien, zwei aus Polen, zwei aus Italien, eine aus der Schweiz und eine aus Griechenland) (siehe Tab. 4).

**Tab. 4: Studien der letzten 25 Jahre zur Prävalenz der Insektengiftallergie
(Datenerhebung mittels Fragebogen)**

Referenzen	Jahr	Staat	Studienpopulation	Anzahl an Teilnehmern	LLR (%)	SSR (%)
Charpin et al. (52)	1988	Frankreich	Allgemeinbevölkerung	2067	-	1,2
Golden et al. (53)	1989	USA	Allgemeinbevölkerung	269	17,0	3,3
Settipane et al. (54)	1989	USA	Kinder (Durchschnittsalter 13)	2964	-	3,9 (0,8) ^a
Charpin et al. (55)	1992	Frankreich	Allgemeinbevölkerung	8271 ^b 1415 ^c	-	1,9 3,3
Björnsson et al. (56)	1995	Schweden	Allgemeinbevölkerung	1399	-	1,5
Schäfer et al. (57)	1996	Deutschland	Allgemeinbevölkerung	277	-	3,3
Strupler et al. (58)	1997	Schweiz	Allgemeinbevölkerung	8322	-	3,5
Grigoreas et al. (59)	1997	Griechenland	Berufsoffiziere der Luftwaffe	480	4,6	3,1
Kalyoncu et al. (60)	1997	Türkei	Arbeiter einer Papierfabrik	786	-	7,5
Nittner-Marszalska et al. (61)	1998	Polen	Allgemeinbevölkerung	881	16,0	12,9
Novembre et al. (1)	1998	Italien	Volksschulkinder	1175	19,0	0,3
Fernandez et al. (62)	1999	Spanien	Ländliche Bevölkerung	310	26,4	2,3
Nittner-Marszalska et al. (63)	2004	Polen	Allgemeinbevölkerung	169	11,8	8,9
Navarro et al. (64)	2004	Spanien	Arbeiter einer Autofabrik	1064	5,3	2,3
Incorvaia et al. (2)	2004	Italien	Fabrikarbeiter Förster	462 112	10,6 9,8	2,8 4,5
Fernandez et al. (65)	2005	Spanien	Ländliche Bevölkerung	145	15,8	2,8
Celikel et al. (66)	2006	Türkei	Imker	494	-	6,5
Graif et al. (40)	2006	Israel	Schulkinder	10021	11,5	9,0
Münstedt et al. (67)	2008	Deutschland	Imker	1053	-	4,4 ^d
Onbasi et al. (68)	2008	Türkei	Allgemeinbevölkerung	709	11,5	6,6
Vorliegende Arbeit	2011	Österreich	Allgemeinbevölkerung	1401	4,6	3,3

^a ärztlich bestätigt

^b Tür-zu-Tür Befragung durch Medizin-Studenten

^c Befragung in einem Gesundheitscenter durch von Allergologen angewiesenen Ärzten

^d SSR und LLR

Die meisten dieser Arbeiten beschäftigen sich mit erwachsenen Studienpopulationen und es existieren für die letzten 25 Jahre nur drei Veröffentlichungen in welchen Kinder befragt wurden. (1, 40, 54)

In zwei dieser Arbeiten war die ermittelte Prävalenz einer SSR mit 0,34 beziehungsweise 0,8% im Vergleich mit der Prävalenz der erwachsenen Bevölkerung als ziemlich gering einzustufen. (1, 54) Doch in der aktuellsten Arbeit von Graif et al. (40) aus dem Jahr 2006 aus Israel gaben 9% der befragten Kinder an, nach einem Stich eine SSR entwickelt zu haben. Diese Zahlen wiederum wären im Vergleich zu den meisten Studien mit Erwachsenen relativ hoch (siehe Tab. 4).

