

Diplomarbeit

**Prävalenz und Entstehungsmechanismen von
gesteigerten Lokalreaktionen nach
Hymenopterenstichen**

eingereicht von

Patrik Tripolt

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.sci.med. Gunter Sturm

und Dr.in scient.med. Lisa Arzt-Gradwohl, MSc.

Graz, am 28.01.2020

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 28.01.2020

Tripolt Patrik eh

Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich als Verfasser dieser Diplomarbeit bei Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.sci.med. Gunter Sturm für die hervorragende Betreuung bedanken. Vor allem bin ich ihm aber für die tollen Erfahrungen dankbar, die er mir ermöglicht hat.

Ein großer Dank gilt aber auch Dr.in scient.med. Lisa Arzt-Gradwohl, MSc., die mich mit Ihrem großen Engagement unterstützt hat und immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Ich weiß beide nicht nur auf Grund Ihrer wissenschaftlichen Kenntnisse sehr zu schätzen, sondern vor allem auch wegen Ihrer Freundlichkeit, mit der sie mich aufgenommen haben.

Ich möchte die Gelegenheit aber auch nutzen, um mich bei meiner Familie und meinen Freunden zu bedanken.

Vor allem sind meine Eltern zu erwähnen, auf deren Unterstützung ich schon mein ganzes Leben lang vertrauen kann. Sie tragen einen großen Anteil am Erfolg meines Studiums und auch am Erreichen meiner persönlichen Ziele.

Auch meiner Freundin möchte ich Danke sagen. Nicht nur dafür, dass ich die letzten Jahre immer auf sie zählen konnte, sondern auch dafür, dass sie mit ihrer liebevollen Art zu einem Teil in meinem Leben geworden ist, den ich nicht mehr missen möchte.

Besonders möchte ich mich auch bei meiner Oma bedanken, die immer an mich geglaubt hat und für mich da war.

Natürlich möchte ich mich aber auch bei all meinen Freunden bedanken, die meine Studienzeit zu einer unvergesslichen und einzigartig schönen Zeit gemacht haben.

Zusammenfassung

Prävalenz und Entstehungsmechanismen von gesteigerten Lokalreaktionen nach Hymenopterenstichen

Einleitung:

Gesteigerte Lokalreaktionen nach Hymenopterenstichen sind wahrscheinlich IgE-vermittelte Reaktionen. Ältere Studien belegen, dass die meisten Patientinnen und Patienten, welche eine gesteigerte Lokalreaktion aufwiesen, auch einen positiven Hauttest zeigten. Jedoch konnten bei nur ungefähr der Hälfte positive sIgE-Werte nachgewiesen werden, sofern diese durch das alte RAST-System bestimmt wurden.

Methoden:

Es wurden für diese retrospektive Studie die Daten von 620 Patientinnen und Patienten ausgewertet. Eingeschlossen wurden 310 Personen, welche unter gesteigerten Lokalreaktionen litten, sowie 310 Personen mit systemischen Stichreaktionen in der Vergangenheit. Das Ziel war es herauszufinden, ob generell sIgE im Serum bei Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen nachgewiesen werden kann. Des Weiteren wurden sowohl die Werte von sIgE und sIgG₄, als auch weitere klinische Parameter zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Ergebnisse:

Von den 310 Personen mit gesteigerten Lokalreaktionen, wiesen 250 (80,6%) eine Schwellung mit einem Durchmesser von 10-20 cm auf und 60 (19,4%) eine, die größer als 20 cm war. Patientinnen und Patienten mit systemischen Stichreaktionen litten vorwiegend unter moderaten bis schweren Reaktionen. Positive sIgE-Werte wurden in 80,9% der Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen und zu 95,2% bei jenen mit systemischen Stichreaktionen gefunden ($p < 0,001$). Jedoch unterscheiden sich die Medianwerte des spezifischen IgE für Bienengift ($p = 0,988$), Wespengift ($p = 0,757$) und des Gesamt-IgE ($p = 0,386$) nicht zwischen den beiden Kollektiven. Gesteigerte Lokalreaktionen traten nur bei 3,4% der Personen nach einem Stich am Stamm auf, wohingegen 15,4% der systemischen Stichreaktionen nach einem

Stich am Stamm resultierten (OR: 5,192; 95% CI: 2,489-10,831; $p < 0,001$). Ähnlich verhielt es sich bei Stichen am Capillitium: Auch hier traten gesteigerte Lokalreaktionen seltener auf als systemische Stichreaktionen (8,1% versus 26,2%; OR: 4,030; CI 1,086-14,951; $p = 0,035$).

