Diplomarbeit

Vergleich von drei Therapieschemata hinsichtlich Therapieerfolg und Nebenwirkungen bei Insektengiftallergie

eingereicht von

Bernhard Breitegger

Geb.Dat.: 19.01.1987

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

Ass. Prof. Dr. med. univ. et scient. Med. Gunter Sturm

Dr. med. univ. Danijela Bokanovic

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*

Danksagungen

Während meiner Studienzeit, als auch bei der Verfassung dieser Diplomarbeit, haben mir viele Personen Unterstützung geboten. Dafür möchte ich mich hiermit herzlich bedanken. Besonderer Dank gilt dabei:

Meinen Eltern, die mir durch ihre langjährige finanzielle sowie moralische Unterstützung das Studium ermöglichten und somit einen großen Anteil beim Erreichen meiner persönlichen Ziele haben.

Meinen betreuenden Personen bei dieser Diplomarbeit, Herrn Ass. Prof. Dr. med. univ. Gunter Sturm und Frau Dr. med. univ. Danijela Bokanovic. Ein herzliches Dankeschön für die hervorragende Betreuung, da ihr mir immer als Ansprechpersonen zur Verfügung gestanden seid und für meine Anliegen Zeit gefunden habt.

Allen Freunden und Studienkollegen, die mich motiviert haben und die Studienzeit zu einem unvergesslichen Lebensabschnitt gemacht haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Zur kausalen Behandlung der Insektengiftallergie mittels spezifischer Immuntherapie (SIT) kommen derzeit mehrere unterschiedliche Einleitungsschemata zum Einsatz. Diese unterscheiden sich in der Dauer zum Erreichen der Erhaltungsdosis. In der Literatur weisen schnelle Schemata die höchsten Nebenwirkungsraten auf. Ziel dieser Studie ist es nun, internationale Daten zu Nebenwirkungsraten mit denen der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz zu vergleichen.

Methoden: Es wurden 78 Personen, die im Zeitraum zwischen März 2010 bis Juni 2011 eine Immuntherapie zur Behandlung ihrer Insektengiftallergie erhalten haben, in diese Studie eingeschlossen. Ein Teil der Patienten wurde persönlich zu therapieassoziierten Nebenwirkungen befragt. Die übrigen Daten wurden retrospektiv nach Durchsicht von Arztbriefen erhoben. Ausgewertet wurden allgemeine Daten zum Studienkollektiv, objektivierbare und subjektive systemische Nebenwirkungen sowie die Häufigkeit und das Ausmaß von Lokalreaktionen.

Ergebnisse: Die Nebenwirkungsrate war bei diesem Studienkollektiv mit 7,6% insgesamt sehr niedrig, was die Sicherheit dieser etablierten Therapieform bestätigt. Nur bei einem Patienten traten objektivierbare Nebenwirkungen auf, die jedoch keine Adaptierung der Therapie notwendig machten; die restlichen 6 Fälle von Nebenwirkungen waren subjektiver Natur; Beschwerden traten beim Rush-Schema am häufigsten auf. Bei den Lokalreaktionen war kein Zusammenhang zum Therapieprotokoll objektivierbar.

Schlussfolgerungen: Es konnte erneut gezeigt werden, dass die spezifische Immuntherapie eine sichere Therapie der Insektengiftallergie darstellt. Schnellere Therapieschemata zeigen die Tendenz, höhere Nebenwirkungsraten aufzuweisen. Die Symptome sind jedoch meist so gering ausgeprägt, dass die Auswahl des Schemas letztendlich nach Präferenz der Patienten und Patientinnen erfolgen kann.

Abstract

Background: Numerous up-dosing regimens for venom immunotherapy are available. Depending on the time needed to reach the maintenance dose, essentially three regimes are commonly used: (ultra-)rush, cluster, and conventional. In rapid protocols side effects are more frequently observed. The aim of this study was to compare the frequency of side effects between different protocols and to compare the results with previously published data.

Methods: 78 patients, receiving specific immunotherapy between March 2010 and June 2011, were enrolled in the study. Patients were either interviewed or data were obtained by retrospective analysis of patients' records. Objective and subjective systemic side effects as well as the degree of local reactions were evaluated.

Results: The overall frequency of side-effects was 7.6%, which again confirmed the safety of venom immunotherapy. Objective side-effects occurred in only one patient. Symptoms were mild and there was no need to adapt the therapy regimen. Side-effects of 6 patients were classified as subjective. The majority of side-effects were observed in patients receiving rush venom immunotherapy. However, regimens did not differ in the frequency of local reactions.

Conclusion: Venom immunotherapy is a safe and effective treatment modality. Systemic side-effects were rarely observed and usually mild in all treatment schedules. Therefore the choice of the accurate schedule can be made according to the patients' preferences.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen ii

Zusammenfassung iii

Abstract iv

Inhaltsverzeichnis v

1 Einleitung 1

1.1 Allgemeines 1
1.2 Epidemiologie 1
1.3 Hymenopteren und ihre Gifte 2
1.3.1 Morphologie 2
1.3.2 Taxonomie 3
1.3.3 Hymenopteren 5
1.3.3.1 Bienen 5
1.3.3.2 Wespen 5
1.3.3.3 Ameisen 6
1.3.4 Insektengifte 7
1.3.4.1 Bienengift 7
1.3.4.2 Wespengift 8
1.3.4.3 Kreuzreaktivität 9
1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Grundlagen der allergischen Reaktion 9
1.4.1 Die allergische Reaktion 10
1.4.2 Die lokale Reaktion 11
1.4.3 Die systemische Reaktion 12
1.4.3.1 Anaphylaxie 13
1.4.3.2 Intoxikation 13
1.4.4 Ungewöhnliche Stichreaktion 14
1.4.5 Risikofaktoren 14
1.4.6 Todesfälle nach Insektenstichen 15
1.5 Diagnostik 15
1.5.1 Anamnese 15
1.5.2 Hauttests 16
1.5.2.1 Pricktest 16
1.5.2.2 Intrakutantest 17
1.5.3 In-vitro-Testverfahren 17
1.5.3.1 Nachweis spezifischer IgE-Antikörper 18
1.5.3.2 Basophilen-Aktivierungstest 19
1.5.4 Stichprovokation 20
1.6 Therapie 20
1.6.1 Allgemeines 20
1.6.2 Akute Therapie 21
1.6.2.1 Die gesteigerte Lokalreaktion 21
1.6.2.2 Anaphylaktische Reaktion 22
1.6.2.2.1 Adrenalin (Epinephrin) 22
1.6.2.2.2 Antihistaminika 23
1.6.2.2.3 Glukokortikoide (Kortikosteroide) 24
1.6.2.2.4 Volumengabe 24
1.6.3 Langfristige Therapie 24

1.6.3.1 Allgemeine Maßnahmen ... 24
1.6.3.2 Spezifische Immuntherapie (SIT) ... 26
1.6.3.2.1 Allgemeines ... 26
1.6.3.2.2 Indikation ... 26
1.6.3.2.3 Kontraindikationen ... 27
1.6.3.2.4 Durchführung ... 27
1.6.3.2.5 Nebenwirkungen ... 28
1.6.3.2.6 Therapiedauer ... 28
1.7 Immuntherapien am LKH Graz ... 29
2 Fragestellung und Ziele der Studie ... 31
2.1 Hintergrund ... 31
2.2 Die verschiedenen Protokolle in der Steigerungsphase ... 32
2.2.1 Konventionelles Schema ... 32
2.2.2 Cluster-Schema ... 33
2.2.3 Rush-Schema ... 33
2.3 Bisherige Studienlage zu Nebenwirkungen verschiedener Protokolle in der Steigerungsphase ... 34
2.3.1 Lokalreaktion ... 34
2.3.2 Systemische Reaktionen ... 35
2.4 Studienziele und Zweck der Studie ... 35
3 Material und Methoden ... 37
3.1 Rekrutierung der PatientInnen ... 37
3.2 Erhebung der Daten ... 37
3.3 Datenbank ... 39
3.4 Statistische Methoden zur Auswertung ... 39
3.4.1 Deskriptive Auswertung ... 39
3.4.2 Tests zum Vergleich von Häufigkeiten ... 40
3.4.2.1 Chi-Quadrat-Test ... 40
3.4.2.2 Exakter Fisher Test ... 41
4 Ergebnisse ... 42
4.1 Charakteristika des Studienkollektivs ... 42
4.1.1 Insektengift ... 43
4.1.2 Altersverteilung ... 44
4.1.3 Therapieprotokoll ... 44
4.2 Nebenwirkungen ... 45
4.2.1 Nebenwirkungen bezüglich der Art des Insektengifts ... 46
4.2.2 Symptomausprägung der Beschwerden ... 47
4.2.3 Vergleich der Beschwerden bezüglich des Impfprotokolls ... 47
4.3 Lokalreaktionen ... 48
5 Diskussion ... 51
5.1 Anmerkungen zum Studienkollektiv ... 51
5.2 Lokalreaktionen ... 51
5.3 Systemische Nebenwirkungen ... 52
6 Tabellenverzeichnis ... 54
7 Abbildungsverzeichnis ... 55
8 Literaturverzeichnis ... 56
9 Anhang - Lebenslauf ... 64

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Insekten stellen mit 60% aller beschriebenen Arten die artenreichste Klasse des gesamten Tierreichs dar und spielen eine wichtige Rolle im Naturhaushalt. Auch für den Menschen sind sie von großer Bedeutung. Einzelne Arten, wie beispielsweise die Honigbiene, konnte sich der Mensch zur Honigproduktion direkt nutzbar machen. Bienen und Hummeln stehen außerdem im Mittelpunkt bei der Bestäubung und Weiterverbreitung von vielen Pflanzenarten. Andere Arten sind wiederum zur Schädlingsbekämpfung nützlich. (1)

Zu den unerwünschten Auswirkungen auf den Menschen zählen mitunter durch Insekten verursachte allergische Reaktionen. Im Mittelpunkt steht hierbei, auch als Thema dieser Diplomarbeit, die allergische Stichreaktion durch Hymenopteren (Hautflügler). Dazu zählen als wichtigste Vertreter die Bienen und Wespen. (2)

Die klinischen Erscheinungsbilder sind vielfältig und reichen von einer gesteigerten Lokalreaktion bis hin zur lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktion. Letztere kann, bedingt durch kardiovaskuläre- und respiratorische Beschwerden zum Herzkreislauf- und Atemstillstand führen und somit letal enden. Bei schweren Verläufen ist neben einer raschen Akutbehandlung vor allem eine Toleranzinduktion durch eine spezifische Immuntherapie (SIT) anzustreben. Dadurch kann bei konsequent durchgeführter Therapie das Risiko des Auftretens erneuter schwerer systemischer Reaktionen erheblich gesenkt werden. (3)

1.2 Epidemiologie

Zur Prävalenz von gesteigerten Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen in der Allgemeinbevölkerung gibt es je nach Region und –vor allem bei der gesteigerten Lokalreaktion- je nach Definition unterschiedliche Angaben. Da die Bestimmung der Häufigkeit hauptsächlich auf anamnestischen Angaben beruht, sind verlässliche Daten oft nur schwer zu erheben.

Die Häufigkeit von gesteigerten Lokalreaktionen beträgt 2,4% bis 26,4% in der Allgemeinbevölkerung (4). Das Vorkommen systemischer Reaktionen bei Erwachsenen wird mit einer Häufigkeit zwischen 0,5% und 3,3% angegeben (4). Kinder weisen hinsichtlich der Prävalenz von gesteigerten Lokalreaktionen und

systemischen Reaktionen etwas geringere Werte auf (5). Sensibilisierungen gegenüber Insektengiften werden bei Erwachsenen auf Werte zwischen 9,3% und 28,7% geschätzt. Bei diesen Personen liegt zwar ein positives Ergebnis im Hauttest oder der Nachweis von spezifischem IgE im Blut vor, es besteht jedoch keine positive Anamnese einer allergischen Stichreaktion (4).
Eine kürzlich im Jahr 2011 publizierte österreichische Studie gibt die Häufigkeit von gesteigerten Lokalreaktionen mit 4,6% und von systemischen Reaktionen mit 3,3% in der steirischen Bevölkerung an (6).

1.3 Hymenopteren und ihre Gifte

1.3.1 Morphologie

Bienen, Wespen und Ameisen bilden gemeinsam die Insektenordnung der Hautflügler (Hymenopteren). Einheitlich mit allen anderen Insektengattungen zeigen sie in ihrem Körperbau die typische Gliederung in *Kopf, Brust (Thorax) und Hinterleib (Abdomen) (2)*. Die genaue Kenntnis darüber ist zur weiteren Unterscheidung der einzelnen Gattungen und Familien nötig, die sich trotz eines einheitlichen Körperbaus unterschiedlich differenziert haben. Der Körper ist aus harten Chitinplatten (Skleriten) aufgebaut, die insgesamt 20 Segmente bilden. Durch häutige Verbindungen zwischen den einzelnen Segmenten kann eine große Beweglichkeit ermöglicht werden (7).

<u>Kopf</u>

Der Kopf besteht aus sechs miteinander verschmolzenen Segmenten und trägt Sinnesorgane sowie die Werkzeuge zur Nahrungsaufnahme (7). Das Sehvermögen wird durch ein seitlich gelegenes Paar von Facettenaugen ermöglicht. Diese sind aus zahlreichen Einzelaugen (Ommatiden) zusammengesetzt und erlauben das Bild- und Farbsehen. Im Gegensatz zum Menschen können rote Farben nicht erkannt werden, jedoch das für den Menschen unsichtbare ultraviolette Licht. Am Scheitel liegen zusätzlich noch drei Punktaugen (Ocellen), die Aktivitäten tagsüber unterstützen. An der Stirn befinden sich ein Paar Fühler, die aus einem langen Grundglied und einer in mehrere Einzelglieder aufgeteilten Fühlergeisel bestehen. Ihre Aufgabe besteht im Geruchs- und Tastsinn. Unter dem Kopf sind die Mundwerkzeuge gelegen. Diese bestehen aus den paarig angelegten Ober- und Unterkiefern, sowie den Lippen.

Durch diese Mundwerkzeuge sind Kaubewegungen, Lecken und Saugen möglich. Letzteres erfolgt bei vielen Arten mittels Saugrohr, welches durch ein Aneinanderlegen der Mundwerkzeuge gebildet wird (2).

Thorax

Dieser Körperteil ist ursprünglich aus drei Segmenten aufgebaut. Durch eine Einschnürung im Bereich des ersten und zweiten Hinterleibssegments, auch Wespentaille genannt, wurde bei vielen Arten das erste Abdominalsegment funktionell ein Teil des Thorax. Als Bewegungsorgane dienen ein Paar Vorder- und Hinterflügel, die durch Häckchen zu einer gemeinsamen Tragfläche verbunden sind, sowie drei Paar Beine. Letztere sind in die Abschnitte Hüfte, Schenkelring, Schenkel, Schiene und Fuß unterteilt. Einen wichtigen Beitrag zur Artbestimmung stellen die Rückenplatten der einzelnen Thoraxsegmente und die Flügelstruktur dar. (2)

Hinterleib

Dieser Körperteil besteht aus zehn Segmenten, aufgebaut aus einer dorsalen und ventralen Schuppe, und ist durch die oben beschriebene Einschnürung im Bereich des ersten und zweiten Segments sehr beweglich mit dem Thorax verbunden. Üblicherweise wird der hinter der Wespentaille gelegene Abschnitt, auch als Restabdomen bezeichnet, als das eigentliche Abdomen angesehen. Im Inneren dieses Körperteils befindet sich, neben inneren Organen, eine Giftdrüse. Diese bildet mit dem Wehrstachel zusammen den Stachelapparat (2). In der sauren Drüse wird das Gift gebildet und anschließend in der Giftblase gespeichert. Der Wehrstachel besteht aus zwei Stechborsten, die mit Widerhaken besetzt sind, und kann aktiv vor und zurück bewegt werden. Der Aufbau des Wehrstachels unterscheidet sich hinsichtlich der Widerhaken bei Bienen und Wespen. Bedingt durch diesen Unterschied können Bienen, im Gegensatz zu Wespen, den Stachel bei erfolgtem Stich in die menschliche Haut nicht wieder entfernen und sterben meist als Folge des gleichzeitigen Verlusts des Giftapparats. (7)

1.3.2 Taxonomie

Bienen (Apidae), Wespen (Vespidae) und Ameisen (Formicidae) bilden gemeinsam die Insektenordnung der Hautflügler (Hymenoptera). Von besonderer

Bedeutung hinsichtlich der Insektengiftallergie ist die mit über 1000 Arten sehr große Unterordnung der Aceluaten, die einen Giftstachel besitzt. (8)

Die Familie der *Apidae* bestehen aus den Gattungen Apis (eigentliche Bienen) und Bombus (Hummeln). (2)

Die *Vespidae* bestehen aus den Unterfamilien Vespinae und Polistinae, die sich durch die Verbindung zwischen Thorax und Abdomen unterscheiden. Zur Unterfamilie der Vespinae zählt man die Vespula, Dolichovespula und Vespa.