Eine mögliche Erklärung für diese hohen Zahlen besteht für die Autoren in der gewählten Methode, die ihre spezifischen Schwachpunkte wie den Recall-Bias und die subjektive Patientenmeinung aufweist, sowie im Fehlen von detaillierten Krankengeschichten und diagnostischen Tests. (40)

Ohne die Studien mit Kindern und exponierten Personen (Imker, Förster) zu berücksichtigen, reichen die ermittelten Werte für die Prävalenz von SSR von 1,2-12,9% und für die Prävalenz von LLR von 4,6-26,4% (siehe Abb. 9).

Besonders auffallend sind die beiden Arbeiten von Nittner-Marszalska et al., welche mit 8,9% beziehungsweise 12,9% die beiden höchsten Werte der in diesem Review verglichenen Arbeiten aufweisen. (61, 63)

Bei der Studie von 2004 welche 8,9% Prävalenz der SSR erbrachte, wurden die Teilnehmer beim Beantworten des Fragebogens von einem Allergologen unterstützt. In der anderen angesprochenen Arbeit wurden die Teilnehmer, welche eigenständig eine SSR in ihrer Krankengeschichte angegeben hatten, noch einmal von einem Mediziner befragt und mit einem Hauttest getestet. Dabei wurden 77,5% der angegebenen SSR bestätigt, was somit zu einer Prävalenz von 10% führte. (61, 63)

Wenn man jetzt für die vorliegende Arbeit aus der Steiermark mit einer Prävalenz von 3,3% grob die gleichen Rahmenbedingungen annimmt, könnte man von einem realen Unterschied der Prävalenz von SSR in diesen beiden Bevölkerungen ausgehen.

Zu einem sehr ähnlichem Ergebnis mit 3,1% Prävalenz der SSR kam eine Studie von Grigoreas et al. (59) von 1997 aus Griechenland. Auch hier wurden die Teilnehmer bei der Anamnese-Erhebung von einem Allergologen unterstützt. (59)

Diese insgesamt doch recht große Varianz lässt sich durch eine Vielzahl an Faktoren erklären, wie Unterschiede im Sammeln von Daten, verschiedene Altersverteilungen der Studienpopulationen, die jeweilige Exposition an Stichen und auch die geographische beziehungsweise klimatische Komponente mit unterschiedlichen Vorkommen der relevanten Insekten. (69)

So wurde in Alaska von 1999 bis 2006 eine Zunahme von medizinischen Behandlungen aufgrund eines Insektenstiches in allen Regionen festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen dieser Tatsache und dem Ansteigen der Jahres- sowie der Wintertemperatur ist wahrscheinlich. (70)

Andere Erklärungen für die große Varianz sind einerseits eine fehlende universelle Definition von Anaphylaxie und andererseits das Existieren mehrerer Definitionen der Erkrankung an sich. (47)

Zusammenfassend erscheint die Prävalenz von SSR in der Steiermark gut mit dem internationalen Durchschnitt zu korrelieren. LLR traten wesentlich seltener auf, was eventuell auch an der strikten Definition der LLR in dieser Arbeit liegen mag. Die unzureichende Versorgung der Insektengiftallergiker ist beachtenswert, besonders aufgrund der Tatsache, dass die Behandlung im Gegensatz zu anderen Ländern von den Krankenkassen übernommen wird.