Interessanterweise wurde das Vorhandensein von inhalativen Allergien öfter bei Personen mit gesteigerten Lokalreaktionen (36,8%) beobachtet als bei Personen mit systemischen Stichreaktionen (22,6%; OR: 0,501; CI: 0,353-0,713; $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen:

Mit dem CAP System konnte sIgE im Serum bei einem Großteil der Personen mit gesteigerten Lokalreaktionen bestimmt werden. Dies wiederum lässt darauf schließen, dass das sIgE eine wichtige Rolle in der Entwicklung von gesteigerten Lokalreaktionen spielt. Die Medianwerte unterschieden sich jedoch nicht zwischen den beiden Gruppen. Daher stellt die Bestimmung des sIgE kein passendes Mittel dar, um zwischen gesteigerten Lokalreaktionen und systemischen Stichreaktionen zu unterscheiden; die Art zukünftiger Stichreaktionen ist nicht vorhersagbar.

Abstract

Prevalence and underlying mechanism of large local reactions after Hymenoptera stings

Background:

Large local reactions (LLR) to Hymenoptera stings are potentially IgE-mediated late-phase inflammatory reactions. In older studies, most of patients with LLR were skin test positive, but only approximately half of the patients had detectable sIgE, when sIgE was determined by the old RAST system.

Method:

For this retrospective study, data of 620 patients has been evaluated. Three hundred and ten patients who suffered from LLR and 310 patients with a history of systemic sting reactions (SSR) were included in the study. The aim was to clarify if sIgE can generally be detected by the CAP system in patients with LLR.

Furthermore, sIgE levels, sIgG₄-levels and other clinical parameters have been compared between patients with LLR and SSR.

Results:

In the LLR group, 250 (80,6%) patients reported a LLR of 10-20 cm, whereas 60 (19,4%) had swellings greater than 20 cm. Patients with SSR predominantly suffered from moderate to severe sting reactions.

Positive sIgE levels were detected in 80,9% of patients with LLR and 95,2% of patients with SSR ($p < 0,001$). However, mean sIgE levels to bee or vespid venom ($p = 0,988$, $p = 0,757$, respectively) and tIgE levels ($p = 0,386$) did not differ between patients with LLR and SSR.

Large local reactions occurred in only 3,4% of patients after stings on the trunk, while 15,4% of SSR resulted from stings on this site (OR: 5,192; 95% CI: 2,489-10,831; $p < 0,001$). Similarly, LLR were also less frequent on the capillitium compared to SSR (8,1% versus 26,2%; OR: 4,030; CI 1,086-14,951; $p = 0,035$).

Interestingly, inhalant allergies were observed more frequently in patients with LLR (36,8%) compared to patients with SSR (22,6%; OR: 0,501; CI: 0,353-0,713; $p < 0,001$).

Conclusion:

With the CAP system, sIgE in the serum can be detected in most of the patients with LLR. This indicates an important role of sIgE in the development of large local reactions. However, since mean sIgE levels did not differ between patients with LLR or SSR, sIgE determination is not a suitable tool to distinguish between these reactions and cannot be used as predictive parameter in terms of the outcome of future sting reactions.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
Inhaltsverzeichnis	8
Glossar und Abkürzungen	10
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
1 Einleitung	13
1.1 Allgemein	13
1.1.1 Allergologisch bedeutsame Insektengifte	13
1.1.1.1 Bienengift	14
1.1.1.2 Wespengift	16
1.2 Allergien allgemein	18
1.2.1 Typ I-Reaktion	19
1.2.2 Typ-II-Reaktion	21
1.2.3 Typ-III-Reaktion	21
1.2.4 Typ-IV-Reaktion	22
1.2.5 Laborparameter	22
1.3 Hymenopterenengiftallergie	24
1.3.1 Gesteigerte Lokalreaktionen	24
1.3.2 Systemische Stichreaktionen	25
1.3.3 Risikofaktoren	27
1.3.4 Therapie der Hymenopterenengiftallergie	29
1.3.4.1 Akuttherapie der gesteigerten Lokalreaktionen	29
1.3.4.2 Akuttherapie der systemischen Stichreaktionen	30
1.3.4.3 Immuntherapie mit Insektengift (VIT)	31
2 Material und Methoden	33
2.1 Methoden	33
2.1.1 Erhobene Daten	33
2.2 Patientinnen- und Patientenkollektiv	34
2.2.1 Geschlechterverteilung	34
2.2.2 Altersverteilung	35
3 Ergebnisse	36