Die Familie der *Formicidae* hat mit Vertretern wie der Feuerameise vor allem in Amerika Bedeutung. (8)

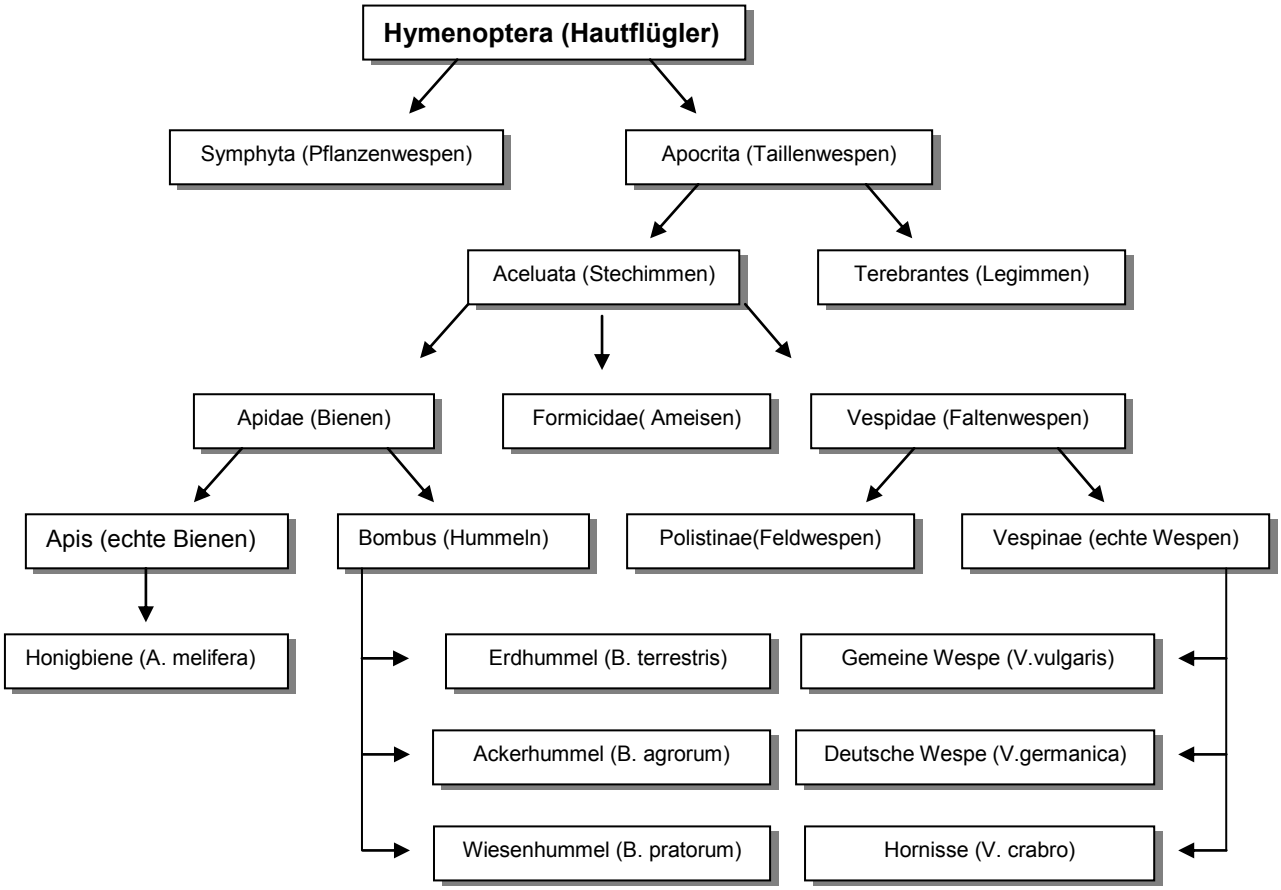


Abbildung 1 - Taxonomie der Hymenopteren (2)

1.3.3 Hymenopteren

1.3.3.1 Bienen

Abbildung 2 - Apis mellifera (9)

Wichtigster Vertreter der echten Bienen (Apidae) ist die staatenbildende Honigbiene (Apis mellifera, Abbildung 2). Gekennzeichnet ist sie durch ihre braune Färbung, wobei die Hinterleibssegmente bei manchen Rassen gelb bis rötlich sein können. Auffallend ist auch die gelbbraune Behaarung des Thorax. Von Arbeiterin bis Königin wird eine Körperlänge von 11 mm bis 18 mm erreicht.

Auf Grund der Domestizierung durch den Menschen ist sie heute in allen Lebensräumen anzutreffen. Schon seit dem Altertum hat sich der Mensch dieses Insekt zur Honigproduktion nutzbar gemacht. Das von der Honigbiene produzierte Wachs wird von Arbeiterinnen zu regelmäßigen sechseckigen Brutzellen, den Waben, zusammengefügt. Als Nahrungsgrundlage dienen Blütenpollen und Nektar. Durch das Bestäuben beim Sammeln der Nahrung spielt sie außerdem eine große Rolle für die Weiterverbreitung von Blütenpflanzen. (2)
Die Flugzeit erstreckt sich von März bis Oktober, wobei die Kolonie auch die Winterzeit überlebt. Dadurch treten beim Menschen sogar vereinzelt Stichereignisse an warmen Wintertagen auf. Grundsätzlich sind Honigbienen nicht aggressiv und stechen meist nur im Rahmen des Abwehrverhaltens zum Schutz der eigenen Kolonie. (7)

1.3.3.2 Wespen

Die wichtigsten Vertreter hinsichtlich der Insektengiftallergie sind Arten aus der Unterfamilie der Vespidae (Faltenwespen). Kennzeichnend ist die Eigenschaft, die Verbindung zwischen Vorder- und Hinterflügel in Ruhe nicht zu lösen, sodass die Vorderflügel nur einmal in Längsrichtung gefaltet sind. Farblich ist außerdem die schwarz-gelbe Körperzeichnung typisch. Aufgrund der Lebensweise, Aggressivität und Zahl der Einzeltiere pro Nest sind die Arten der Gattung Vespula für den Menschen von größter Bedeutung. (2)

Gattung Vespula: In Mitteleuropa sind die wichtigsten Vertreter die gemeine Wespe (Vespula vulgaris, Abbildung 3) und die deutsche Wespe (Vespula germanica). Lebensraum dieser beiden Tiere ist vor allem das offene und trocken bis mäßig feuchte Gelände. Ihre Nester befinden sich meist in unmittelbarer Nähe zum Menschen und liegen unterirdisch, aber auch in Dachstühlen und Rollladenkästen. Ein aggressives Verhalten wird meist nur bei Störungen in Nestnähe beobachtet, jedoch kommt es bei der Nahrungssuche im Sommer häufig zum Aufeinandertreffen mit dem Menschen. Im Winter sterben bis auf die Königin alle Individuen des Wespenvolkes, daher werden die größten Populationen erst wieder im Sommer und Herbst beobachtet. Dies ist auch der Zeitraum, in dem sich die meisten Stichereignisse ereignen. (7)

Abbildung 3 - Vespula vulgaris (10)

Gattung Vespa: Wichtigster Vertreter ist die auch bei uns heimische Vespa crabro (Hornisse). Mit einer Körperlänge von 25-35 mm ist sie die größte europäische Vertreterin der Aceluaten. Kennzeichnend ist auch die ausgedehnte rote Färbung an Kopf, Thorax und Hinterleib. Der Lebensraum befindet sich vorwiegend in lichten Wäldern, aber auch im Siedlungsgebiet. Das Wissen um diese Art ist mit vielen Vorurteilen behaftet. So ist ein Hornissenstich im Vergleich zum Bienen-oder Wespenstich nicht gefährlicher, auch ist sie weniger aggressiv als die beiden anderen Arten. Gefahr für den Menschen droht vor allem in Nestnähe, da sie sich bei Störungen vehement zur Wehr setzen können. (2), (7)

1.3.3.3 Ameisen

Von Bedeutung für den Menschen sind vor allem die stacheltragenden Ameisen. Wichtigste Vertreter sind die in den USA und Mittelamerika vorkommenden Feuer- und Ernteameisen. In Mitteleuropa heimische Arten besitzen keinen Stachel und verteidigen sich durch Bisse. Die Gefahr der anaphylaktischen Reaktion besteht nur durch das Gift der Feuerameise. (7)

1.3.4 Insektengifte

Für das Auftreten von allergischen und lokalen Reaktionen sind die im Gift der Hymenopteren befindlichen Substanzen verantwortlich, welche während des Stichvorgangs in die Haut des menschlichen Körpers gelangen. Durch Blutgefäße, im Gift enthaltene Enzyme und Immunzellen erfolgt anschließend die Weiterverteilung im menschlichen Organismus. Besonderes Interesse gilt der genauen Zusammensetzung der Gifte, um eine korrekte Diagnose sowie zielgerichtete Therapie zu ermöglichen. Am besten untersucht ist die Zusammensetzung des Bienengifts, da es am einfachsten in größeren Mengen zu gewinnen ist. Charakteristisch im Aufbau aller Hymenopterengifte sind das gemeinsame Vorkommen von biogenen Aminen, basischen Peptiden und Proteinen. Letztere liegen meist in Form von Enzymen vor. Zytotoxische und neurotoxische Effekte werden meist durch Peptide und Phospholipasen hervorgerufen. (7), (11)

Die Struktur und Sequenz vieler Allergene des Hymenopterengifts wurde bereits erforscht, wodurch die rekombinante Herstellung ermöglicht wurde. Die meisten von ihnen stellen Glykoproteine in einer Größe von 10-50 kDa dar. (12)

Die pro Stichreaktion abgegebene Giftmenge variiert stark zwischen den unterschiedlichen Arten. Obwohl der Giftsack bei Honigbienen bis zu 300 µg Giftmenge enthalten kann, wird beim Stich im Durchschnitt zwischen 50 und 140 µg Gift abgegeben (13), (14). Wespen hingegen geben mit 1,7 bis 3,1 µg eine weit geringere Giftmenge ab. Dabei ist allerdings die Fähigkeit des wiederholten Stichs zu bedenken (13).

1.3.4.1 Bienengift

Im Bienengift sind biogene Amine, Peptide und Enzyme enthalten. Einige Substanzen wirken als Allergene, die allergische Reaktionen unterschiedlicher Ausprägung hervorrufen können. Ein wichtiger Vertreter der biogenen Amine ist das Histamin mit seiner vasodilatatorischen und permeabilitätssteigernden Wirkung (7). Zu den Peptiden zählt das Melittin, das als Hauptbestandteil des Bienengifts über 50% der Trockensubstanz ausmacht. Dieses kationische und hämolytisch wirksame Peptid stellt auch die hauptsächliche toxische Komponente dar (15). Die bei der Schädigung der Zellmembran hervorgerufene erhöhte Durchlässigkeit für gewisse Ionen, wie zum Beispiel Kalium, führt zur Zytolyse (7). Ein weiteres basisches Peptid stellt das Apamin dar, dessen Struktur 1967 von

Haux et al. aufgeklärt wurde, und rund 2% des Trockengewichtes vom Bienengift ausmacht (16). Mit einem Trockengewichtanteil von 12-15% des Bienengifts gilt als wichtiger Vertreter der Enzyme die Phospholipase A2. Dieses schwach basische Glykoprotein spaltet aus Phospholipiden die Fettsäure von Glycerin ab (7). Die durch diesen Vorgang zurückbleibenden Spaltprodukte haben ähnlich dem Melittin eine zytolytische Wirkung. Ein weiteres Allergen, gegen das viele Patienten sensibilisiert sind, ist die Hyaluronidase (17). Eine Übersicht der im Bienengift enthaltenen Allergene bietet Tabelle 1 (12) .

1.3.4.2 Wespengift

Aufgrund der schwierigeren Gewinnung ist die genaue Zusammensetzung des Wespengifts noch nicht so gut erforscht wie die des Bienengifts. Die Gifte der verschiedenen Arten unterscheiden sich jedoch nicht stark (7). Nach Karlsson ist der Histaminanteil des Wespengifts mit bis zu 6% deutlich höher als derjenige im Bienengift (18) .

Die wichtigsten Allergene sind Phospholipase A_2 und Antigen 5.

Species	Allergen	Biochemical Name	MW (KD)
Apis mellifera	Api m 1	Phospholipase A2	16
	Api m 2	Hyaluronidase	39
	Api m 3	Acid phosphatase	43
	Api m 4	Melittin	3
	Api m 5	Dipeptidylpeptidase IV	100
	Api m 6		8
	Api m 7	CUB serine protease	39
	Api m 8	Carboxylesterase	70
	Api m 7	CUB serine protease	39
	Api m 8	Carboxylesterase	70
	Api m 9	Serine carboxypeptidase	60
	Api m 10	Icarapin variant 2, Carbohydrate-rich protein	50-55
	Api m 11	Major royal jelly protein	50
	Api m 12	Vitellogenin	200
Vespula vulgaris	Ves v 1	Phospholipase A1B	34
	Ves v 2	Hyaluronidase	38

	Ves v 3	Dipeptidylpeptidase IV	100
	Ves v 5	Antigen 5	23
	Ves v 6	Vitellogenin	200

Tabelle 1 - Allergene im Bienen-und Wespengift (12)

1.3.4.3 Kreuzreaktivität

Obwohl sich die Zusammensetzung des Bienen- und Wespengifts unterscheidet, zeigen viele Patienten eine gleichzeitige immunologische Reaktivität auf beide Gifte. Dies kann durch eine unabhängige Doppelsensibilisierung gegenüber Bienen- und Wespengift oder durch eine Kreuzreaktivität spezifischer IgE-Antikörper gegenüber bestimmten Epitopen von ähnlichen Allergenen (19) bedingt sein. Diese umfassen vornehmlich Kohlenhydrat-Epitope („cross-reactive carbohydrate determinants“, CCDs) von Allergenen wie beispielsweise der Hyaluronidase, die in beiden Giften zu finden sind (20). Durch diese Kreuzreaktivität von IgE-Antikörpern wird vor allem die Diagnostik erschwert, da sowohl Hauttests als auch in-vitro-Tests oft doppelt positive Ergebnisse liefern.
Innerhalb der *Apidae*-Familie zeigt die Struktur des Hauptallergens Phospholipase A_2 eine hohe Ähnlichkeit (21). Eine sehr starke Kreuzreaktivität besteht auch innerhalb der *Vespidae*-Familie. Nach Hoffman (22) besteht zwischen den Allergenen einiger *Vespula*-Gattungen eine Übereinstimmung von bis zu 95% und dementsprechend lässt sich hier auch häufig eine Kreuzreaktivität beobachten. Auch zwischen dem Enzym Hyaluronidase von Bienen- und Wespengift zeigt sich eine Sequenzidentität von etwa 50% (23).

1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Grundlagen der allergischen Reaktion

Das Reaktionsbild nach erfolgtem Bienen- oder Wespenstich kann sehr unterschiedlich sein. Bei Personen, bei denen keine allergische Reaktion im Sinne einer Soforttypreaktion (Typ I nach Coombs und Gell) auftritt, kommt es meist nur zur Bildung einer Quaddel sowie Auftreten einer schmerzhaften Rötung an der Einstichstelle. Bei allergischer Reaktionslage kann es jedoch zu systemischen Symptomen kommen, die vom Auftreten einer Urtikaria oder Flushsymptomatik bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Herz-Kreislauf-Versagen reichen können.

Auch die Kumulation von toxischen Substanzen bei multiplen Stichereignissen kann direkt zu systemischen Reaktionen führen.

1.4.1 Die allergische Reaktion

Allergische Reaktionen sind überschießende Abwehrreaktionen des Immunsystems gegenüber Allergenen und werden nach wie vor anhand der Einteilung von Coombs und Gell nach ihren pathophysiologischen Mechanismen in vier Typen unterteilt (Tabelle 2). (24)

Die *Typ-I-Reaktion*, deren Mechanismen auch die allergische Reaktion bei der Insektengiftallergie charakterisieren, wird durch IgE-Antikörper vermittelt. Diese sind durch ihren Fc-Anteil an entsprechende Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden. Bei Allergenkontakt kommt es zu einer Quervernetzung benachbarter IgE-Moleküle, was in weiterer Folge zur Degranulation und Freisetzung von Mediatorsubstanzen wie Histamin, Leukotrienen und Prostaglandinen führt. Alleergische Reaktionen (Tabelle 3) treten typischerweise innerhalb kürzester Zeit auf. (24), (7)

Nach Erstkontakt des Immunsystems mit dem fremden Allergen erfolgt die Sensibilisierungsphase (Abbildung 4). Dabei erkennen B-Lymphzyten unter Beteiligung anderer Immunzellen das fremde Allergen und es erfolgt die Differenzierung zu Plasmazellen, die in der Lage sind, allergenspezifische IgE-Antikörper zu produzieren. Diese spezifischen Antikörper lagern sich in Blut und Gewebe mit ihrem Fc-Anteil vornehmlich an Mastzellen und basophilen Granulozyten an. Ein erneuter Allergenkontakt führt zur Auslösung der vorher beschriebenen Kaskade mit Freisetzung von Mediatorsubstanzen aus den Mastzellen und basophilen Granulozyten (Abbildung 4). (24)

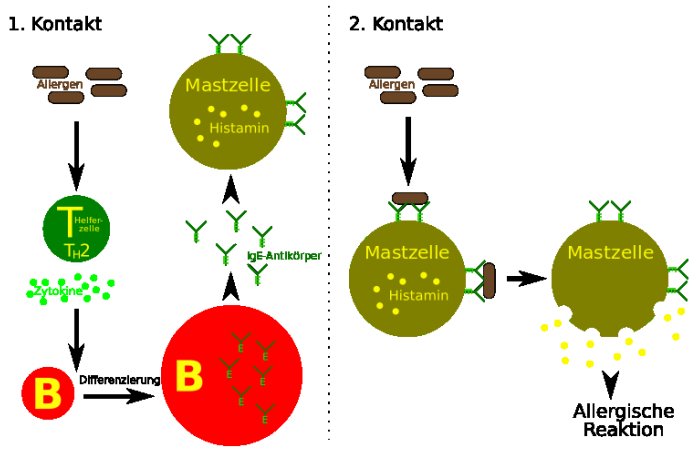


Abbildung 4 - Sensibilisierungs-und Effektorphase (25)

Die übrigen Typen von Hypersensivitätsreaktionen spielen bei der Pathogenese der Insektengiftallergie keine Rolle. Bei der *Typ-II-Reaktion* werden IgM- oder IgG-Antikörper gegen körperzellgebundene Antigene gebildet. Durch den Prozess der „Opsonisierung“ werden diese körpereigenen Zellen für das Immunsystem markiert und dienen schließlich als Angriffsziel für Makrophagen, NK-Zellen und das Komplementsystem. Bei der *Typ-III-Reaktion* werden vom Immunsystem Antikörper gegen lösliche Antigene gebildet. Bei der Bindung von Antikörpern an die löslichen Antigene kann es zur Bildung von zirkulierenden Immunkomplexen kommen. Werden diese in Kapillaren abgelagert kommt es unter Aktivierung des Komplementsystems zu Entzündungsreaktionen. Die *Typ-IV-Reaktion* ist gekennzeichnet durch Aktivierung spezifischer T-Zellen, die sich ebenfalls gegen körpereigene Zellen richten können. (26)

Typ	Mechanismus	Beispiele klinischer Manifestation
I	Mediatorfreisetzung IgE-tragender Mastzellen nach Antigenbindung	Allergische Rhinitis, Urtikaria, Pruritus, Anaphylaxie
II	Komplementaktivierung durch zellgebundene Antikörper	Agranulozytose, Thrombopenische Purpura, Hämolytische Anämie
III	Immunkomplexe aktivieren Komplementsystem	Vasculitis allergica, Serumkrankheit, Allerg. Alveolitis
IV	Zytokinfreisetzung durch sensibilisierte T-Lymphozyten nach Antigenkontakt	Allerg. Kontaktekzem, Arzneimittelexanthem

Tabelle 2 - Haupttypen und Beispiele pathogener Immunreaktionen (24)

1.4.2 Die lokale Reaktion

Die Symptome nach einem Stichereignis beschränken sich bei nicht IgE-vermitteltem Geschehen durch die im Bienen-und Wespengift enthaltenen toxisch wirkenden Substanzen auf eine schmerzhafte Schwellung und Rötung an der Einstichstelle. Die Veränderungen im betroffenen Gebiet haben gewöhnlich einen Durchmesser von weniger als 10 cm und klingen bereits nach 24 Stunden wieder vollständig ab.