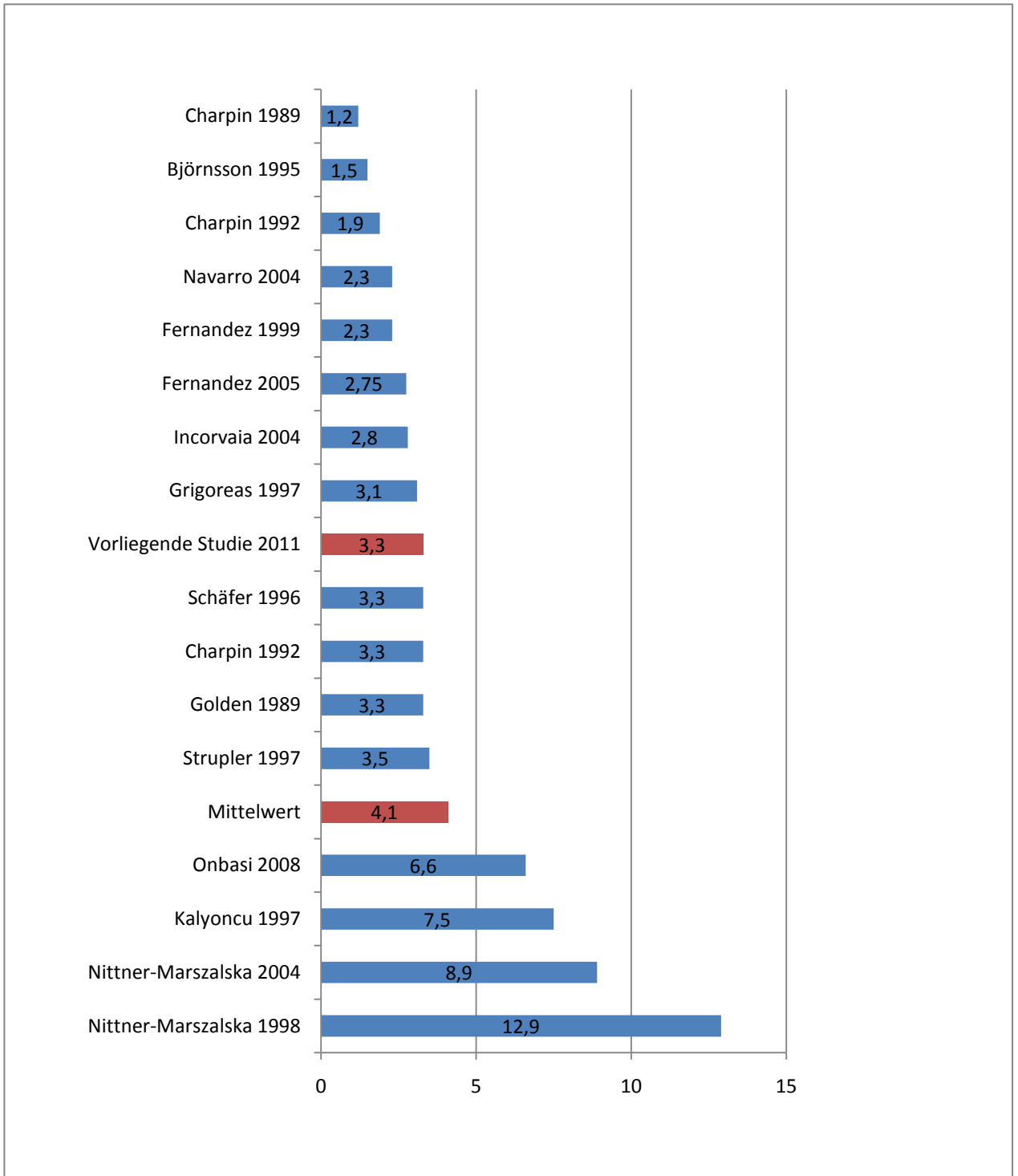


Abb. 9: Prävalenz der SSR in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (%)

5 Literaturverzeichnis

1. Novembre, Cianferoni, Bernardini, Veltroni, Ingargiola, Lombardi et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(7):834–8.
2. Incorvaia C, Senna G, Mauro M, Bonadonna P, Marconi I, Asero R et al. Prevalence of allergic reactions to Hymenoptera stings in northern Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004; 36(10):372–4.
3. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(10):1467–76.
4. Przybilla B, Ruëff F. Hymenopterengiftallergie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2010; 8(2):114–30.
5. Mauss V. Bionomie und Abwehrverhalten der in Deutschland vorkommenden allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen. *Hautarzt* 2008; 59(3):184–93.
6. File: Apis mellifera bi.jpg - Wikipedia, the free encyclopedia [cited 2011 Sep 26]. Available from: URL:http://en.wikipedia.org/wiki/File:Apis_mellifera_bi.jpg.
7. Alle Größen | Common wasp (*Vespula vulgaris*) | Flickr - Fotosharing! [cited 2011 Sep 26]. Available from: URL:<http://www.flickr.com/photos/steveinleighton/4956450975/sizes/s/in/photostream/>.
8. Schumacher M, Tveten M, Egen N. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(5):831–5.
9. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984; 52(4):276–8.
10. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. *Lancet* 1996; 348:301-2.
11. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie : mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 9., vollst. neu bearb. und erw. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.; 2008.
12. Saloga J. Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis: Schattauer; 2006. Available from: URL:http://books.google.de/books?id=_HhJuaCvDEcC.