3.1	Nachweis von sIgE.....	36
3.2	Nachweis von sIgG ₄	38
3.3	Stichlokalisation	39
3.4	Vorhandensein inhalativer Allergien	40
3.5	Serumtryptase.....	41
3.6	Einnahme antihypertensiver Begleitmedikation.....	42
3.7	Größe, Dauer und Anzahl gesteigerter Lokalreaktionen	43
3.8	Grad der systemischen Stichreaktionen.....	45
	Diskussion	46
	Literaturverzeichnis	49

Glossar und Abkürzungen

ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay
IgE	Immunglobulin E – Antikörper
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-13	Interleukin-13
kg	Kilogramm
MW	Molekulargewicht (=molecular weight)
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
slgE	spezifische Immunglobulin E - Antikörper
slgG ₄	spezifische Immunglobulin G ₄ - Antikörper
T _{H1}	Typ-1 T-Helferzellen
T _{H2}	Typ-2 T-Helferzelle
tlgE	totale Immunglobulin E - Antikörper
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
VIT	Venom Immunotherapy

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Taxonomie der Hymenopteren

©Wolfgang Hemmer, FAZ Wien

Abbildung 2: *Apis mellifera*

©www.shutterstock.com

Abbildung 3: *Bombus terrestris*

©www.shutterstock.com

Abbildung 4: *Vespula vulgaris*

©www.shutterstock.com

Abbildung 5: *Vespa crabro*

©www.shutterstock.com

Abbildung 6: Haupttypen pathogener Immunreaktionen nach Coombs und Gell

Abbildung 7: Epidemiologie

Grafik: <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Europa.svg> (Stand 20.11.2019)

Daten: Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. Clin Exp Allergy. 2009;39(10):1467-1476.

Abbildung 8: Patientinnen und Patienten mit nachweisbarem sIgE

Abbildung 9: positive sIgE-Werte im Detail

Abbildung 10: positive sIgE-Werte (Werte >0,1kU/L positiv)

Abbildung 11: Stichlokalisierung

Abbildung 12: Vorhandensein inhalativer Allergien

Abbildung 13: Serumtryptase

Abbildung 14: Größe der gesteigerten Lokalreaktionen

Abbildung 15: Dauer der gesteigerten Lokalreaktionen

Abbildung 16: Grad der systemischen Stichreaktionen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick Bienengiftallergene

<http://www.allergen.org> (Stand: 16.01.2020)

Tabelle 2: Überblick Wespengiftallergene

<http://www.allergen.org> (Stand: 16.01.2020)

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Ring und Messmer

Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet. 1977;1(8009):466-469.

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach Müller

Muller HL. Diagnosis and treatment of insect hypersensitivity. J Asthma Res 1966;3(4):331-333.

Tabelle 5: Geschlechterverteilung

Tabelle 6: Altersverteilung

Tabelle 7: sIgE-Werte

Tabelle 8: sIgG₄-Werte

Tabelle 9: Serumtryptase

Tabelle 10: Einnahme der antihypertensiven Begleitmedikation

Tabelle 11: Einnahme der antihypertensiven Begleitmedikation (detailliert)

1 Einleitung

1.1 Allgemein

Begegnungen mit Insekten sind für einen Menschen kaum zu vermeiden. Egal ob sie dem Menschen in der Bestäubung diverser Obst- und Gemüsesorten nützlich sind, der Bekämpfung von anderen Schädlingen dienen, als Honigproduzenten fungieren oder selbst als Nahrungsmittel am Speiseplan stehen, ein Leben ohne Insekten ist schwer vorstellbar.¹ Neben den für diese Arbeit bedeutsamen Bienen und Wespen, stellen Insekten im Allgemeinen mit beinahe 70%, also schätzungsweise einer Million Insektenarten, die wohl artenreichste und vielfältigste Klasse des Tierreichs dar.² Die Ordnung der Hymenoptera (Hautflügler), zu denen sowohl Bienen, Wespen, aber auch Ameisen zählen³, ist durch ihren analogen Körperbau leicht von anderen zu unterscheiden. Neben den beißenden Oberkiefern und zungenförmig verlängerten Maxillen sind besonders auch der am Hinterleibsende liegende Wehrstachel (*Aculeus*)⁴, welcher mit einer Giftblase und zwei Giftdrüsen in Verbindung steht, typisch.⁵