Die gesteigerte Lokalreaktion („large local reaction“) ist definiert als eine erythematöse Schwellung, die im Durchmesser mehr als 10 cm misst und länger

als 24 Stunden persistiert. Sie kann von unspezifischen Symptomen einer Entzündung wie allgemeinem Krankheitsgefühl, Frösteln oder Kopfschmerzen begleitet sein. Der pathophysiologische Ablauf ist noch ungeklärt. Diskutiert werden von IgE-Antikörpern mediierte sowie Zell-mediierte Prozesse. (27)

1.4.3 Die systemische Reaktion

Systemische Stichreaktionen sind dadurch charakterisiert, dass die Symptome in keinem örtlichen Zusammenhang zur Einstichstelle stehen. Die auftretenden Symptome sind vielfältig und können mehrere Organsysteme betreffen. Der Schweregrad wird nach Müller (Tabelle 3) und Ring und Meßmer (Tabelle 4) eingeteilt.

Grad I	Generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Angst, Malaise
Grad II	Jedes Symptom von Grad I plus 2 oder mehrere der folgenden: Angioödem, Druckgefühl in der Brust, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindelgefühl, Bauchkolik
Grad III	Jedes Symptom von Grad I oder II plus 2 oder mehrere der folgenden: Dyspnoe, Stridor, Dysphagie, Dysarthrie, Heiserkeit, Schwächegefühl, Verwirrtheit, Todesangst
Grad IV	Jedes Symptom von Grad I-III plus 2 oder mehrere der folgenden: Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstseinsverlust, Urin-/Stuhlinkontinenz, Zyanose

Tabelle 3 - Einteilung systemischer Reaktionen nach H. L. Müller (28)

Grad	Haut	GI-Trakt	Atemwege	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz, Urtikaria, Flush			
II	Juckreiz, Urtikaria, Flush	Nausea	Dyspnoe	Tachykardie (Zunahme >20/min) Hypotension (Abnahme >20mmHg syst.)
III	Juckreiz, Urtikaria, Flush	Erbrechen, Stuhlinkontinenz	Bronchospasmus, Zyanose	Schock
IV	Juckreiz, Urtikaria, Flush	Erbrechen, Defäkation	Atemstillstand	Herz-Kreislauf-Stillstand

Tabelle 4 - Einteilung systemischer Reaktionen nach J. Ring und Messmer (29)

1.4.3.1 Anaphylaxie

Dies ist die bedeutendste Form der Hypersensitivität gegenüber Hymenopterenstichen. Die pathologische Überreaktion des Immunsystems gegenüber fremden Allergenen wird hierbei durch IgE-Antikörper vermittelt. Die Symptome reichen von Hautreaktionen über gastrointestinale und kardiovaskuläre Beschwerden bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Herzkreislauf- und Atemstillstand (Tabellen 3 und 4). Die Symptome treten meist innerhalb von Minuten bis eine Stunde nach dem Stichereignis auf (7), in seltenen Fällen auch nach mehreren Stunden (30). Gewöhnlich bessern sich die Beschwerden innerhalb einiger Stunden ohne weitere Komplikationen. Bleibende Schäden betreffen vor allem Gehirn oder Herz. Die Hauptursache für letale Ausgänge sind Bronchialobstruktion, Herzkreislaufversagen und disseminierte intravasale Gerinnung sowie eine Adrenalinüberdosierung im Rahmen der Notfalltherapie (31).

1.4.3.2 Intoxikation

Wie im Kapitel 1.3.4.“Insektengifte“ beschrieben, haben einige Substanzen im Insektengift toxische Eigenschaften. Die toxischen Effekte auf den Organismus sind abhängig von der Zusammensetzung des Giftes, sowie der abgegebenen Giftmenge. Folgeschäden wie Rhabdomyolyse, zerebrale Störungen, Leber- und Nierenschäden treten jedoch nur bei einer sehr großen Anzahl von Stichen, meist

mehreren hundert bis tausend, auf (7). Bei Kindern kann schon eine geringere Anzahl von Stichen schwere Folgenschäden nach sich ziehen (32).

1.4.4 Ungewöhnliche Stichreaktion

Sogenannte „ungewöhnliche“ Reaktionen nach Stichereignissen sind sehr selten und ihre Pathogenese ist noch ungeklärt. Beschrieben werden neurologische, renale und kardiologische Erkrankungen sowie Serumkrankheit, Vaskulitis, thrombozytopenische Purpura und Dermatitis.

1.4.5 Risikofaktoren

Bezüglich der Risikofaktoren muss grundsätzlich zwischen zwei Gruppen unterschieden werden. Einerseits gibt es Umstände, die das Risiko für ein Stichereignis erhöhen. Andererseits erhöhen gewisse Faktoren das Risiko einer systemischen Reaktion. Eine Übersicht bietet Tabelle 5. (33)

Das Risiko einer systemischen Reaktion steigt mit dem Alter. Während bei Kindern etwa 60% der Reaktionen milde verlaufen, ist der Anteil der schweren Reaktionen bei älteren Patienten weit höher, wo respiratorische und kardiovaskuläre Symptome in etwa 70% auftreten (34), (35). Studien zeigten, dass bei einem vorhergegangenen Stichereignis mit schweren systemischen Reaktionen das Risiko für eine weitere schwere systemische Reaktionen beim nächsten Stichereignis steigt (36), (37). Auch Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten zeigen ein höheres Risiko für schwere systemische Reaktionen (38). Mastzellerkrankungen und ein erhöhter Serumtryptasespiegel spielen neueren Erkenntnissen zufolge auch eine Rolle (39).

Erhöhtes Expositionsrisiko	Risikofaktoren für schwere systemische Reaktionen
» Klima	» Alter
» Gebiet	» Geschlecht (Männer)
» Temperatur	» Vorerkrankungen (Herz-Kreislauf)
» Beruf (Imker, Bauern,etc.)	» Medikation (ACE-Hemmer)
» Hobbies (z.B. Gärtnerei)	» Anzahl der Stiche
» Outdoor-Aktivitäten	» Mastozytose, erhöhte Serum-Tryptase
	» Hochgradige vorangegangene systemische Reaktion

Tabelle 5 - Risikofaktoren (33)

1.4.6 Todesfälle nach Insektenstichen

Die Letalität von systemischen Reaktionen ist niedrig und reicht von 0,03 bis 0,48 Todesfällen pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr (7). Die tatsächliche Zahl dürfte neueren Studien zufolge jedoch höher sein (40). Des Weiteren ergaben Untersuchungen an Verstorbenen, dass bis zu 85% zuvor keine anaphylaktischen Reaktionen zeigten (41).

1.5 Diagnostik

Bei Vorliegen einer Hymenopterengiftallergie mit systemischen anaphylaktischen Reaktionen ist ein dauerhafter Schutz vor weiteren Soforttypreaktionen nur mittels Durchführung einer spezifischen Immuntherapie (SIT) zu gewährleisten. Da der Erfolg dieser zielgerichteten Therapie eine genaue Diagnostik erfordert, stellen diagnostische Untersuchungen die Grundlage für alle weiteren Schritte dar. An erster Stelle steht die Anamnese. Weitere Untersuchungen und Tests sollten nur dann durchgeführt werden, wenn eine systemische Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einem Stichereignis steht, da die Sensibilisierungsrate gegenüber Hymenopterengifte je nach Gesamt-IgE bis zu 66% in der Allgemeinbevölkerung beträgt (42). Damit sollen eine Vielzahl klinisch nicht relevanter „positiver“ Testbefunde verhindert werden.

Die *Ziele der Diagnostik* umfassen:

- Klassifikation der aufgetretenen Reaktion
- Nachweis des Pathomechanismus
- Identifizierung des verantwortlichen Insekts

1.5.1 Anamnese

Bei der Anamnese wird der Patient nach seinen Symptomen, dem Ablauf der Reaktion, der Anzahl der Stiche, Hinweisen auf die Art des Insekts, dem zeitlichem Intervall zwischen Stich und Einsetzen der Symptome und dem Vorliegen von Risikofaktoren für das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen befragt. (7)

Auf der Grundlage von anamnestischen Angaben gestaltet sich die genaue Identifikation des auslösenden Insekts in der Praxis als schwierig. Hinweise geben unter anderem die Jahreszeit, ob ein Stachel entfernt werden musste, der Ort an dem der Stich erfolgte und die Beschreibung des Insekts. (7)

Bei der Unterscheidung zwischen allergischen und nicht-allergischen Reaktionen helfen die Angabe über die Reaktionszeit nach erfolgtem Stich (bei allergischem Geschehen Minuten bis Stunden), das Auftreten von Anaphylaxie-typischen Symptomen (Urtikaria, Flush, Angioödem) und die Beschreibung der örtlichen Reaktion. (33)

Ein weiterer wichtiger Punkt ist das Erfassen des Re-Expositionsrisikos sowie Faktoren, die zu schweren anaphylaktischen Reaktionen disponieren (siehe Tabelle 5).

Auch die Frage nach dem Vorliegen einer Mastozytose sollte gestellt werden, da diese das Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen deutlich erhöht. Daher sollte auch die Haut des Patienten nach Zeichen einer kutanen Manifestation inspiziert werden. (33)

1.5.2 Hauttests

Hauttests dienen dem Nachweis von spezifischem IgE, das auf Mastzellen in der Dermis gebunden ist. Als Testprinzip gilt die Präsentation des Allergens, in diesem Fall Hymenopterengift, an die IgE-tragenden Mastzellen. Werden diese aktiviert kommt es zu den in Kapitel 1.4.1 beschriebenen Abläufen der allergischen Soforttypreaktion. Die Indikation zur Durchführung eines solchen Tests liegt vor, falls in der Anamnese der Verdacht einer allergischen Soforttypreaktion als Ursache der Symptome besteht. Getestet wird mit kommerziell erhältlichen, standardisierten Giftzubereitungen. Da es sich um dermale Provokationstests mit Allergenexposition handelt, können prinzipiell auch systemische Reaktionen auftreten (43). Zur Minimierung dieses Risikos wird ein Protokoll mit Endpunkttitration verwendet. Das bedeutet, sowohl die Prick- als auch Intrakutantestung erfolgt mit ansteigenden Giftkonzentrationen. Der Testzeitpunkt sollte zumindest zwei Wochen nach einer Stichreaktion erfolgen. Damit soll ein falsch negatives Ergebnis während der Refraktärphase, in der eine Erschöpfung der Mastzellen vorliegt, verhindert werden (7). Da die Sensitivität des Pricktests geringer als jene des Intrakutantests ist, sollte bei Patienten mit negativem Pricktest ein Intrakutantest durchgeführt werden(44).

1.5.2.1 Pricktest

Dieser Test dient dem Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Insektengiften. Ein Tropfen der Testlösung wird mittels Pipette auf die Haut aufgebracht.

Anschließend wird die Haut an dieser Stelle mit einer Lanzette leicht angestochen um das Allergen in die Dermis einzubringen. Die Ablesung der Testreaktion erfolgt nach 20 Minuten und wird mit zwei Kontrollen, Histamin als Positivkontrolle sowie NaCl 0,9% als Negativkontrolle, verglichen. Testort ist beim Pricktest die Vorderseite der Unterarme. Der Test verläuft mit ansteigenden Konzentrationen, wobei man üblicherweise bei 1,0 µg/ml beginnt und dann schrittweise auf 10 µg/ml und 100 µg/ml steigert. Als positive Testreaktion gilt ein Quaddeldurchmesser ab 3mm. Sollte sich im Pricktest keine Reaktion zeigen, wird ein Intrakutantest durchgeführt. (24)

1.5.2.2 Intrakutantest

Dieser Test dient ebenfalls dem Nachweis einer allergischen Soforttypreaktion. Hierbei wird die Testlösung jedoch mit einer dünnen Nadel streng intrakutan injiziert. Die Ablesung erfolgt ebenso wie beim Pricktest nach 20 Minuten. Bei zuvor durchgefühtem Pricktest wählt man beim Intrakutantest eine Konzentration der Testlösung von 1,0 µg/ml. Bei einer alleinigen Hauttestung mit dem Intrakutantest sind Konzentrationen von 0,001/0,01/0,1/1,0 µg/ml zu wählen. Als positive Testreaktion gilt ein Quaddeldurchmesser ab 5 mm. (24) Kürzlich wurde gezeigt, dass alle Konzentrationen im Intrakutantest gleichzeitig ohne Sicherheitsrisiko getestet werden können (45).

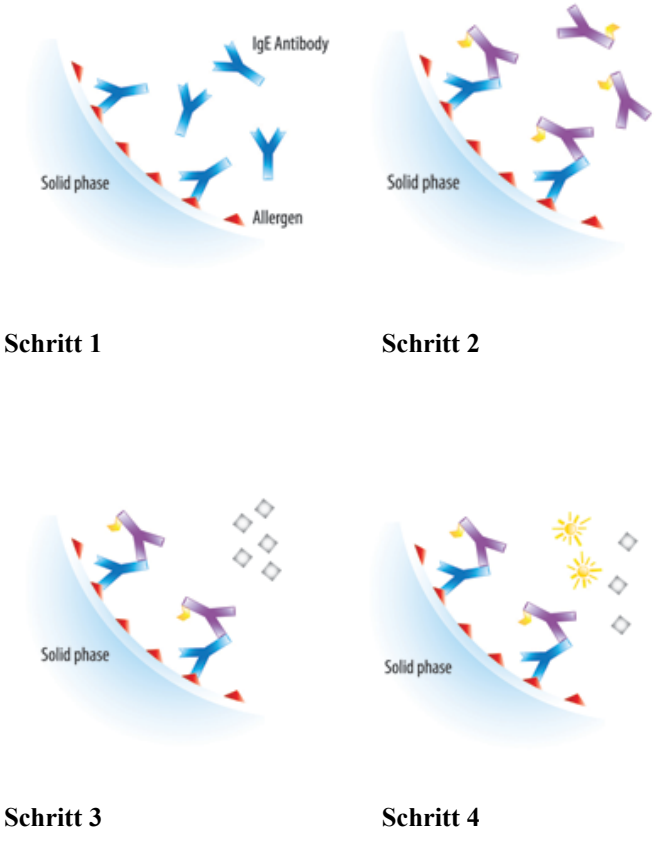
1.5.3 In-vitro-Testverfahren

Zur Basisdiagnostik bei der Abklärung einer Insektengiftallergie gehört auch die Bestimmung spezifischer Serummarker. Zentrale Bedeutung haben hierbei der Nachweis und die quantitative Bestimmung von insektengiftspezifischen IgE-Antikörpern im Serum des Patienten. Hierzu stehen mehrere Testverfahren zur Auswahl, wobei in der Praxis derjenige mit der höchsten Sensitivität zu wählen ist. Allergen-spezifische IgG-Antikörper spielen in der Allergiediagnostik keine Rolle, da ein Anstieg nur eine Allergenexposition des Organismus anzeigt, jedoch keine Aussagekraft hinsichtlich eines allergischen Reaktionstypus besitzt (7). Dazu passend korreliert bei Imkern der IgG-Spiegel mit der jährlichen Stichanzahl (46). Die Bestimmung der basalen Serumtryptase-Konzentration sollte bei allen erwachsenen Patienten sowie bei Kindern mit schweren Reaktionen erfolgen (33). Als pathologisch gelten Werte über der 95. Perzentile (11,4 µg/L) (47). Seltenere Zusatzuntersuchungen wie der Leukotrienfreisetzungstest, der

Histaminfreisetzungstest oder der Basophilen-Aktivierungstest kommen zum Einsatz, wenn eine systemische Reaktion vorliegt, aber eine Sensibilisierung weder im Hauttest noch durch die Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern nachgewiesen werden kann. Deren Durchführung bleibt allerdings spezialisierten allergologischen Zentren vorbehalten und gehört nicht zur Standarddiagnostik.