13. Hemmer W. Kreuzreaktivität auf Bienen- und Wespengift. *Hautarzt* 2008; 59(3):194–9.
14. Sturm G, Jin C, Kranzelbinder B, Hemmer W, Sturm E, Griesbacher A et al. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS One* 2011; 6(6):e20842.
15. Moll I. *Dermatologie*. 6., komplett überarb. u. erw. Stuttgart: Georg Thieme; 2005.
16. Ring et al; AWMF Leitlinie: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo J* 2007; 16: 420–34
17. Sampson HA et al; Second symposium on the definition and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-7
18. Moll I, Jung EG. *Dermatologie*. 7., komplett überarb. und erw. Stuttgart: G. Thieme; 2010.
19. Märten, Angela - Kapitel 1 [cited 2011 Sep 27]. Available from: URL:<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/maerten-angela-2000-05-31/HTML/maerten-ch1.html>.
20. Eckard Hamelmann: Mechanismus der Allergen-induzierten Ausbildung von Atemwegs-Entzündung und Atemwegs-Hyperreaktivität [cited 2011 Sep 27]. Available from: URL:<http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/hamelmann-eckard-2002-12-05/HTML/chapter1.html>.
21. Worm M, Henz B. Molekulare Mechanismen der IgE-Regulation. *Der Hautarzt* 1997; 48(10):773–82.
22. File: SMCpolyhydroxysmall.jpg [cited 2011 Sep 27]. Available from: URL:<http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:SMCpolyhydroxysmall.jpg&filetimestamp=20060922111411>.
23. Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Rakoski J, Stolz W. AWMF online - Leitlinien Allergologie: Insektengiftallergie. *Allergo J* 2004; (3):186–90.
24. Heppt W, Augustin AJ. *Praktische Allergologie: 133 Tabellen*. 2., vollst. überarb. und erw. Stuttgart: Thieme; 2011.
25. File: Wespenstich-2005-07-29.jpg; 2011 [cited 2011 Dec 13]. Available from: URL:<http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=63388316>.
26. Müller UR. *Insektenstichallergie: Klinik, Diagnostik und Therapie*. Stuttgart; New York: Fischer; 1988.
26. Przybilla B, Ring J, Ruëff F. Anaphylaxie. *Hautarzt* 2007; 58(12):1025–31.

28. van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:151-9.
29. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1(8009):466-9.
30. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3(4):331-3.
31. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60(11):1339-49.
32. ImmunoCAP Spezifisches IgE - Phadia - Setting the Standard - Phadia.com [cited 2011 Oct 26]. Available from:
URL:<http://www.phadia.com/de/Labors/Allergie/Produkte/Tests/ImmunoCAP-Specific-IgE/>.
33. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60(12):1459-70.
34. Mueller U. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(4):337-41.
35. Rueff F, Przybilla B, Bilo M, Muller U, Scheipl F, Aberer W et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(5):1047-54.
36. Ruëff F, Przybilla B. Insektengifthyposensibilisierung. *Hautarzt* 2008; 59(3):200-5.
37. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(6):1371-5.
38. Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Rärer H, Aberer W, Bauer C. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie: AWMF-Leitlinie. *Allergo J* 2011; 2011(20):318-39.
39. Austria S. STATISTIK AUSTRIA - Bevölkerung: Statistik Austria [cited 2011 Nov 28]. Available from:
URL:http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/index.html.