1.1.1 Allergologisch bedeutsame Insektengifte

Stiche durch Hautflügler sind die wohl häufigste Form einer Vergiftung durch Tiere. Im Wesentlichen sind es zwei Hymenopteren-Familien, welche gefährlich sein können: zum einen die der Bienen, zum anderen die Familie der Wespen. Dies resultiert jedoch nicht auf Grund der toxischen Wirkung ihrer Gifte, denn diese bleibt neben den bald abklingenden Schmerzen meist folgenlos. Relevanter sind die in den Giften vorhandenen, aktiven Allergene, durch die disponierte Menschen schon durch einen Stich hochgradig sensibilisiert werden können, sodass es bereits beim nächsten Stich zu schwerwiegenden Reaktionen kommen kann.⁶

¹ Preston-Mafham R & K. Das große Buch der Insekten. Köln: DuMont. 2000; 414 - 430

² Resh V, Carde R. Encyclopedia of INSECTS. USA: Academic Press – An imprint of Elsevier Science. 2003; xxv - xxvii

³ Günther K, Hannemann H, Hieke F, Königsmann E, Schumann H. Urania-Tierreich: in sechs Bänden. Insekten. 1. Auflage. Leipzig, Jena, Berlin: Urania-Verlag. 1994; 353

⁴ Schmiedeknecht O. Die Hymenopteren Mitteleuropas. Nach ihren Gattungen und zum großen Teil auch nach ihren Arten analytisch bearbeitet. Jena: Verlag von Gustav Fischer. 1907;1

⁵ Günther K, Hannemann H, Hieke F, Königsmann E, Schumann H. Urania-Tierreich: in sechs Bänden. Insekten. 1. Auflage. Leipzig, Jena, Berlin: Urania-Verlag. 1994; 355f

⁶ Mebs D. Gifftiere. Ein Handbuch für Biologen, Toxikologen, Ärzte und Apotheker. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2010; 255

Als Überblick und zum leichteren Verständnis der Einteilung, soll die Taxonomie der Hymenopteren als Klassifikationsschema helfen, die verschiedenen Familien der Hautflügler zu unterscheiden (vgl. Abbildung 1).