1.5.3.1 Nachweis spezifischer IgE-Antikörper

Zum Beispiel mittels ImmunoCAP® von Thermo-Fisher werden die spezifischen IgE-Antikörper gegen Hymenopterengift im Patientenserum bestimmt. Der Test beruht auf dem Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern mittels ELISA. Unmittelbar nach einem Stichereignis kann der IgE-Spiegel erniedrigt oder sogar unter der Nachweisgrenze liegen. Dieser anfänglich niedrige Spiegel erhöht sich typischerweise in der ersten Phase nach dem Stichereignis. Dieser nachfolgende Anstieg wird durch einen Booster-Effekt nach Allergenkontakt erklärt (48). Daher sollte der Test erst einige Tage bis Wochen nach dem Stichereignis erfolgen. Ein doppelt positiver Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegenüber Bienen- und Wespengift kann durch eine echte Doppelsensibilisierung, durch eine Kreuzreaktivität zwischen den Antikörpern und Epitopen von Allergenen oder durch klinisch irrelevante kreuzreagierende Kohlenhydrat-Antikörper bedingt sein (19),(49). Eine schematische Darstellung zum Funktionsprinzip des Immunoassays zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper zeigt Abbildung 5.



Schritt 1 **Schritt 2**

Schritt 3 **Schritt 4**

Abbildung 5 - Funktionsprizip des Immunoassays zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper (50)

Schritt 1:
Relevante Allergene werden durch eine kovalente Bindung an die feste Phase (meist Mikrotiterplatte) gebunden. Nach Zugabe des Patientenserums reagieren die darin enthaltenen Antikörper mit dem Allergen. (50)
Schritt 2:
Nachdem nicht-spezifische Antikörper herausgewaschen wurden, setzt man dem Gemisch einen zweiten Antikörper, an dessen Ende sich ein Rezeptorenzym befindet, zur Detektion des spezifischen IgE-Antikörpers aus dem Patientenserum hinzu. Diese beiden Antikörper bilden nun einen Komplex. (50)
Schritt 3:
Nach einer Inkubationsperiode werden enzymgebundene Antikörper, die nicht an die spezifischen IgE-Antikörper gebunden haben, weggewaschen. Anschließend setzt man dem Gemisch ein chromogenes Substrat bei. (50)
Schritt 4:
Das zugegebene Substrat wird durch das am Detektionsantikörper befindliche Enzym zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt. Durch Fluoreszenz kann dieses Reaktionsprodukt nun quantitativ bestimmt werden. Auf diese Weise kann man indirekt die enthaltene Menge an allergengebundenen spezifischen IgE-Antikörpern bestimmen. (50)

1.5.3.2 Basophilen-Aktivierungstest

Bei diesem zellulären Test werden basophile Granulozyten im Reagenzglas mit Allergenen stimuliert. Als Testprinzip gilt die flowzytometrische Aktivitätsprüfung

basophiler Granulozyten. Nach Stimulation dieser Zellen mit Bienen- oder Wespengift erfolgt die Bestimmung des Aktivierungsgrades über den Nachweis der Expression des Oberflächenmarkers CD63. (51)

Dieser Test ist hilfreich bei:

- Eindeutiger Anamnese, aber negativem Hauttest und negativer IgE-Bestimmung (52)
- Bestimmung des relevanten Gifts bei doppelt positiven Reaktionen in der IgE-Bestimmung und im Hauttest (49)

1.5.4 Stichprovokation

Provokationstests dienen in der Diagnostik dazu, die Reaktivität des Immunsystems auf ein bestimmtes Allergen zu beurteilen. Bei Insektengiftallergie wird die Stichprovokation mit einer lebenden Biene oder Wespe durchgeführt. Dabei gibt man das Insekt in eine nach unten offene Spritze und drückt den Stempel so lange nach vorne, bis es in Bedrängnis gerät und sticht.

Die Indikation eines solchen Tests besteht vor allem in der Identifizierung unzureichend geschützter Personen unter spezifischer Immuntherapie. Bei nicht desensibilisierten Patienten sollte keine Stichprovokation vorgenommen werden, da einerseits die Gefahr einer systemischen anaphylaktischen Reaktion gegeben ist und andererseits die Aussagekraft eines negativen Resultats in Bezug auf einen nachfolgenden Feldstich eingeschränkt ist (53). Franken et al. konnten in einer Studie zeigen, dass ein Viertel aller Patienten, die auf eine erste Provokation keine Reaktion zeigten, bei der zweiten Provokation doch wieder anaphylaktische Reaktionen entwickelten (54). Zusammenfassend kann daher keine Empfehlung zur Durchführung im Rahmen der Basisdiagnostik ausgesprochen werden.

1.6 Therapie

1.6.1 Allgemeines

Basierend auf Anamnese, Diagnostik und Schweregrad des klinischen Erscheinungsbildes kommen unterschiedliche Therapieansätze zum Tragen. Diese Umfassen allgemeine Karenzmaßnahmen zur Vermeidung von weiteren Stichereignissen, topische Maßnahmen bei lokalen Beschwerden, Medikamente

zur Selbstbehandlung sowie die spezifische Immuntherapie als einzigen kausalen Therapieansatz.

Ein wichtiges Kriterium zur Identifikation des Insekts nach einem Stichereignis ist der Stachel. Im Gegensatz zu Wespen bleibt der Stachel von Bienen in der Haut stecken. Die Entfernung des Stachels sollte möglichst rasch erfolgen, um eine weitere Giftinjektion in die Haut zu verhindern. Die genaue Technik spielt dabei eine untergeordnete Rolle (55). Erfolgt der Stich im Bereich des Mund- und Rachenraumes sollte unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden, da bei Auftreten eines Larynxödems Erstickungsgefahr besteht. Ein potenzielles Risiko stellen auch multiple Stichereignisse dar. Toxische Reaktionen können bei Erwachsenen nach 100 bis 500 Stichen auftreten, bei Kindern schon unter 100 Stichen (7). Im Vordergrund steht hierbei die Gefahr des Nierenversagens nach Rhabdomyolyse und Hämolyse.

1.6.2 Akute Therapie

Hierbei muss zwischen gewöhnlichen Reaktionen, gesteigerten Lokalreaktionen und anaphylaktischen Reaktionen unterschieden werden. Bei einer gewöhnlichen Stichreaktion beim Nichtallergiker, die mit einer lokalen Rötung und Schwellung an der Einstichstelle einhergeht, jedoch unter 10 cm im Durchmesser misst und sich innerhalb von 24 Stunden wieder zurückgebildet hat, muss keine medizinische Hilfe in Anspruch genommen werden.

(33)

1.6.2.1 Die gesteigerte Lokalreaktion

Die Symptome einer gesteigerten Lokalreaktion können über mehrere Tage bestehen bleiben und daher großes Unbehagen verursachen. In Einzelfällen können sogar Schwellungen einer ganzen Extremität sowie Fieber und Lymphadenitis auftreten. Letztere ist jedoch Ausdruck eines allergisch bedingten Entzündungsprozesses und kein Zeichen einer Infektion. Die Behandlung erfolgt mit einem topischen Glukokortikoid, einem oralen Antihistaminikum und kalten Kompressen. Damit kann eine Linderung der Schmerzen sowie des Juckreizes erzielt werden. Bei protrahiertem Verlauf können auch orale Glukokortikoide (äquivalent zu 50 mg Prednisolon pro Tag) verabreicht werden. Ist eine ganze Extremität geschwollen, sollte man diese hochlagern. Eine antibiotische Therapie ist nicht indiziert.

(7), (33)

1.6.2.2 Anaphylaktische Reaktion

Die Behandlung von systemischen Reaktionen nach einem Stichereignis erfolgt gemäß den Leitlinien zur Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen (56). Diese umfasst neben Basismaßnahmen (Tabelle 6) auch den Einsatz von Medikamenten wie Adrenalin, Antihistaminika und Glukokortikoiden. Der Umfang der Therapiemaßnahmen richtet sich nach der Anamnese sowie dem Schweregrad der Reaktion. Zur medikamentösen Akuttherapie des anaphylaktischen Schocks siehe Tabelle 7.

Maßnahme	Zeitpunkt
» Beenden der Allergenzufuhr	sofort
» Geeignete Lagerung	rasch
» Venöser Zugang	rasch
» Einsicht Mundrachenraum	rasch
» O_2-Zufuhr (Maske/Brille)	kardiale oder pulmonale Beschwerden
» Intubation	Respiratorische Insuffizienz
» Kontrolle der Vitalparameter	durch Notarzt oder im Krankenhaus

Tabelle 6 - Basismaßnahmen bei allergischen Reaktionen (33), (56)

Medikament	Dosis Erwachsene	Dosis Kinder
» Adrenalin (Epinephrin)	0,3-0,5 mg i.m.	0,01 mg/kg KG i.m.
» Antihistaminika		
- H1-Blocker (Clemastin)	2 mg i.v.	0,025-0,05 mg/kg KG i.v.
- H2-Blocker (Ranitidin)	150 mg i.v.	
» Glukokortikoide (Methylprednisolon)	125-500 mg i.v.	2 mg/kg KG i.v.
» Volumen (Elektrolytlösung oder kolloidale Lösung)	2-3 Liter	20 ml/kg KG
» Inhalatives β-2 Mimetikum	6-12 Hübe	6-12 Hübe

Tabelle 7 - Medikamentöse Therapie des anaphylaktischen Schocks (57), (56)

1.6.2.2.1 Adrenalin (Epinephrin)

Adrenalin gilt momentan aufgrund mehrerer Studienergebnisse als Medikament der ersten Wahl zur Therapie schwerer anaphylaktischer Reaktionen (58),(59),(60). Die Blutkreislauf zentralisierende Wirkung beruht auf der

Stimulierung von α- und β-Rezeptoren. Dies führt unter Kontraktion glatter Muskelzellen von Arteriolen und venösen Gefäßen zu einer Erhöhung des Blutdrucks und sekundär zur Verminderung von Ödemen in Haut und Schleimhäuten. Am Herzen lässt sich eine Steigerung der Herzfrequenz und Herzmuskelkontraktilität sowie eine Dilatation der Koronargefäße beobachten. An der Lunge führt Adrenalin zu einer Bronchodilatation. Auch wird die Mediatorfreisetzung aus den Effektorzellen der Anaphylaxie gehemmt. (61)

Mögliche Applikationsarten sind je nach klinischer Symptomatik und Schweregrad der Reaktion subkutan, intramuskulär, intravenös und inhalativ. Prähospital gilt ab Schweregrad II die intramuskuläre Injektion von 0,3-0,5 mg Adrenalin in die Außenseite des Oberschenkels als Therapie der Wahl. Bei Bedarf kann diese Verabreichung alle 10-15 Minuten wiederholt werden. Im Falle eines Schockzustandes ist die intravenöse Applikation die geeignetste Verabreichungsform. Bei dieser Applikationsweise ist jedoch aufgrund des Risikos schwerer kardialer Nebenwirkungen unbedingt darauf zu achten, dass Adrenalin nie unverdünnt und im Bolus verabreicht wird. Empfohlen wird eine 1: 10000 Verdünnung. Bei Patienten mit bekannter Allergie und schweren Reaktionen in der Vorgeschichte eignen sich Autoinjektoren mit 0,3 mg Adrenalin zur intramuskulären Selbstapplikation. Steht in den Stadien II und III die pulmonale Symptomatik im Vordergrund, kann durch Inhalation der β_2-mimetische Effekt erzielt werden. (56)

Nebenwirkungen umfassen Arrhythmie, Spasmus der Koronararterien, Myocardinfarkt, Lungenödem und intrazerebrale Blutungen. Mit diesen ist allerdings vorwiegend bei der intravenösen Applikation hoher Dosen zu rechnen (61). Vorsicht ist aber generell bei Patienten mit kardialen Erkrankungen geboten.

1.6.2.2.2 Antihistaminika

Unterteilt werden die Medikamente dieser Gruppe in Antihistaminika der ersten Generation, die ZNS-gängig sind und eine sedierende Wirkung aufweisen, und in Antihistaminika der zweiten Generation. Letztere zeichnen sich durch eine große Selektivität für den H1-Rezeptor und eine fehlende ZNS-Gängigkeit aus, woraus eine nur geringe sedierende Wirkung resultiert. (56)

Ihr Einsatz ist bereits ab Grad I-Reaktionen indiziert. Der therapeutische Effekt beim Auftreten von Hautsymptomen (siehe Tabelle 4) gilt als gesichert. Der Effekt auf respiratorische und kardiale Symptome ist jedoch gering. Da diese

Medikamente eine große therapeutische Breite sowie einen im Vergleich zu Adrenalin verzögerten Wirkungseintritt aufweisen, sollten sie möglichst frühzeitig verabreicht werden. Zur intravenösen Akuttherapie sind nur Präparate der ersten Generation, und zwar Dimetinden und Diphenhydramin, zugelassen. (56), (61)

1.6.2.2.3 Glukokortikoide (Kortikosteroide)

Die Hauptwirkungen dieser Medikamentengruppe werden über einen Glukokortikoid- und einen Mineralokortikoidrezeptor vermittelt, welcher auf die zelluläre Gentranskription Einfluss nimmt. Da mit einem Wirkungseintritt erst nach 30 Minuten bis mehreren Stunden zu rechnen ist, spielen diese in der akuten Phase einer allergischen Reaktion eine untergeordnete Rolle. Von Bedeutung sind vor allem die antiinflammatorischen Eigenschaften, die durch Hemmung der Phospholipase A2 und in weiterer Folge der Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen, Hemmung der Bradykininproduktion und Hemmung von Entzündungszellen vermittelt werden. (56), (62)

Als Dosis für eine orale Verabreichung im Rahmen des Notfallsets werden 100 mg Prednisolon-Äquivalent empfohlen (63). Da der Einsatz dieser Medikamente im Rahmen der Behandlung anaphylaktischer Reaktionen zeitlich beschränkt ist, besteht kein Risiko des Auftretens klassischer Nebenwirkungen nach Steroidgabe, wie dies bei längerfristigem Einsatz der Fall ist. (56) Daher werden im Akutfall bis zu 500mg Prednisolon-Äquivalent verabreicht.

1.6.2.2.4 Volumengabe

Ein wichtiger Beitrag zur Kreislaufstabilisierung bei schweren anaphylaktischen Reaktionen ist der Ausgleich einer Hypovolämie. Diese entsteht durch eine Flüssigkeitsverschiebung in den Extravasalraum nach vorangegangener Vasodilatation mit Steigerung der Gefäßpermeabilität. Mengenmäßig kann, abhängig vom Kreislaufzustand, die Verabreichung von mehreren Litern Flüssigkeit in kurzer Zeit nötig sein. Zur Verfügung stehen Elektrolytlösungen sowie Plasmaersatzmittel. (56)

1.6.3 Langfristige Therapie

1.6.3.1 Allgemeine Maßnahmen

Die Patienten sollten im Umgang mit ihrer Anaphylaxie gründlich geschult werden. Ein wichtiger Therapiebestandteil sind hierbei Karenzmaßnahmen (Tabelle 8) zur Vermeidung weiterer Stichereignisse. Auch an das Mitführen eines persönlichen

Notfallsets zur Selbstmedikation sollte gedacht werden. Dieses beinhaltet Antihistaminika in Tablettenform, Glukokortikoide in Tablettenform, einen Adrenalin-Autoinjektor nach entsprechender Schulung und inhalative β2-Sympathomimetika bei Patienten mit Asthmaanamnese oder schwerer Bronchialobstruktion bei vorangegangenen anaphylaktischen Reaktionen. Da viele Patienten trotz Einweisung ein mangelhaftes Wissen zur Handhabung eines solchen aufweisen, sind regelmäßige Schulungen im Umgang mit dem Notfallset erforderlich. (64), (65), (66)

Des Weiteren wird das korrekte Verhalten bei einem neuerlichen Stich besprochen und dazu ein entsprechendes Merkblatt ausgehändigt. Falls ein Patient mit anaphylaktischen Reaktionen zeitgleich unter medikamentöser Therapie mit ACE-Hemmern oder β-Blockern steht, sollte, wenn möglich, an eine Umstellung dieser Medikation gedacht werden. ACE-Hemmer können gewöhnlich ohne negative therapeutische Folgen durch andere Präparate ersetzt werden. Sollte eine absolute Indikation zur Therapie mit β-Blockern vorliegen, so ist diese in der Regel auch bei zu beizubehalten. Unter einer Therapie mit β-Blockern werden höhere Dosierungen von Adrenalin zur Kreislaufstabilisierung nach Anaphylaxie benötigt. ACE-Hemmer interferieren mit dem natürlichen Abbau des bei anaphylaktischen Reaktionen freigesetzeten Bradykinins, das seinerseits zu Vasodilatation und einer Steigerung der Gefäßpermeabilität führt. (56)

»	Keine Verwendung von Repellentien (chemische Insektenschutzmittel)
»	Vorsicht bei Verzehr von süßen Speisen, Getränken und Aufenthalt in der Umgebung von Mülleimern im Freien
»	Insekten nicht von Futterquellen vertreiben
»	Bei Arbeiten im Freien Haut durch Kleidung bedeckt halten
»	Kein Barfußlaufen im Freien
»	Fenster durch Insektennetze sichern oder geschlossen halten
»	Meidung von Bienen-und Wespennestern; wenn sich diese in der Nähe des Wohnhauses befinden Entfernung durch die Feuerwehr
»	Auf versteckte Insekten besonders im Schuhwerk achten
»	Bei Kontakt mit Insekten keine hektischen Bewegungen
»	Bei Angriffsversuchen von Insekten Kopf mit Armen oder anderen Mitteln schützen
»	Im Falle von Bienenstichen den Stachel möglichst rasch entfernen