40. 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* 2006; 117(6):1435–9.
41. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. *Allergy* 1983; 38(3):195–200.
42. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(11):1010–5.
43. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52(5):259–64.
44. Antonicelli L, Bilo M, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(4):341–6.
45. Prado M, Quiros D, Lomonte B. Mortality due to Hymenoptera stings in Costa Rica, 1985-2006. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25(5):389–93.
46. Schwartz HJ, Squillace DL, Sher TH, Teigland JD, Yunginger JW. Studies in stinging insect hypersensitivity: postmortem demonstration of antivenom IgE antibody in possible sting-related sudden death. *Am J Clin Pathol* 1986; 85(5):607–10.
47. Clark S, Camargojr C. Epidemiology of Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(2):145–63.
48. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000; 53(4):273–6.
49. Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo Jr. CA. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(3):643–9.
50. Johnson T, Dietrich J, Hagan L. Management of stinging insect hypersensitivity: a 5-year retrospective medical record review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97(2):223–5.
51. Goldberg A, Confino-Cohen R. Insect sting-inflicted systemic reactions: attitudes of patients with insect venom allergy regarding after-sting behavior and proper administration of epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6):1184–9.
52. Charpin D, Vervloet D, Tafforeau M, Haddi E, Djime T, Deyme H et al. Allergie aux hyménoptères. Fréquence et degré d'information du public. *Presse Med* 1988; 17(25):1309–11.

53. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262(2):240–4.
54. Settupane GA, Boyd GK. Natural history of insect sting allergy: the Rhode Island experience. *Allergy Proc* 1989; 10(2):109–13.
55. Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(3 Pt 1):331–4.
56. Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy* 1995; 50(10):800–5.
57. Schafer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 1996; 51(6):372–7.
58. Strupler W, Wüthrich B, Schindler C, und SAPALDIA-Team. Prävalenz der Hymenoptereingiftallergien in der Schweiz: eine epidemiologische und serologische Studie der SAPALDIA -Stichprobe. *Allergo J* 1997; (6):7–11.
59. Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997; 52(1):51–7.
60. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcan U, Ozkuyumcu C, Sahin AA, Bariş YI. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(4):408–12.
61. Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Małolepszy J, Gietkiewicz K, Medrala W. Wyniki badań nad występowaniem alergii na jad owadów błonkoskrzydłych na terenie Dolnego Śląska. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100(3):245–51.
62. Fernandez, Blanca, Soriano, Sanchez, Juarez. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(8):1069–74.
63. Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Liebhart E, Dor A, Dobek R, Obojski A et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland. *Med Sci Monit* 2004; 10(7):CR324-9.
64. Navarro LA, Peláez A, La Torre F de, Tenias Burillo JM, Megías J, Martínez I. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14(2):134–41.
65. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(2):179–85.

66. Celikel S, Karakaya G, Yurtsever N, Sorkun K, Kalyoncu AF. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34(5):180–4.
67. Munstedt K, Hellner M, Winter D, von G. Allergy to bee venom in beekeepers in Germany. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(2):100–5.
68. Onbaşı K, Onbaşı O, Eminbeyli L, Kaynak C. Prevalence and alternative therapy methods for bee and wasp allergy in Van. *Allergy* 2008; 63(2):246–7.
69. Bilo B, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8(4):330–7.
70. Demain JG, Gessner BD, McLaughlin JB, Sikes DS, Foote JT. Increasing insect reactions in Alaska: Is this related to changing climate? *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(3):238–43.

Anhang – Fragebogen

Epidemiologie der Insektengiftallergie in der Steiermark

Angaben zur Person

1.Alter:.....

2.Geschlecht: männlich weiblich

3.Ausbildung: Pflichtschule Lehre Matura Hochschule

4.Bezirk:.....

5.ID:.....

Insektengiftallergie

1.Gesteigerte Lokalreaktion: ja nein

2.Systemische Reaktion: ja nein

3.Symptome:.....

.....

4.Vermuteter Grad: I II III IV

5.Vermutetes Insekt: Biene Wespe Hornisse Hummel

6.Abklärung erfolgt: ja nein

7.Therapie: ja nein

8.Welche Therapie: Notfallset Immuntherapie Alternativmedizin