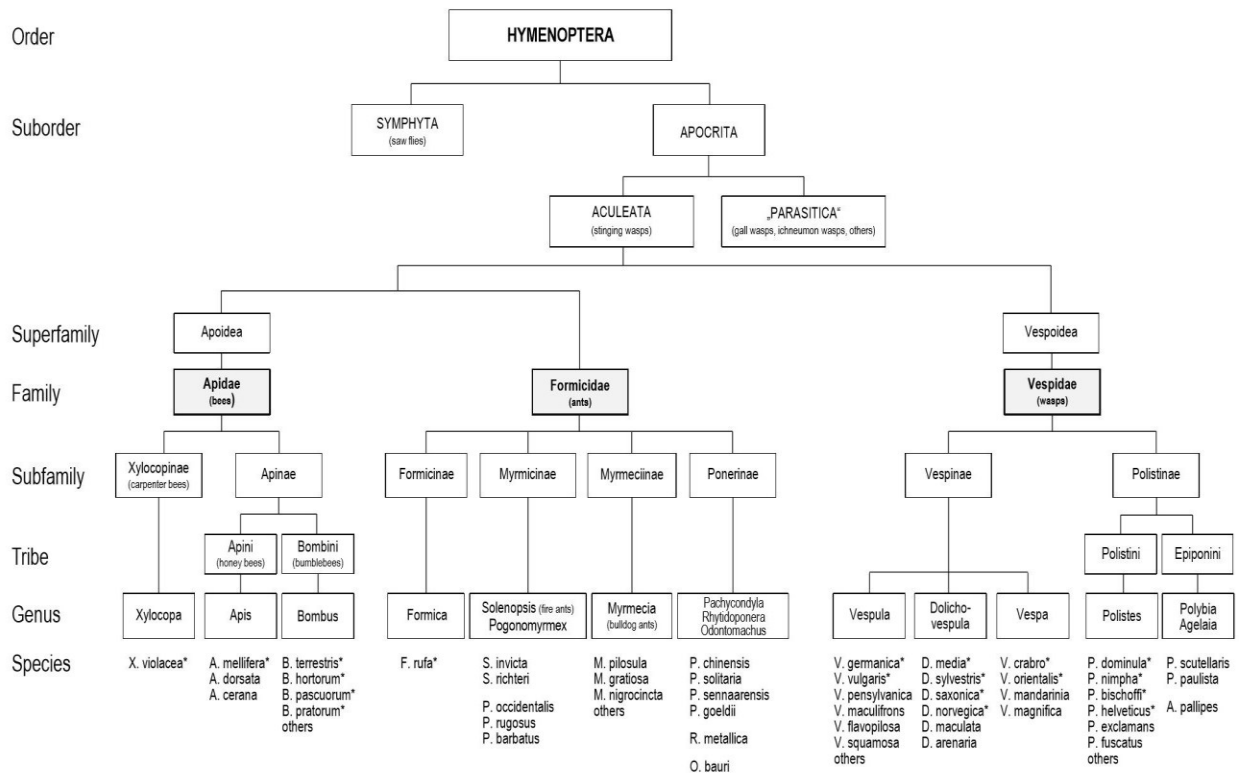


Abbildung 1: Taxonomie der Hymenopteren⁷

1.1.1.1 Bienengift

Die Überfamilie der Bienen (*Apoidea*) ist durch stark behaarte Tiere charakterisiert.⁸ Doch nicht nur die bekannteste Vertreterin, die Honigbiene (*Apis mellifera*), auch die Hummel (*Bombus*) beispielsweise gehört in diesen Verwandtschaftskreis. Der Stachel der meisten Arten ist viel zu kurz, als dass er die menschliche Haut durchdringen könnte.⁹ Jedoch kann es unter anderem nach Stichereignissen mit Honigbienen, Blattschneiderbienen, Mauerbienen und Hummeln zu schmerzhaften Reaktionen kommen.

⁷ ©Wolfgang Hemmer, FAZ Wien

⁸ Chinery M. Insekten Mitteleuropas. Ein Taschenbuch für Zoologen und Naturfreunde. 3. Auflage. Hamburg und Berlin: Verlag Paul Parey. 1984; 386-389

⁹ Günther K, Hannemann H, Hieke F, Königsmann E, Schumann H. Urania-Tierreich: in sechs Bänden. Insekten. 1. Auflage. Leipzig, Jena, Berlin: Urania-Verlag. 1994; 450-461

Der Stechapparat, bei dem es sich um einen umgewandelten Legeapparat handelt und daher auch nur die sterilen Arbeitsbienen einen solchen besitzen, bleibt beim Wegfliegen der Biene auf Grund der zwei mit Widerhaken versehenen Stechborsten in der Haut des Menschen stecken.¹⁰ Bei dem Stich einer Honigbiene werden 53 bis 148 µg des Bienengiftes in das Opfer injiziert.¹¹



Abbildung 2: *Apis mellifera*¹²



Abbildung 3: *Bombus terrestris*¹²

Neben den Hilfsfermenten Phospholipase A2 und Melittin, welche im Besonderen als Allergene des Bienengiftes wirksam sind¹³, gibt es auch noch zahlreiche andere wichtige Allergene, welche in Tabelle 1 aufgelistet sind.¹⁴

¹⁰ Teuscher E, Lindequist U. Biogene Gifte. Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2010; 834-838

¹¹ Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. J Allergy Clin Immunol 1994;93: 831-5.

¹² ©www.shutterstock.com

¹³ Teuscher E, Lindequist U. Biogene Gifte. Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2010; 834-838

¹⁴ <http://www.allergen.org> (Stand: 19.11.2019)

Überblick Bienengiftallergene

Allergen	Name/function	MW (kDa)
Biene (<i>Apis mellifera</i>)		
Api m 1	Phospholipase A2	16
Api m 2	Hyaluronidase	44
Api m 3	Acid phosphatase	43
Api m 4	Melittin	3
Api m 5	Dipeptidyl peptidase IV	100
Api m 6		8
Api m 7	CUB serine protease	39
Api m 8	Carboxylesterase	70
Api m 9	Serine carboxypeptidase	60
Api m 10	Icarapin variant 2	50-55
Api m 11	Major royal jelly protein	50
Api m 12	Vitellogenin	200