Tabelle 8 - Karenzmaßnahmen zur Vermeidung von Hymenopterenstichen (33)

1.6.3.2 Spezifische Immuntherapie (SIT)

1.6.3.2.1 Allgemeines

Bei nachgewiesener Hymenopterengiftallergie stellt die Hyposensibilisierung gegenüber dem auslösenden Allergen die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit zur Verhinderung weiterer anaphylaktischer Reaktionen dar. Diese Therapieform kann nur bei IgE-vermittelten allergischen Typ-I-Reaktionen, zu denen neben der Insektengiftallergie auch andere Krankheitsbilder wie die Pollen- oder Nahrungsmittelallergie zählen, angewandt werden. Dabei wird dem Allergiker in schrittweise steigender Dosis das verantwortliche Allergen in verdünnter Lösung subcutan, meist am Oberarm, verabreicht. 75 bis 85% der Insektengiftallergiker sind während einer solchen Immuntherapie bereits in der Standarddosierung von 100 µg vor weiteren systemischen Reaktionen im Falle eines neuerlichen Stichereignisses geschützt (67). In ihrer Wirksamkeit ist die Therapie mit Wespengift jener mit Bienengift gering überlegen (68). (7)

Obwohl die Wirksamkeit der Hyposensibilisierung durch zahlreiche Studien als gesichert gilt, sind die genauen Mechanismen nicht exakt geklärt. Ein gut dokumentierter Faktor ist die Erhöhung von Allergen blockierenden IgG-Antikörpern, speziell aus der IgG4 Klasse. Auch die Generierung von IgE modulierenden CD8+ T-Zellen und eine Abnahme von Mediatorzellen scheinen mit erfolgreich durchgeführten Immuntherapien in Zusammenhang zu stehen. (69), (70), (71)

1.6.3.2.2 Indikation

Die Indikation zur Durchführung einer spezifischen Immuntherapie besteht bei Patienten, wo zumindest zweitgradige anaphylaktische Reaktionen erhoben werden konnten (siehe Tabellen 3 und 4). Auch Grad-I-Reaktionen, bei gleichzeitig starker Einschränkung der Lebensqualität, können als Indikation gelten. Als Voraussetzung zur Therapie gilt der Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung mittels Hauttests und in-vitro-Verfahren. (72)

Eine von Valentine et al. durchgeführte Studie zeigte, dass bei Kindern im Alter zwischen 2 und 16 Jahren und nur auf die Haut beschränkten systemischen Reaktionen, der Schweregrad weiterer Reaktionen auch ohne Immuntherapie

nicht zunahm. Daher kann bei dieser Gruppe auf eine Insektengift-Hyposensibilisierung verzichtet werden. Sonst gelten bei Kindern die gleichen Indikationen wie bei Erwachsenen.(73)

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte bei entsprechender Indikation eine Immuntherapie noch vor Eintritt einer Schwangerschaft eingeleitet werden, da systemische Reaktionen bei der Mutter auch beim Ungeborenen zu schweren Entwicklungsschäden führen können. (74)

1.6.3.2.3 Kontraindikationen

Hier wird prinzipiell zwischen temporären und dauerhaften Kontraindikationen unterschieden (Tabelle 9). Falls diese vorliegen, sollte eine Entscheidung zur Durchführung einer Immuntherapie in Übereinkunft mit dem Arzt, der die Begleiterkrankung behandelt, getroffen werden. Entscheidend ist hierbei die individuelle Nutzen-Risiko Abwägung. (75)

Während einer Schwangerschaft wird keine Immuntherapie begonnen. Wenn bereits vor Beginn der Schwangerschaft eine solche begonnen wurde und ohne Nebenwirkungen vertragen wurde, kann eine Erhaltungstherapie fortgeführt werden. Eine laufende Therapie mit β-Blockern oder ACE-Hemmern gilt derzeit als relative Kontraindikation. In einigen Fällen ist jedoch der Wechsel auf andere Präparate bzw. das Absetzen in der Steigerungsphase möglich. (76), (77)

Temporäre KI	Permanente KI
» Interkurrenter grippaler Infekt	» Schwere Herz-Kreislauferkrankung
» Impfungen	» Maligne Erkrankungen
» Unzureichend behandeltes Asthma bronchiale	» Autoimmunerkrankungen

Tabelle 9 - Kontraindikationen zur Hyposensibilisierung (33)

1.6.3.2.4 Durchführung

Zur Durchführung der spezifischen Immuntherapie stehen wässrige Allergenzubereitungen sowie Aluminiumhydroxyd-adsorbierte Extrakte zur Verfügung, die subkutan appliziert werden. Die unterschiedlichen Protokolle unterscheiden sich durch die zeitlichen Abstände der Dosissteigerungen in der Einleitungsphase. In der Erhaltungsphase wird bei allen Schemata eine übliche Erhaltungsdosis von 100 µg Gift angestrebt. Diese wird während des ersten

Therapiejahres alle vier Wochen und während der restlichen Behandlungszeit alle sechs Wochen appliziert. Da die Wirksamkeit auch dosisabhängig ist und die Therapie mit Bienengift eine geringere Wirksamkeit als jene mit Wespengift aufweist, werden Bienengiftallergiker mit Risikofaktoren (siehe Tabelle 5) von Beginn an mit einer Erhaltungsdosis von 200 µg Gift behandelt (68).

In der Steigerungsphase unterscheidet man grundsätzlich zwischen drei verschiedenen Verfahren:

- Schnellhyposensibilisierung: Erreichen der Erhaltungsdosis nach Tagen („Rush“) unter stationärem Aufenthalt.
- Konventionelle Hyposensibilisierung: Ambulantes Protokoll zum Erreichen der Erhaltungsdosis innerhalb mehrerer Monate.
- Cluster-Hyposensibilisierung: Erreichen der Erhaltungsdosis innerhalb von drei Wochen.

1.6.3.2.5 Nebenwirkungen

Die häufigsten Beschwerden bereiten örtliche Reaktionen an den Injektionsstellen während der Einleitungsphase. Dabei sind Schwellungen und Rötungen zu beobachten, die bei Fortdauer der Behandlung immer weniger ausgeprägt auftreten. Zur symptomatischen Therapie dieser Beschwerden eignen sich Antihistaminika und glukokortikoidhaltige Cremen. Oft berichten Patienten auch von unspezifischen Allgemeinreaktionen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit, was sich mit Fortdauer der Therapie aber ebenfalls bessert.

Vor allem in der Anfangsphase der Therapie besteht ein höheres Risiko anaphylaktischer Reaktionen. Dabei handelt es sich zum überwiegenden Teil um leichte Hautreaktionen wie Pruritus, Flush und Urtikaria. Lebensbedrohliche Reaktionen unter Ausbildung eines anaphylaktischen Schocks sind extrem selten. Hierbei ist eine Risiko-Nutzen Abwägung zur Fortsetzung der Therapie vorzunehmen. (75), (7)

1.6.3.2.6 Therapiedauer

Ein langfristiger Schutz vor dem erneuten Auftreten anaphylaktischer Reaktionen lässt sich nur bei Fortführung der Dauertherapie mit der Erhaltungsdosis garantieren. Eine Studie von Golden et al. hat gezeigt, dass nach Absetzen einer spezifischen Immuntherapie bei bis zu 15% der Patienten die Schutzwirkung innerhalb der ersten 5 bis 10 Jahre verloren geht (78).

Aus praktischen Gründen kann bei Patienten, bei denen keine besonderen Risikofaktoren vorliegen, die Erhaltungstherapie nach 3 bis 5 Jahren beendet werden, sofern bei den einzelnen Injektionen keine systemischen Nebenwirkungen aufgetreten sind. Bei Vorliegen besonderer Risikofaktoren (Tabelle 5) sollte die Behandlung über mindestens fünf Jahre erfolgen, wobei die tatsächliche Dauer vom individuellen Risiko des Patienten abhängt. Bei Patienten mit Mastozytose ist eine lebenslange Therapie anzustreben. Dies gilt ebenso für Personen, bei denen eine Grad -4-Reaktion nach Müller (Tabelle 4) aufgetreten ist. (79)

1.7 Immuntherapien am LKH Graz

An der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz wird seit Jahrzehnten die spezifische Immuntherapie mit Insektengift durchgeführt.

Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Anzahl der durchgeführten Immuntherapien zwischen den Jahren 2002 und 2010. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 595 Hyposensibilisierungen durchgeführt.

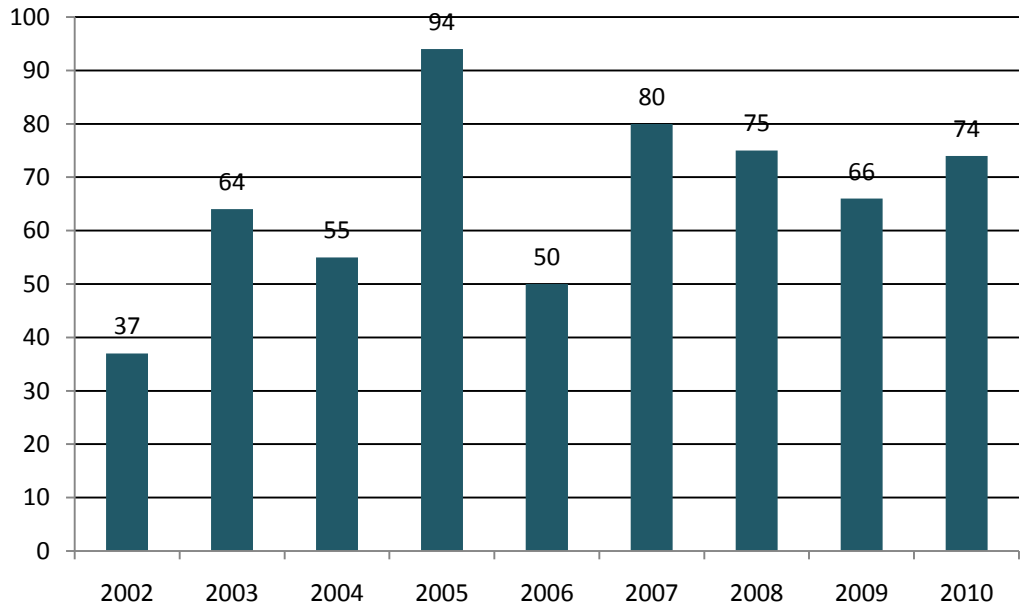


Abbildung 6 - Immuntherapien am LKH Graz

Die steigende Anzahl der Therapien auf ein konstant hohes Jahresniveau in den letzten Jahren ist durch folgende Faktoren zu begründen:

- Erfolgreicher Einsatz des Cluster Schemas, welches für die Patienten aufgrund des relativ geringen Zeitaufwandes sehr praktikabel ist.
- Konsequente Umsetzung der Leitlinien, die eine spezifische Immuntherapie ab einer Grad-II-Reaktion empfehlen.

2 Fragestellung und Ziele der Studie

2.1 Hintergrund

Allergische Reaktionen nach Insektenstichen können ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen. Bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp reicht das klinische Bild von milden Hautsymptomen, wie Flush oder Urtikaria, bis hin zum lebensbedrohlichen Herz-Kreislauf-Versagen. Neben der symptomatischen Behandlung durch Applikation von Notfallmedikamenten stellt die spezifische Immuntherapie (SIT) die einzige kausale Therapieform dar. Damit können Patienten vor weiteren systemischen Reaktionen geschützt werden (80). Die Indikation zur Durchführung einer solchen stellt sich aus Anamnese und Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegenüber dem auslösenden Insektengift mittels Hauttests und in-vitro-Testverfahren.

Die spezifische Immuntherapie gliedert sich in eine Steigerungs- und eine Erhaltungsphase. In der Steigerungsphase kommen zum Erreichen der Erhaltungsdosis unterschiedliche Protokolle zum Einsatz. Dabei gibt es drei verschiedene Vorgehensweisen. Die stationäre Schnellhyposensibilisierung, das ambulante konventionelle Schema, sowie das „Cluster-Schema“. In der Erhaltungsphase werden über einen Zeitraum von drei bis fünf Jahren, in vier- bis sechswöchigen Abständen, Injektionen mit einer Standarderhaltungsdosis von 100 µg Hymenopterengift durchgeführt.

Als Nebenwirkungen können lokale sowie systemische Reaktionen auftreten. In der überwiegenden Zahl handelt es sich meist um Rötungen und Schwellungen im Bereich der Injektionsstellen. In der Literatur findet man in der Beschreibung von systemischen Reaktionen zumeist nur eine ungenaue Unterscheidung zwischen allergischen Reaktionen und therapiebedingten Allgemeinsymptomen, wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Daher ist es schwierig, exakte Angaben über die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu machen.

In einer prospektiven Multicenterstudie aus dem Jahr 2000, an der neunzehn europäische Zentren teilnahmen, konnte gezeigt werden, dass systemische Reaktionen wesentlich häufiger in der Steigerungs- als in der Erhaltungsphase auftreten. Des Weiteren war eine Dosissteigerung mit schnellen Schemata mit einem erhöhten Risiko von systemischen Reaktionen assoziiert. Diese waren

jedoch sehr milde ausgeprägt und mussten nur in einem Drittel der Fälle, meist mit oralen Antihistaminika, behandelt werden. (81)

2.2 Die verschiedenen Protokolle in der Steigerungsphase

Seit mehreren Jahrzehnten haben sich die folgenden Behandlungsschemata in der Therapie der Insektengiftallergie durch eine hohe Wirksamkeit und niedrige Rate an Nebenwirkungen bewährt (67),(81). Zusätzlich existieren noch einige Modifikationen dieser Schemata, die hier allerdings nicht näher erläutert werden.

Auch an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz werden diese Protokolle erfolgreich in der Therapie angewandt. In den letzten Jahren hat die Anwendung des konventionellen Schemas aufgrund der umständlichen Durchführung, bedingt durch die zeitlich lang andauernde Steigerungsphase, an Bedeutung verloren. Die Auswahl des Protokolls wird durch die individuelle Situation des Patienten bestimmt. Soll ein rascher Schutz während der Flugzeit der Insekten erfolgen, sind schnelle Protokolle indiziert. Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte die Wahl auf ein stationär durchgeführtes Schema erfolgen.

In der Erhaltungsphase beträgt die Standarderhaltungsdosis 100 µg Gift, was in etwa der Giftmenge von zwei Bienenstichen oder mehreren Wespenstichen entspricht. Eine höhere Erhaltungsdosis erhöht zwar die Wirksamkeit, jedoch steigt auch die Rate an Nebenwirkungen (82). Daher wird dieses Vorgehen nur bei Patienten mit Bienengiftallergie und Vorliegen von Risikofaktoren empfohlen.

2.2.1 Konventionelles Schema

Vorteilig ist hierbei eine geringe Rate an Nebenwirkungen, bedingt durch die langsame Dosissteigerung. Es besteht keine Notwendigkeit eines stationären Aufenthalts, wodurch kostengünstig behandelt werden kann. Nachteilig ist die relativ lange Dauer von 15 Wochen bis zum Erreichen des Schutzeffektes. Im Vergleich zu schnellen Schemata besteht weiters ein deutlich größerer Zeitaufwand für den Patienten. Außerdem ist dieses Protokoll während der Flugzeit der Insekten nicht geeignet, da kein rechtzeitiger Schutzeffekt erzielt werden kann.

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Dosis	0,02	0,04	0,08	0,2	0,4	0,8	2	4	8	10	20	40	60	80	100

Tabelle 10 - Konventionelles Schema (Dosis in µg)

2.2.2 Cluster-Schema

Die Durchführung erfolgt tagesklinisch und ambulant. Positiv ist die sehr gute Akzeptanz der Patienten bezüglich dieses Schemas. Der Schutzeffekt kann sehr rasch erzielt werden. Am ersten Tag erfolgt ein tagesklinischer Krankenhausaufenthalt mit sechs Injektionen. Nach einer Woche folgt der zweite tagesklinische Therapietag. Die letzte Injektion in einer Erhaltungsdosis von 100 µg wird dann nach weiteren zwei Wochen verabreicht.

Tag 1		Tag 8		Tag 21	
1. Dosis	0,1 µg	1. Dosis	50 µg	1. Dosis	100 µg
2. Dosis	1 µg	2. Dosis	50 µg		
3. Dosis	10 µg				
4. Dosis	20 µg				
5. Dosis	30 µg				
6. Dosis	50 µg				

Tabelle 11 - Cluster Schema

2.2.3 Rush-Schema

Bei diesem Schema erhalten die PatientInnen während der ersten drei Tage jeweils fünf Injektionen in ansteigender Dosierung. Am letzten Tag erfolgen dann nur mehr zwei Injektionen. Vorteile dieses stationären Protokolls sind ein schnelles Erreichen der Erhaltungsdosis nach nur vier Tagen sowie die Möglichkeit einer kontinuierlichen Überwachung der PatientInnen. Nachteilig sind ein durch den stationären Aufenthalt bedingter höherer Kostenaufwand und die etwas höhere Rate an Nebenwirkungen.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
1. Dosis	0,001 µg	0,8 µg	8 µg	80 µg
2. Dosis	0,01 µg	0,1 µg	10 µg	100 µg
3. Dosis	0,1 µg	2,0 µg	20 µg	
4. Dosis	0,2 µg	4,0 µg	40 µg	
5. Dosis	0,4 µg	6,0 µg	60 µg	

Tabelle 12 - Rush Schema

2.3 Bisherige Studienlage zu Nebenwirkungen verschiedener Protokolle in der Steigerungsphase

2.3.1 Lokalreaktion

Während der Einleitungsphase werden im Bereich der Injektionsstellen häufig Lokalreaktionen beobachtet, die mit einer Schwellung und Rötung des betroffenen Areals einhergehen. Folgende Maßnahmen können zu einer schwächeren Ausprägung dieser Beschwerden führen:

- Zu meist ist eine konsequente Kühlung des betroffenen Areals ausreichend. Auch die topische Anwendung von kortikosteroidhaltigen Externa ist möglich. Bei Therapieprotokollen mit schneller Dosissteigerung und häufigen aufeinanderfolgenden Injektionen sollte man die Injektionsstelle öfters wechseln.
- Zur Verminderung von Lokalreaktionen sowie systemischen Hautsymptomen kann eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen. Diese erfolgt bei stationärem Aufenthalt mittels intravenöser Applikation und beim ambulanten Protokoll durch orale Verabreichung. Berchtold et al. konnte bereits im Jahr 1992 eine deutliche Reduktion von systemischen Hautsymptomen und lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle durch Terfenadin, einem Antihistaminikum der zweiten Generation am H1-Rezeptor, gegenüber einer Placebotherapie zeigen (83). Ähnliche Ergebnisse mit demselben Wirkstoff zeigte eine Studie von Brockow et al. (84). Eine neuere Studie aus dem Jahr 2008 bestätigt die Wirkung von Levocetirizin, ebenfalls ein Antihistaminikum der zweiten Generation,

hinsichtlich der Reduktion von systemischen Nebenwirkungen (85). Die Wirksamkeit der Immuntherapie wird durch den Einsatz dieser Medikamente nicht gemindert (85).