Tabelle 1: Überblick Bienengiftallergene¹⁵

1.1.1.2 Wespengift

In der Überfamilie der Wespen (*Vespoidea*) unterscheiden sich die verschiedenen Arten vor allem im Zeichnungsmuster auf Gesicht und Hinterleib.¹⁶ Neben der Gemeinen Wespe (*Vespa vulgaris*), eine der am häufigsten vorkommenden Wespenarten, wird auch die Hornisse (*Vespa crabro*) zur Familie der Vespidae gezählt, obwohl sie im Gegensatz zu fast all ihren heimischen verwandten Arten nicht schwarz-gelb gefärbt ist, sondern das Schwarz an Kopf und Brust mit hellerem oder dunklerem Rotbraun kombiniert ist. Zur Abwehr von zahlreichen Räubern¹⁷ und zum Erlegen von Beute, besitzen die weiblichen Tiere den im Hinterleib befindlichen Stechapparat. Dieser ist ähnlich dem der Bienen gebaut, die Widerhaken der Stechborsten sind jedoch kaum entwickelt.¹⁸

Bei einem Wespenstich werden bis zu 17 µg des Wespengiftes abgegeben.¹⁹

¹⁵ <http://www.allergen.org> (Stand: 16.01.2020)

¹⁶ Chinery M. Insekten Mitteleuropas. Ein Taschenbuch für Zoologen und Naturfreunde. 3. Auflage. Hamburg und Berlin: Verlag Paul Parey. 1984; 384f

¹⁷ Günther K, Hannemann H, Hieke F, Königsmann E, Schumann H. Urania-Tierreich: in sechs Bänden. Insekten. 1. Auflage. Leipzig, Jena, Berlin: Urania-Verlag. 1994; 430-437

¹⁸ Teuscher E, Lindequist U. Biogene Gifte. Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2010; 838-841

¹⁹ Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? Ann Allergy 1984;52: 276-8.



Abbildung 4: *Vespula vulgaris*²⁰



Abbildung 5: *Vespa crabro*²⁰

Eine besondere Gefahr für den Menschen besteht, wenn die Allergene des Wespengiftes zu tragen kommen. Hier wirken vor allem die Hilfsfermente, besonders die Hyaluronidase, die Phospholipase A1, sowie weitere Proteine.²¹

²⁰ ©www.shutterstock.com

²¹ Teuscher E, Lindequist U. Biogene Gifte. Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2010; 838-841

Überblick Wespengiftallergene

Allergen	Name/function	MW (kDa)
Wespen (<i>Vespula vulgaris</i>)		
Ves v 1	Phospholipase A1B	34
Ves v 2	Hyaluronidase	38
Ves v 3	Dipeptidylpeptidase IV	100
Ves v5	Antigen 5	23
Ves v 6	Vitellogenin	200

Tabelle 2: Überblick Wespengiftallergene²²

1.2 Allergien allgemein

Bei einer Allergie handelt es sich um eine immunologisch bedingte Überreaktion auf normalerweise harmlose, exogene Substanzen.²³ Diese Überempfindlichkeitsreaktion gegen bestimmte Antigene (Allergene) ist durch eine veränderten Reaktionslage des Organismus bedingt.²⁴

Man unterscheidet bei Überempfindlichkeitsreaktionen zwischen vier Reaktionstypen. Typ-I-Reaktionen sind IgE-vermittelt, bei den Typ-II-Reaktionen kommt es zur zytotoxischen Aktion oder zur komplementvermittelten Lyse, Typ-III-Reaktionen werden durch Immunkomplexablagerungen und Komplementaktivierung ausgelöst und Typ-IV-Reaktionen sind T-Zell-vermittelt.²⁵

²² <http://allergen.org> (Stand: 16.01.2020)

²³ Moll I. Duale Reihe. Dermatologie. 8. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2016;159

²⁴ Vaupel P, Schaible H, Mutschler E. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen.7. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2015; 199

²⁵ Blum H, Müller-Wieland D, Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie.10. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2018;637ff