2.3.2 Systemische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen werden hauptsächlich nach Ring und Messmer und Müller (Kapitel 1.4.3) in vier Grade unterteilt. Meist findet man in der Literatur bei der Angabe von Häufigkeiten eine ungenaue Trennung zwischen unspezifischen Allgemeinsymptomen und tatsächlichen allergischen Reaktionen.

Allen Untersuchungen gemeinsam ist jedoch die milde Symptomatik therapiebedingter systemischer Reaktionen. Diese sind in aller Regel durch einfache therapeutische Maßnahmen zu beherrschen. Hochgradige Reaktionen, die eine intensivmedizinische Behandlung nötig machen, sind allenfalls als Einzelfälle beschrieben. Für das Auftreten von Nebenwirkungen spielt die Art des Insektengiftes eine bedeutsamere Rolle als die Modalität des Steigerungsprotokolls (68).

Folgende Gegenüberstellung beschreibt die Rate an systemischen Nebenwirkungen bei den jeweiligen Steigerungsprotokollen:

- Für das *konventionelle (ambulante) Schema* schwankt die Rate an systemischen Nebenwirkungen zwischen 6,8% (35) und 38,1% (86).
- Beim *Cluster-Schema* reichen die Angaben von 5,2% (87) bis 38,9% (88).
- Das *Rush-Schema* weist eine Nebenwirkungsrate zwischen 6,9% (89) und 67,3% auf (83).

2.4 Studienziele und Zweck der Studie

In der Literatur findet man zahlreiche Studien, die über niedrige Nebenwirkungsraten der spezifischen Immuntherapie mit Hymenopterengift berichten (35),(87),(89). Auch am LKH Graz werden seit vielen Jahren Hyposensibilisierungen durchgeführt. Erfahrungsgemäß treten dabei keine

schweren therapieassoziierten Komplikationen auf. Vor allem in der Steigerungsphase zu beobachtende Nebenwirkungen umfassen meist lokale Hautreaktionen an den Injektionsstellen, die im weiteren Therapieverlauf mit Hilfe symptomatischer Behandlungsmethoden gut zu kontrollieren sind. Systemische Reaktionen manifestieren sich meist durch Hautsymptome wie Flush oder Urtikaria. Oft berichten PatientInnen auch über Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Diese unspezifischen Allgemeinsymptome geben jedoch keinen Anlass zur Besorgnis und haben keine Auswirkung auf den weiteren Therapieverlauf.

Ziel dieser Studie ist es nun, den Zustand der Patientinnen und Patienten in der Steigerungsphase einer SIT zu erfassen. Dabei sollen folgende Punkte geklärt werden:

1) Nach Befragung zum allgemeinen Gesundheitszustand und nach der Dokumentation von Nebenwirkungen werden die drei gängigen Steigerungsprotokolle (siehe Kapitel 2.2) hinsichtlich dem Schweregrad und Anzahl an lokalen und systemischen Reaktionen verglichen.
2) Von besonderem Interesse ist hierbei der Vergleich zwischen schnellen Protokollen und Protokollen mit langsamer Dosissteigerung.
3) Ebenso sollen Unterschiede zwischen der Therapie mit Bienen- und Wespengift untersucht werden.

Die gesammelten Daten werden anschließend mit in der Vergangenheit ähnlich durchgeführten Untersuchungen verglichen. Zu erwarten sind ähnliche Ergebnisse, wie sie bereits von anderen, teils mit hohen Fallzahlen durchgeführten, Studien vorliegen.

3 Material und Methoden

3.1 Rekrutierung der PatientInnen

Die Rekrutierung der PatientInnen erfolgte an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz. Eingeschlossen wurden alle PatientInnen, die im Zeitraum zwischen Februar 2011 und Juni 2011 eine spezifische Immuntherapie zur Behandlung ihrer Insektengiftallergie erhalten haben. Dies betraf Personen, die in der Vergangenheit anaphylaktische Reaktionen nach einem Stichereignis durch Hymenopteren entwickelt haben und von der Abteilung für Allergologie diagnostisch entsprechend abgeklärt wurden. Die Indikationsstellung zur Durchführung einer Hyposensibilisierung erfolgte gemäß den gängigen Leitlinien (siehe Kapitel 1.6.3).

Als Grundlage zur Datenerhebung diente ein standardisierter Fragebogen. Die Personen wurden bezüglich ihres allgemeinen Gesundheitszustandes während der Steigerungsphase der Immuntherapie und etwaiger in dieser Zeit aufgetretener therapiebedingten Nebenwirkungen befragt. Die Patientenbefragungen erfolgten an der Tagesklinik (Cluster-Schema), im stationären Bereich (Rush-Schema) und in der Allergieambulanz (ambulantes Schema).

Die Teilnahme an der Untersuchung erfolgte freiwillig und die Befragung, welche im Durchschnitt nicht länger als fünf Minuten in Anspruch nahm, begann nach mündlicher Einverständniserklärung. Diese Befragung konnte seitens der PatientInnen jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden. Weiters wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Jänner 2010 und Jänner 2011 eine Immuntherapie erhalten haben. Die Daten dieser PatientInnen wurden retrospektiv ausgewertet.

3.2 Erhebung der Daten

Die Datenerhebung erfolgte zum einen durch Befragung der PatientInnen mittels standardisiertem Fragebogen. Dieser umfasste alle relevanten Punkte zur Beantwortung der zuvor formulierten Studienziele. Es erfolgte eine persönliche Befragung aller PatientInnen, die im Zeitraum zwischen Februar 2011 und Juni 2011 eine Immuntherapie erhalten haben. Zum anderen wurden retrospektiv Arztbriefe von PatientInnen, die im Zeitraum zwischen Jänner 2010 und Jänner

2011 eine Immuntherapie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz erhalten haben, zur Beantwortung dieser Fragestellung ausgewertet. Alle erhobenen Daten wurden anschließend in eine Microsoft® Access-Datenbank übertragen.

1) Standardisiertes Befragungsschema:
   - **Angaben zur Person:** Initialen, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Therapiebeginn
   - **Anamnese:** Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion, Stichprovokation erfolgt ja/nein
   - **Immuntherapie:** Impfprotokoll, Gift, Begleitmedikation, Therapiebeginn, Dosissteigerung ja/nein
   - **Lokalreaktion:** Ausmessung mittels Lineal, anschließende Unterteilung des Durchmessers in <5cm, 5-10cm, >10cm
   - **Nicht-objektivierbare Beschwerden:** Unwohlsein, Schwindel, Juckreiz, Nausea, Kopfweh, Hitzegefühl
   - **Objektivierbare Beschwerden:** Urtikaria, Flush, Angioödem, Emesis, Asthma, Hypotension, laryngeale Dyspnoe, Atem-Kreislauf-Stillstand, Schock

2) Retrospektive Datenauswertung aus Arztbriefen: Für alle PatientInnen, die im Zeitraum zwischen Jänner 2010 und Jänner 2011 eine Immuntherapie erhalten haben, wurde nach Beendigung der Steigerungsphase ein Arztbrief verfasst. Dieser wurde den PatientInnen nach Therapieende zur Vorlage beim Hausarzt ausgehändigt und im Krankenhausinformationssystem Medocs gespeichert. Darin dokumentiert sind Anamnese, Steigerungsprotokoll, Laborwerte, verabreichte Medikation während der Steigerungsphase und etwaig aufgetretene Nebenwirkungen. Nach Durchsicht dieser Arztbriefe wurden die relevanten Daten ebenfalls in die Datenbank übertragen. Leider zeigte sich bei einigen PatientInnen eine nicht vollständige Dokumentation, auch wenn diese eine Immuntherapie erhalten haben. Auch gab es Fälle, bei denen zwar die Einleitung zu einer Immuntherapie erfolgte, diese jedoch frühzeitig abgebrochen wurde. Daher

dürfte die tatsächliche Anzahl an therapierten PatientInnen in diesem Zeitraum etwas höher liegen als die angegebene Fallzahl in dieser Auswertung.

3.3 Datenbank

Zur Vereinfachung der statistischen Auswertung wurden alle erhobenen Daten in eine Microsoft® Access-Datenbank (MS Access, V. 2007, Microsoft Inc., Redmond, USA) übertragen. Diese wurde entsprechend dem standardisierten Befragungsschema gestaltet. Andere Personen hatten keine Möglichkeit in diese Daten einzutragen. Die Dateneingabe erfolgte anonymisiert, wobei für jeden Studienteilnehmer eine durchlaufende Identifikationsnummer vergeben wurde.

3.4 Statistische Methoden zur Auswertung

Nachdem alle erhobenen Daten in eine Microsoft®-Access Datenbank übertragen wurden, erfolgte die statistische Auswertung mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und mit Microsoft® Excel (V. 2007, Microsoft Inc., Redmond, USA).

3.4.1 Deskriptive Auswertung

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die gesammelten Daten mit Hilfe von Tabellen und Diagrammen übersichtlich dargestellt. Dadurch erhielt man einen Überblick hinsichtlich der Ausprägung von Merkmalen des Stichprobenumfangs *(n).* Für die einzelnen Merkmale (*k)* wurde eine Häufigkeitsverteilung ermittelt. Durch einfaches Abzählen konnte die absolute Häufigkeit (n_i) und anschließend mit Hilfe einer Formel (Formel 1) die relative Häufigkeit (h_i) der Ausprägungen für die diskreten Merkmale bestimmt werden. (90)

$$h_i = \frac{n_i}{n}$$

Formel 1 (90): relative Häufigkeit h_i

Für die graphische Darstellung wurden Kreisdiagramme, bei denen die einzelnen Kreissektoren die absoluten oder relativen Häufigkeiten repräsentieren, und Balkendiagramme erstellt. Letztere eignen sich für alle diskreten Merkmale und

die Länge der einzelnen Balken entspricht den absoluten oder relativen Häufigkeiten. (90)

3.4.2 Tests zum Vergleich von Häufigkeiten

3.4.2.1 Chi-Quadrat-Test

Der Test dient zum Vergleich von Häufigkeitsunterschieden zwischen Stichproben. Wird nur die Unabhängigkeit von zwei Alternativmerkmalen untersucht, kommt der Chi-Quadrat-Vierfeldertest (Tabelle 13) zur Anwendung. Für die Kombinationsmöglichkeiten der zwei Alternativmerkmale wird eine Vierfeldertafel erstellt. Unter der Nullhypothese (Formel 2) geht man davon aus, dass die Ergebnisse unabhängig voneinander sind. Eine Abhängigkeit der Ergebnisse wird in der Alternativhypothese formuliert.

Mit Hilfe dieses Vorgehens vergleicht man die Häufigkeiten, die unter der Nullhypothese zu erwarten sind. Die Berechnung der Prüfgröße erfolgt nach den absoluten Häufigkeiten (Formel 3). Liegt diese Prüfgröße innerhalb eines zuvor bestimmten Intervalls, wird die Nullhypothese beibehalten. Als Voraussetzung zur Anwendung des Chi-Quadrat-Vierfeldertests gilt, dass jede der erwarteten Häufigkeiten mindestens fünf beträgt. (90)

	A	$\overline{A}$	Randsummen
B	a	b	n_1=a+b
$\overline{B}$	c	d	n_2=c+d
Randsummen	a+c	b+d	n=a+b+c+d

Tabelle 13 - Vierfeldertafel (90)

$$H_0 : P(A/B)=P(A)$$

Formel 2 (90): Nullhypothese

$$X^2 = \frac{n\cdot(ad-bc)^2}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$$

Formel 3 (90): Berechnung der Prüfgröße nach dem Vierfeldertest

3.4.2.2 Exakter Fisher Test

Sollten die im vorigen Kapitel besprochenen Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt sein, kann der exakte Test nach Fischer angewandt werden. Man nennt diesen „exakt“, weil man den *p*-Wert als Prüfgröße direkt berechnet. Die Berechnung der Wahrscheinlichkeit (P) wird in Formel 4 veranschaulicht. Ein Beibehalten der Nullhypothese erfolgt bei diesem Test, falls die errechnete Wahrscheinlichkeit größer ist als α. (90)

$$P = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!\cdot a!\cdot b!\cdot c!\cdot d!}$$

Formel 4 (90): Berechnung der Wahrscheinlichkeit (P)

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika des Studienkollektivs

Alle PatientInnen, die im Zeitraum zwischen Jänner 2010 und Juni 2011 eine Immuntherapie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz zur Behandlung ihrer Insektengiftallergie erhalten haben, wurden in diese Studie eingeschlossen. Letztendlich wurden Daten von 78 Personen statistisch ausgewertet. Eine Übersicht über die Charakteristika des Studienkollektivs bietet Tabelle 14. Dabei ist zu erkennen, dass die Mehrzahl der PatientInnen eine Therapie nach dem Cluster-Schema erhalten hat. Bezüglich des Geschlechts zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

StudienteilnehmerInnen	n (%)
Gesamtzahl	78 (100%)
Männlich	41 (52,5%)
weiblich	37 (47,5%)
Alter	Jahre
Durchschnittsalter	42
Jüngstes Alter	15
Höchstes Alter	71
Therapieschema	n (%)
Cluster	49 (62,8%)
Rush	26 (33,3%)
Konventionell	3 (3,8%)
Insektengift	
Biene	12 (15,0%)
Wespe	48 (62,0%)
Beides	18 (23,0%)
Begleitmedikation	
Keine Begleitmedikation	64 (82%)
ACE-Hemmer	2 (2,5%)
AT-II-Rezeptor-Antagonisten	7 (8,9%)
Beta-Blocker	3 (3,8%)

Tabelle 14 - Charakteristika der Studienteilnehmer

4.1.1 Insektengift

Unterschiede zeigen sich bei der Verteilung des ursächlichen Insektengifts. Dabei kann man erkennen, dass mit 62,0% die Mehrheit der PatientInnen eine Wespengiftallergie aufwies. Das Bienengift war bei 15,0% der PatientenInnen das Allergie auslösende Gift. 23,0% der PatientenInnen wurden sowohl mit Bienengift als auch auf Wespengift therapiert.

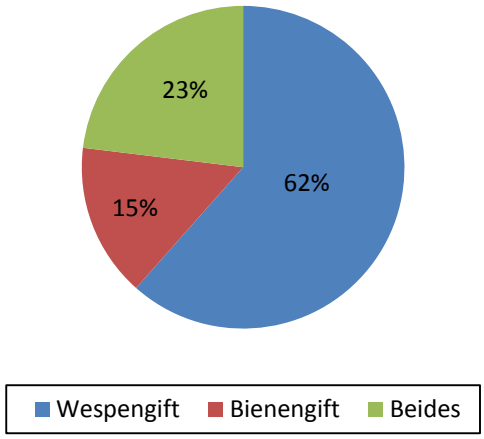


Abbildung 7 – Verwendete Therapiegifte

Bei den Personen mit Wespengiftallergie handelte es sich zu 52% um Männer und zu 48% um Frauen. BienengiftallergikerInnen waren zu 33% männlich und zu 67% weiblich. Dieser in relativen Zahlen deutliche Unterschied war zwar nicht statistisch signifikant, dürfte aber doch auf eine höhere Exposition von Frauen gegenüber Bienen hindeuten, was sich mit einem unterschiedlichen Freizeitverhalten erklären ließe. In der Gruppe, die mit beiden Giften therapiert wurde, waren 67% männlich und 33% weiblich.

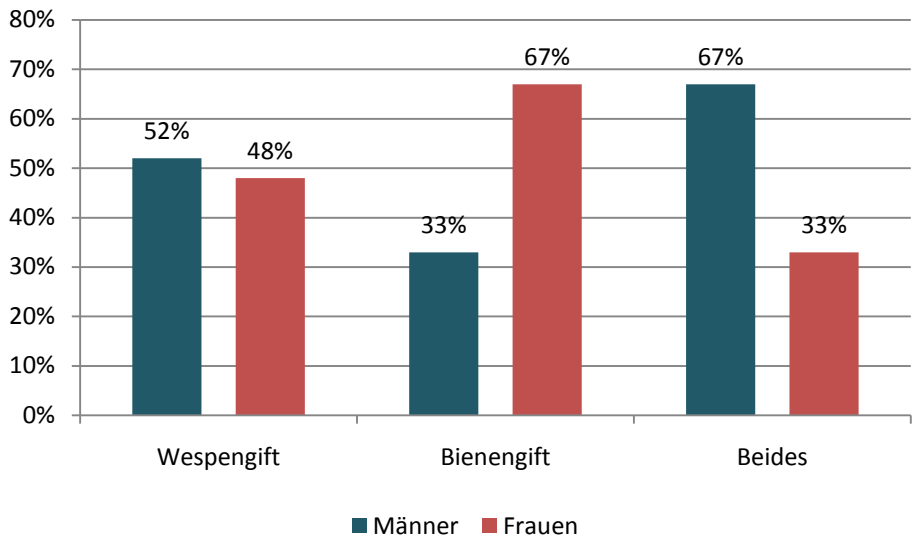


Abbildung 8 – Vergleich von Sensibilisierungen bei Männern und Frauen

4.1.2 Altersverteilung

Eine Übersicht zur Altersverteilung des Studienkollektivs bietet die folgende Grafik. Die Altersspanne erstreckt sich dabei zwischen 15 und 71 Jahren.

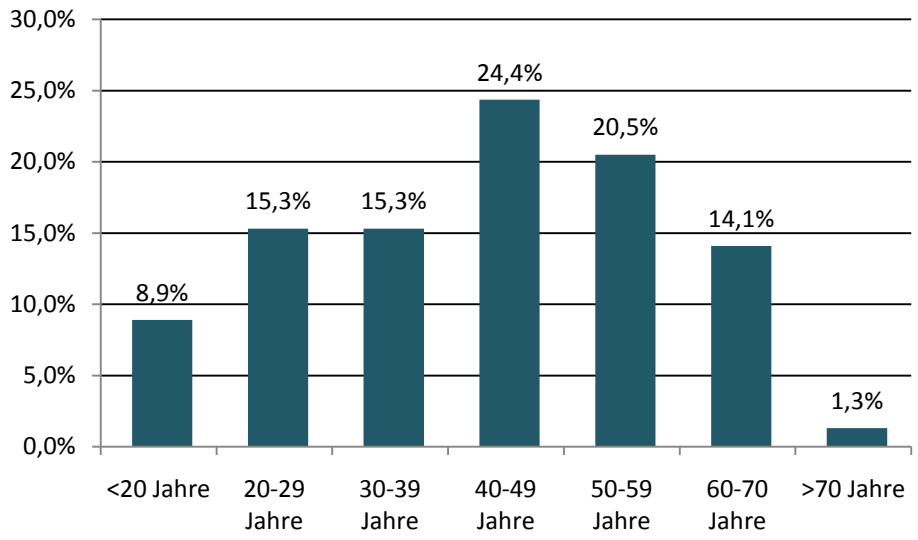


Abbildung 9 - Altersverteilung

4.1.3 Therapieprotokoll

Eine ungleiche Verteilung zeigt sich beim Behandlungsprotokoll. Während nur 3,8% der PatientInnen nach dem konventionellen Schema therapiert wurden, findet das Cluster Schema mit 62,8% eine häufigere Anwendung. 33,3% der Patientinnen wurden nach dem Rush Schema behandelt.

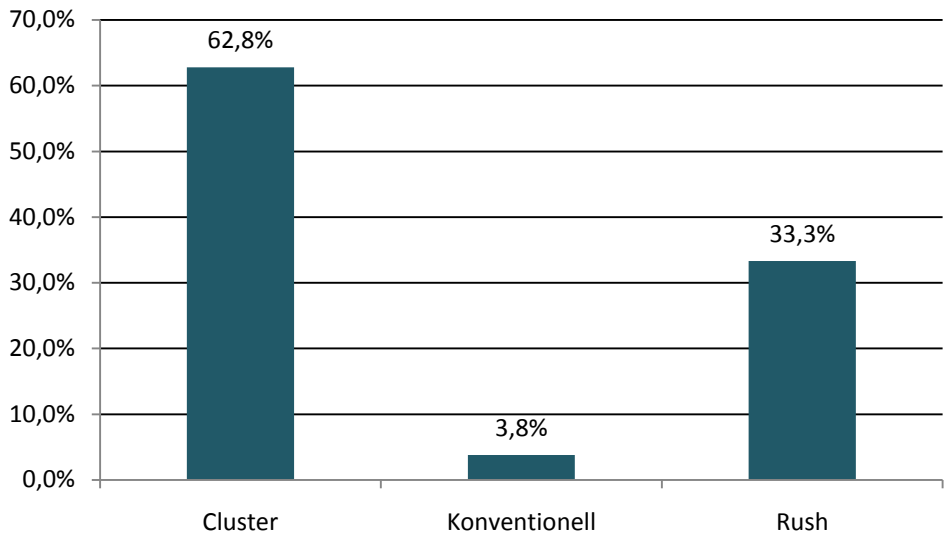


Abbildung 10 – Anwendung der Therapieschemata

Ein wichtiger Punkt bei der Indikationsstellung zur Immuntherapie als auch bei der medikamentösen Behandlung allergischer Reaktionen ist eine etwaige Begleitmedikation. Tabelle 15 bietet eine Übersicht zur Begleitmedikation des Studienkollektivs. Dabei ist ersichtlich, dass nur wenige PatientInnen unter einer Begleitmedikation mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorantagonisten oder Beta-Blockern standen.

Medikation	Anzahl n (%)
ACE-Hemmer	2/78 (2,6)
AT-Rezeptorantagonisten	7/78 (9,0)
Beta-Blocker	3/78 (3,8)
keine	64/78 (82,1)

Tabelle 15 - Begleitmedikation

4.2 Nebenwirkungen

Alle aufgetretenen Nebenwirkungen wurden unter dem Punkt „Beschwerden in der Einleitungsphase“ zusammengefasst. Hierbei erfolgte eine Unterteilung in objektivierbare und nicht-objektivierbare Beschwerden. Zu den nicht-objektivierbaren Beschwerden wurden alle subjektiven Beschwerden gezählt. Alle

Symptome, die man diesen beiden Gruppen zurechnete, wurden zuvor im Kapitel 3.2 bereits ausführlich erläutert.

Vom 78 PatientInnen umfassenden Studienkollektiv gaben nur 6 Personen Beschwerden während der Einleitungsphase an. Insgesamt traten also nur bei 7,7% aller PatientInnen Beschwerden auf. Alle Nebenwirkungen traten bei PatientInnen, die nach dem Rush-Protokoll aufgeimpft wurden, auf. In fünf Fällen handelte es sich dabei um subjektive Beschwerden; nur bei einer Person traten objektivierbare Beschwerden auf. Bei einer Person traten zur selben Zeit subjektive und objektive Beschwerden auf. Dies ist in Tabelle 16 veranschaulicht.

	Objektivierbare Beschwerden	Subjektive Beschwerden	Gesamt
Rush	1	6	7
Cluster	0	0	0
Konventionell	0	0	0
Gesamt	1	6	7

Tabelle 16 - Überblick zu den Beschwerden in der Einleitungsphase

4.2.1 Nebenwirkungen bezüglich der Art des Insektengifts

Aufgrund der geringen Anzahl an aufgetretenen Nebenwirkungen kann man den Zusammenhang zwischen Insektengift und Nebenwirkungen nur deskriptiv beschreiben. Hierbei beschrieben drei PatientenInnen mit Wespengiftallergie das Auftreten von subjektiven Nebenwirkungen. Bei der Bienengiftallergie berichtete nur ein Patient von subjektiven Beschwerden. Bei den Personen, die eine Immuntherapie gegen Bienen- als auch gegen Wespengift erhielten, wurden sowohl subjektive als auch objektive Beschwerden beschrieben.

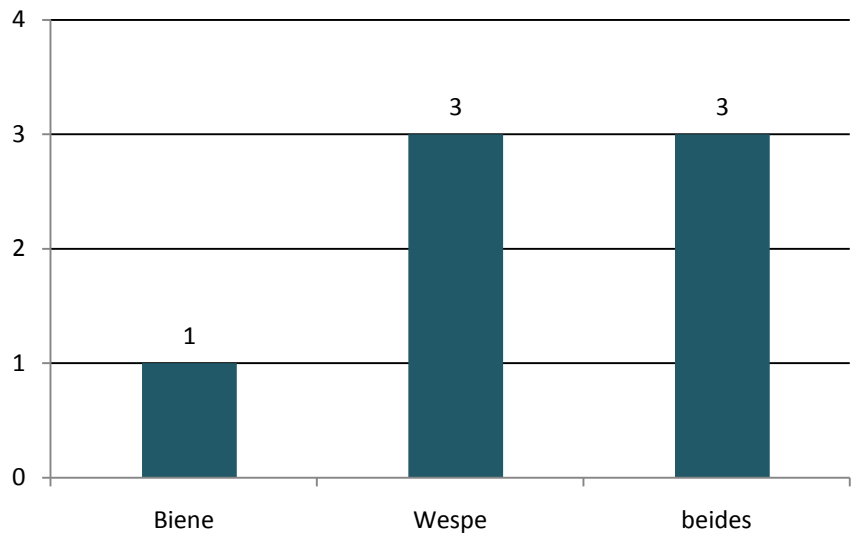


Abbildung 11 - Nebenwirkungen bezogen auf das verwendete Gift

4.2.2 Symptomausprägung der Beschwerden

Während der Einleitungsphase konnten nur in einem einzigen Fall objektivierbare Beschwerden festgestellt werden. Dabei handelte es sich um eine Hautrötung (Flush) im Gesicht. Bei den subjektiven Beschwerden stand das lokale Auftreten von Juckreiz mit 3 Fällen im Vordergrund. Je einmal kam es zum Auftreten von Schwindelgefühl, Kopfschmerz und Unwohlsein.

4.2.3 Vergleich der Beschwerden bezüglich des Impfprotokolls

Alle subjektiven Beschwerden während der Einleitungsphase traten bei PatientenInnen auf, die nach dem Rush-Protokoll therapiert worden sind. Beim durchgeführten statistischen Test wurde das ambulante Schema nicht berücksichtigt, da nur drei Personen nach diesem Protokoll therapiert wurden. Es wurde statistisch ermittelt, ob sich das Cluster-Schema und das Rush-Schema hinsichtlich des Beschwerdeprofils signifikant voneinander unterscheiden. (siehe Tabelle 17)

Impfprotokoll	Einleitungsphase Beschwerden	
	ja	nein
Cluster		
Anzahl	0	49
% innerhalb des Protokolls	0%	100%
Rush		
Anzahl	6	20
% innerhalb des Protokolls	23,1%	76,9%
p-Wert	**0,001**	

Tabelle 17 - Kreuztabelle Impfprotokoll und Beschwerden in der Einleitungsphase

Mit einem p-Wert von 0,001 ist das Ergebnis nach dem exakten Fisher Test signifikant. Dieser Wert bestätigt den Zusammenhang zwischen Beschwerden und dem Therapieprotokoll.

4.3 Lokalreaktionen

Bei der Vermessung der Lokalreaktion erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen. Die durch wiederholte Injektionen verursachte Schwellung bzw. Rötung an den Oberarmen wurde in die Gruppen 0-5 cm, 5-10 cm und über 10 cm unterteilt. 38 Personen zeigten eine Lokalreaktion zwischen 0 und 5 cm, bei 33 Personen lag sie zwischen 5 und 10 cm und nur 7 Personen konnten der letzten Gruppe über 10 cm zugerechnet werden. Die prozentuelle Verteilung innerhalb des Studienkollektivs ist in Abbildung 12 dargestellt.

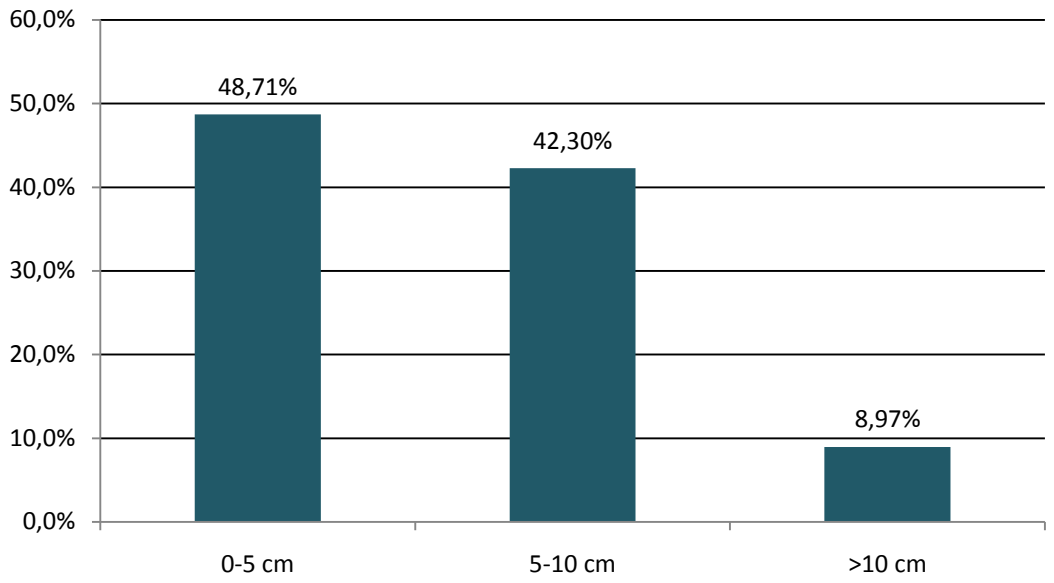


Abbildung 12 - Einteilung der Lokalreaktion in 3 Gruppen

Vergleich des Schweregrades der Lokalreaktion zwischen den Protokollen

Um die Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Lokalreaktion und dem Therapieprotokoll zu beantworten wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dabei wurde wieder nur das Cluster-Schema mit dem Rush-Schema verglichen.

Impfprotokoll	Lokalreaktion Einleitungsphase		
	0-5cm	5-10cm	>10cm
Cluster			
Anzahl	24	22	3
% innerhalb des Protokolls	49,0%	44,9%	6,1%
Rush			
Anzahl	11	11	4
% innerhalb des Protokolls	42,3%	42,3%	15,4%
p-Wert	n.s.		

Tabelle 18 - Kreuztabelle Impfprotokoll und Lokalreaktion in der Einleitungsphase (n.s. nicht signifikant)

Der Chi-Quadrat-Test konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsprotokollen Rush und Cluster hinsichtlich dem Schweregrad der Lokalreaktionen zeigen.

5 Diskussion

5.1 Anmerkungen zum Studienkollektiv

In Anbetracht der großen Therapiesicherheit der spezifischen Immuntherapie ist das Studienkollektiv- mit nur 78 eingeschlossenen Personen- als relativ klein zu erachten. Daher konnten etliche Fragestellungen leider nicht statistisch ausgewertet werden, sondern wurden mit Hilfe von entsprechenden Grafiken deskriptiv beschrieben. Die Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer ist mit 52,5% männlichen und 47,5% weiblichen Personen sehr ausgeglichen. Auch bei der Altersverteilung kann man erkennen, dass alle Altersgruppen vertreten sind. Anteilsmäßig ist die Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren am stärksten vertreten. Ein deutlicher Unterschied ergibt sich beim Therapieprotokoll. Nur drei Personen, das sind 3,8% aller StudienteilnehmerInnen, wurden nach dem konventionellen Protokoll therapiert. Dies ist vor allem auf Grund der relativ aufwändigen Durchführung dieses Schemas zu erklären, bedingt durch den großen Zeitaufwand in der Einleitungsphase im Vergleich zu schnelleren Protokollen. Geringer, aber dennoch eindeutig mit 66,0% vs. 33,0%, ist der Unterschied zwischen dem Cluster-Schema und dem Rush-Schema. 17,9% der Personen standen unter einer medikamentösen Begleittherapie mit Beta-Blockern, ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorantagonisten. Dies verursachte jedoch während der Therapie keinerlei Komplikationen und wird hier nur ergänzend erwähnt.

5.2 Lokalreaktionen

Der Schweregrad der Lokalreaktionen konnte bei allen Studienteilnehmern erfasst werden. Dabei erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen. Mit 71 Personen in den ersten beiden Gruppen manifestierte sich die überwiegende Mehrheit der Reaktionen als leicht- oder mittelgradig. Nur 7 Personen (9%) zeigten eine Lokalreaktion mit über zehn Zentimetern im Durchmesser. Dieser in Bezug auf die Therapiesicherheit erfreuliche Umstand ist teilweise durch die konsequent durchgeführte Prämedikation mit Antihistaminika zu erklären. Auf die Wirksamkeit dieser Maßnahme wurde bereits in mehreren Studien hingewiesen (84), (85), (88).

Ein möglicher Unterschied im Ausmaß der Lokalreaktionen in den einzelnen Protokollen wurde mit statistischen Verfahren errechnet. Dabei konnte auf Grund der geringen Fallzahl das konventionelle Schema nicht berücksichtigt werden. Beim Vergleich des Cluster-Schemas gegenüber dem Rush-Schema konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lokaltreaktionen gefunden werden. Beim Ausmaß der Lokalreaktionen scheint also keinen Zusammenhang mit dem Therapieprotokoll zu bestehen.

5.3 Systemische Nebenwirkungen

Die meisten vorliegenden Studien, die sich mit dem Auftreten systemischer Reaktionen bei gängigen Steigerungsprotokollen beschäftigen, unterscheiden nicht klar zwischen allergischen Reaktionen und therapiebedingten Allgemeinsymptomen. Letztere beinhalten Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und generelles Krankheitsgefühl. Da diese nicht objektivierbaren Symptome in vielen Studien nun ebenfalls in die Statistik mit einbezogen werden, sind eindeutige Aussagen zum Vergleich der einzelnen Protokolle schwer zu treffen. Zum Teil findet man vereinzelt sogar widersprüchliche Angaben. Auch die Anzahl an PatientInnen, die in die unterschiedlichen Studien eingeschlossenen wurden, variiert erheblich. So finden sich Publikationen, deren Fallzahlen von 11 (91) bis 1410 Personen (92) reichen.

Betrachtet man das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen streng nach den Klassifikationskriterien von Müller (28) bzw. Ring und Messmer (29), so trat nur bei einer Person eine therapiebedingte allergische Nebenwirkung ein. In diesem Fall handelte es sich um eine plötzlich aufgetretene Rötung im Bereich des Gesichts und am Oberkörper.

Schließt man bei den Nebenwirkungen auch subjektive Allgemeinsymptome ein, wie dies in vielen Studien der Fall ist, weisen 7,6% (6/78) der Personen Nebenwirkungen auf. In Bezug auf das Therapieprotokoll wurde das Rush-Schema mit dem Cluster-Schema verglichen. Dabei zeigten sich signifikant mehr Nebenwirkungen beim Rush-Schema. Nebenwirkungen traten allerdings nur bei insgesamt sechs Personen auf, die alle nach dem Rush-Schema therapiert wurden. Auf Grund dieser geringen Häufigkeiten sollte das Ergebnis daher nicht überbewertet werden. Des Weiteren wurde ein Teil der Daten retrospektiv nach

Durchsicht von Arztbriefen erfasst. Man kann also davon ausgehen, dass einige dieser unspezifischen Beschwerden in diesen Dokumenten keine Erwähnung gefunden haben und somit das Ergebnis zu einem gewissen Grad im Sinne eines Informationsbias verzerrt ist.

In der aktuellen Literatur finden sich viele Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Nebenwirkungen und Behandlungsprotokollen befassen. Dabei schwanken die Angaben zum Teil sehr stark, mitunter auch wegen der zuvor beschriebenen unterschiedlichen Auffassung bei der Einordnung von Nebenwirkungen. Manche Autoren beschreiben eine Assoziation mit der Häufigkeit von systemischen Nebenwirkungen und Protokollen mit schneller Dosissteigerung (81). Es gibt jedoch auch aktuellere Studien, die eine Therapie mit schnelleren Steigerungsprotokollen als sicher erachten (89). Allen Studien gemeinsam ist die zumeist milde Symptomatik bei Auftreten von Beschwerden. Diese führen in der Regel zu keinem Therapieabbruch und können durch symptomatische Maßnahmen kontrolliert werden.

Vergleicht man die Nebenwirkungsrate in Bezug auf das relevante Therapiegift kann man auf Grund der Ergebnisse, zu denen man im Rahmen dieser Studie gekommen ist, keine allgemeingültigen Aussagen tätigen. Von den 12 Personen, die mit Bienengift behandelt wurden, entwickelte nur eine Person (8,3%) subjektive Nebenwirkungen. 48 PatientInnen wurden mit Wespengift behandelt, wobei auch hier nur drei Personen (6,2%) Nebenwirkungen entwickelten. In der 18 Personen umfassenden Gruppe, die sowohl mit Bienen- als auch mit Wespengift behandelt wurde, traten in drei Fällen (16,6%) Nebenwirkungen auf. Da es jedoch insgesamt nur einmal zum Auftreten von objektiven Beschwerden kam und die Gruppengrößen stark variieren, sollten aus diesen Resultaten keine relevanten Schlüsse gezogen werden. In der Literatur finden sich Angaben, die der Therapie mit Bienengift eine höhere Rate an Nebenwirkungen zurechnen als einer Therapie mit Wespengift (81), (93).

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Allergene im Bienen-und Wespengift (12) 9
Tabelle 2 - Haupttypen und Beispiele pathogener Immunreaktionen (24)..... 11
Tabelle 3 - Einteilung systemischer Reaktionen nach H. L. Müller (28) 12
Tabelle 4 - Einteilung systemischer Reaktionen nach J. Ring und Messmer (29) 13
Tabelle 5 - Risikofaktoren (33) 14
Tabelle 6 - Basismaßnahmen bei allergischen Reaktionen (33), (56) 22
Tabelle 7 - Medikamentöse Therapie des anaphylaktischen Schocks (57), (56). 22
Tabelle 8 - Karenzmaßnahmen zur Vermeidung von Hymenopterenstichen (33) 26
Tabelle 9 - Kontraindikationen zur Hyposensibilisierung (33)..... 27
Tabelle 10 - Konventionelles Schema (Dosis in µg) 33
Tabelle 11 - Cluster Schema 33
Tabelle 12 - Rush Schema 34
Tabelle 13 - Vierfeldertafel (90) 40
Tabelle 14 - Charakteristika der Studienteilnehmer..... 42
Tabelle 15 - Begleitmedikation 45
Tabelle 16 - Überblick zu den Beschwerden in der Einleitungsphase 46
Tabelle 17 - Kreuztabelle Impfprotokoll und Beschwerden in der Einleitungsphase 48
Tabelle 18 - Kreuztabelle Impfprotokoll und Lokalreaktion in der Einleitungsphase (n.s. nicht signifikant)..... 49

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Taxonomie der Hymenopteren (2)..... 4
Abbildung 2 - Apis mellifera (9) 5
Abbildung 3 - Vespula vulgaris (10)..... 6
Abbildung 4 - Sensibilisierungs-und Effektorphase (25)..... 10
Abbildung 5 - Funktionsprizip des Immunoassays zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper (50)..... 19
Abbildung 6 - Immuntherapien am LKH Graz..... 29
Abbildung 7 – Verwendete Therapiegifte 43
Abbildung 8 – Vergleich von Sensibilisierungen bei Männern und Frauen..... 44
Abbildung 9 - Altersverteilung..... 44
Abbildung 10 – Anwendung der Therapieschemata..... 45
Abbildung 11 - Nebenwirkungen bezogen auf das verwendete Gift..... 47
Abbildung 12 - Einteilung der Lokalreaktion in 3 Gruppen 49

8 Literaturverzeichnis

1. Grimaldi D EM. Evolution of the insects. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
2. Bellmann H. Bienen, Wespen, Ameisen. 3 ed. Stuttgart: Franckh-Kosmos Verlags-GmbH & Co. Kg; 2010.
3. Golden DB, 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. 2004 Aug 12;351(7):668-74.
4. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Aug;8(4):330-7.
5. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. Clin Exp Allergy. 1998 Jul;28(7):834-8.
6. Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. Allergy. 2011 Oct;66(10):1395-6.
7. Müller UR. Insektenstichallergie. Stuttgart, New York1988.
8. Chinery M. Insekten Mitteleuropas: Paul Parey Verlag; 1979.
9. Richardfabi. Apis mellifera. 2005.
10. Britain WA.
11. Przybilla B, Rueff F. Hymenoptera venom allergy. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Feb;8(2):114-27; quiz 28-30.
12. WHO/IUIS. Allergen. 2012; Available from: www.allergen.org.
13. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? Ann Allergy. 1984 Apr;52(4):276-8.
14. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. J Allergy Clin Immunol. 1994 May;93(5):831-5.
15. Raghuraman H, Chattopadhyay A. Melittin: a membrane-active peptide with diverse functions. Biosci Rep. 2007 Oct;27(4-5):189-223.
16. Haux P, Sawerthal H, Habermann E. [Sequence analysis of bee venom neurotoxin (apamine) from its tryptic and chymotryptic cleavage products]. Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 1967 Jun;348(6):737-8.

17. Markovic-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, Rizkallah PJ, Muller U, Schirmer T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. Structure. 2000 Oct 15;8(10):1025-35.
18. Karlsson R, Einarsson, R. Determination of histamine in Hymenoptera venoms. Allergy. 1982;37(29).
19. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wohrl S, et al. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. J Allergy Clin Immunol. 2001 Dec;108(6):1045-52.
20. Hemmer W. [Cross-reactivity to honeybee and wasp venom]. Hautarzt. 2008 Mar;59(3):194-9.
21. Nelson DR, Collins AM, Hellmich RL, Jones RT, Helm RM, Squillace DL, et al. Biochemical and immunochemical comparison of Africanized and European honeybee venoms. J Allergy Clin Immunol. 1990 Jan;85(1 Pt 1):80-5.
22. Hoffman DR. Allergens in Hymenoptera venom. XXV: The amino acid sequences of antigen 5 molecules and the structural basis of antigenic cross-reactivity. J Allergy Clin Immunol. 1993 Nov;92(5):707-16.
23. Hoffman DR. Hymenoptera venom allergens. Clin Rev Allergy Immunol. 2006 Apr;30(2):109-28.
24. G.Jung E. Duale Reihe-Dermatologie. Bob AuK, editor: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
25. Streibert C. Allergische Reaktion Typ I. 2009.
26. Silbernagl S LF. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2nd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
27. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. JAMA. 1989 Jul 14;262(2):240-4.
28. HL M. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res. 1966;3(331-333).
29. Ring J MK. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet. 1977;1:466-9.
30. Reisman RE, Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. J Allergy Clin Immunol. 1989 Sep;84(3):331-7.

31. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. J Allergy Clin Immunol. 2003 Aug;112(2):451-2.
32. Korman SH, Jabbour S, Harari MD. Multiple hornet (Vespa orientalis) stings with fatal outcome in a child. J Paediatr Child Health. 1990 Oct;26(5):283-5.
33. Ruëff F PB, Fuchs T. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. Allergo Journal. 2000;9:458-72.
34. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. J Allergy Clin Immunol. 1988 Sep;82(3 Pt 1):370-81.
35. Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM. Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. J Pediatr. 1980 Aug;97(2):177-84.
36. Engel T, Heinig JH, Weeke ER. Prognosis of patients reacting with urticaria to insect sting. Results of an in-hospital sting challenge. Allergy. 1988 May;43(4):289-93.
37. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. J Allergy Clin Immunol. 1992 Sep;90(3 Pt 1):335-9.
38. Lantner R, Reisman RE. Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect-sting anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 1989 Dec;84(6 Pt 1):900-6.
39. Ruëff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006 Aug;6(4):284-8.
40. 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 May;85(5):607-10.
41. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. Allergy. 1983 Apr;38(3):195-200.
42. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. Int Arch Allergy Immunol. 2009;148(3):261-4.

43. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16(2):75-8.
44. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 1997 Aug;100(2):182-4.
45. Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ. Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. Allergy. 2013 Feb 14.
46. Annila I, Hurme M, Miettinen A, Kuusisto P, Nieminen MM. Lymphocyte subpopulations, cytokine release and specific immunoglobulin G in reactive and nonreactive beekeepers. J Investig Allergol Clin Immunol. 1998 Mar-Apr;8(2):109-14.
47. Przybilla B MU, Janisch R, Rueff F. Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie(DGAI). Allergo Journal. 2004;13:440-2.
48. Light WC, Reisman RE, Shimizu M, Arbesman CE. Clinical application of measurements of serum level of bee venom-specific IgE and IgG. J Allergy Clin Immunol. 1977 Mar;59(3):247-53.
49. Sturm GJ, Jin C, Kranzelbinder B, Hemmer W, Sturm EM, Griesbacher A, et al. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. PLoS One. 2011;6(6):e20842.
50. Testprinzip ImmunoCAP Spezifisches IgE. Thermo Scientific; Available from: http://www.phadia.com/de-AT/Labors/Allergie/Produkte/Tests/ImmunoCAP-Spezifisches-IgE/Testprinzip-ImmunoCAP-Spezifisches-IgE/.
51. Dubois AE, van der Heide S. Basophil-activation tests in Hymenoptera allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 Aug;7(4):346-9.
52. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. Clin Exp Allergy. 2009 Nov;39(11):1730-7.
53. Ruëff F, Przybilla B, Muller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect

Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 1996 Apr;51(4):216-25.
54. Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 1994 Feb;93(2):431-6.
55. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. Lancet. 1996 Aug 3;348(9023):301-2.
56. Ring J BK, Duda D, Enschenhagen T. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Allergo Journal. 2007;16:420-34.
57. Fricker M HA. Allergischer Notfall: Die Therapie-Adrenalin für Arzt und Patient. Therapeutische Umschau. 2005;6:345-9.
58. The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. AAAI Board of Directors. J Allergy Clin Immunol. 1994 Oct;94(4):666-8.
59. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):837-44.
60. Chamberlain D. Emergency medical treatment of anaphylactic reactions. Project Team of the Resuscitation Council (UK). J Accid Emerg Med. 1999 Jul;16(4):243-7.
61. Hardman JG GGA, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Ed. ed. New York: McGraw-Hill Companies; 1996.
62. Kaiser H KH. Cortisontherapie-Corticoide in Klinik und Praxis. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2002.
63. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. CMAJ. 2003 Aug 19;169(4):307-11.
64. Muller U, Mosbech H, Blaauw P, Dreborg S, Malling HJ, Przybilla B, et al. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. Clin Exp Allergy. 1991 May;21(3):281-8.
65. Muller U, Mosbech H, Aberer W, Dreborg S, Ewan P, Kunkel G, et al. Adrenaline for emergency kits. Allergy. 1995 Oct;50(10):783-7.
66. Fischer J, Knaudt B, Caroli UM, Biedermann T. Factory packed and expired - about emergency insect sting kits. J Dtsch Dermatol Ges. 2008 Sep;6(9):729-33.

67. Ruëff F PB. Nebenwirkungen und Erfolg der Insektengifthyposensibilisierung. Allergo Journal. 2005;14:560-8.
68. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. J Allergy Clin Immunol. 1992 Feb;89(2):529-35.
69. Jutel M, Muller UR, Fricker M, Rihs S, Pichler WJ, Dahinden C. Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. Clin Exp Allergy. 1996 Oct;26(10):1112-8.
70. Creticos PS, Adkinson NF, Jr., Kagey-Sobotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM, et al. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. J Clin Invest. 1985 Dec;76(6):2247-53.
71. Reisman RE, Arbesman CE, Lazell M. Clinical and immunological studies of venom immunotherapy. Clin Allergy. 1979 Mar;9(2):167-74.
72. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Allergy. 2005 Dec;60(12):1459-70.
73. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. N Engl J Med. 1990 Dec 6;323(23):1601-3.
74. Erasmus C, Blackwood W, Wilson J. Infantile multicystic encephalomalacia after maternal bee sting anaphylaxis during pregnancy. Arch Dis Child. 1982 Oct;57(10):785-7.
75. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kuhr J, Lepp U, Niggemann B, et al. [Allergen immunotherapy - a position paper of the German society for allergology and clinical immunology]. Pneumologie. 2001 Sep;55(9):438-44.
76. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. J Allergy Clin Immunol. 1990 Apr;85(4):709-12.
77. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. J Allergy Clin Immunol. 2005 Mar;115(3):606-10.
78. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2000 Feb;105(2 Pt 1):385-90.

79. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. J Allergy Clin Immunol. 1997 Jan;99(1 Pt 1):153-4.
80. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. N Engl J Med. 1978 Jul 27;299(4):157-61.
81. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 2000 Nov;55(11):1005-10.
82. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 1981 May;67(5):370-4.
83. Berchtold E, Maibach R, Muller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. Clin Exp Allergy. 1992 Jan;22(1):59-65.
84. Brockow K, Kiehn M, Riethmuller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 1997 Oct;100(4):458-63.
85. Muller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, et al. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2008 Nov;122(5):1001-7 e4.
86. Thurnheer U, Muller U, Stoller R, Lanner A, Hoigne R. Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. Allergy. 1983 Oct;38(7):465-75.
87. Bernstein JA, Kagen SL, Bernstein DI, Bernstein IL. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. Ann Allergy. 1994 Nov;73(5):423-8.
88. Reimers A, Hari Y, Muller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. Allergy. 2000 May;55(5):484-8.

89. Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. J Allergy Clin Immunol. 2002 Dec;110(6):928-33.
90. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 1999.
91. Urbanek R, Karitzky D, Forster J. [Hyposensitisation treatment with pure bee venom (author's transl)]. Dtsch Med Wochenschr. 1978 Oct 20;103(42):1656-60.
92. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study. III: Safety of venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 1990 Nov;86(5):775-80.
93. Mosbech H MH, Biering I. Immunotherapy with yellow jacket venom. Allergy. 1984;39:543-9.

9 Anhang - Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	**Bernhard Breitegger**
Geburtsdatum	19.01.1987
Geburtsort	Klagenfurt
Staatsbürgerschaft	Österreich
Familienstand	ledig
Adresse	Verdagasse 9, 9020 Klagenfurt
E-mail	bernhard.breitegger@gmx.at

Schulausbildung

09.1993-07.1994	Volksschule in Perchtoldsdorf bei Wien
09.1994-07.1997	Volksschule in Klagenfurt
09.1997-07.2005	1.-8. Klasse im BG/BRG Mössingerstrasse in Klagenfurt

Präsenzdienst

11.2005-07.2006	Windischkaserne Klagenfurt

Universitäre Ausbildung

Diplomstudium Humanmedizin in Graz seit dem Wintersemester 2006/2007. Bestehen der ersten Diplomprüfung mit Erreichen des zweiten Studienabschnittes im Wintersemester 2007/2008. Bestehen der zweiten Diplomprüfung mit Erreichen des dritten Studienabschnittes im Wintersemester 2011/2012.

Bachelorstudium Sportwissenschaften in Graz seit dem Sommersemester 2009.

Famulaturen

2007 HNO am LKH Klagenfurt
2008 Unfallchirurgie am UKH Klagenfurt
2009 Orthopädie Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt
2009 Innere Medizin LKH Laas, Kärnten
2009 Allgemeinchirurgie Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt
2010 Herz-Kreislauf-Rehabilitation Privatklinik Althofen, Kärnten

2011 Allgemeinchirurgie Krankenhaus St. Veit, Kärnten

Praktisches Jahr

2011 UKH Graz
2011 Allgemeinmedizin, Graz
2012 Innere Medizin, Stadtklinik Bad Tölz, Deutschland
2012 Emergency Medicine, Royal Brisbane and Women`s Hospital, Australien

Kenntnisse/ Fähigkeiten/ Interessen

- EDV-Kenntnisse
- Fremdsprachen: gute Englischkenntnisse, gute Italienischkenntnisse
- Mitgliedschaft: Ruderverein Nautilus Klagenfurt
- Hobbies: Sport (österreichischer Juniorenmeister Rudern)