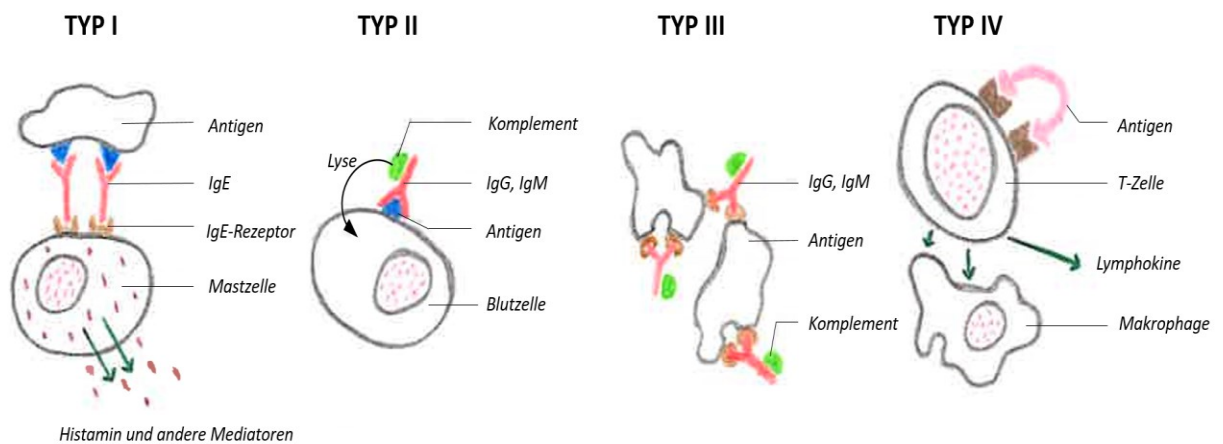


Abbildung 6: Haupttypen pathogener Immunreaktionen nach Coombs und Gell

1.2.1 Typ I-Reaktion

Bei diesem, sehr häufigen Reaktionstyp, handelt es sich um eine IgE-vermittelte Antikörperreaktion.²⁶

Immunglobuline sind Antikörper, welche in fünf Klassen eingeteilt werden können: IgM, IgG, IgA, IgD und IgE. Alle Antikörper bestehen aus je zwei schweren und leichten Ketten. Alle diese Ketten bestehen aus konstanten und variablen Anteilen, wobei der konstante Anteil der schweren Ketten den Typ des Immunglobulins bestimmt. Das IgE befindet sich im Blut in löslicher Form, auf der Oberfläche von Mastzellen ist es zellgebunden. Neben der Rolle bei allergischen Reaktionen kommt dem IgE außerdem eine wichtige Bedeutung in der Bekämpfung von Parasiten zu.²⁷

Bei Kontakt mit einem bestimmten Antigen (Allergen) geht einer allergischen Reaktion eine sogenannte Sensibilisierungsphase voraus. Hier reagiert der Organismus mit einer starken, T_{H2} -dominierten, IL-4-vermittelten, sowie durch Antikörper-Klassenwechsel ausgelösten Bildung von IgE.²⁸ T_{H2} -Zellen sind eine Subgruppe der T-Helferzellen. Neben der B-Zellaktivierung kommt es zur

²⁶ Blum H, Müller-Wieland D, Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie. 10. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2018;641-644

²⁷ Brandes R, Lang F, Schmidt R. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 32. Auflage. Berlin: Springer-Verlag GmbH. 2019;318f

²⁸ Vaupel P, Schaible H, Mutschler E. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2015; 199

Sezernierung von Zytokinen, vor allem von IL-4, IL-13 und auch IL-5. Dadurch wird die IgE-Bildung massiv gefördert.²⁹

Nach der Synthese von IgE-Antikörpern besetzen diese die hochaffinen IgE-Rezeptoren auf Mastzellen, basophilen Granulozyten oder eosinophilen Granulozyten. Bei erneutem Kontakt mit dem bestimmten Antigen reagiert dieses mit den IgE-Antikörpern und somit kommt es zur Aktivierung der Zellen. Dieser Reiz bedingt eine schnelle Freisetzung von bereits präformierten Stoffen aus den Mastzellen. Zu ihnen zählen beispielsweise Histamin, Proteasen, sowie chemotaktische und aktivierende Faktoren. Zudem führt dieser Reiz zu einer Neubildung und Freisetzung von Leukotrienen, Prostaglandin D und Zytokinen, wie beispielsweise TNF- α , PAF und Interleukinen. Sowohl durch das Absondern von diesen neu gebildeten Mediatorsubstanzen als auch der präformierten Stoffe wird die sogenannte Sekundärreaktion in Gang gesetzt. In dieser Phase kann es zu den typischen klinischen Beschwerden kommen³⁰. Je nach Allergenexposition können diese lokal oder generalisiert, von Juckreiz und Schwellung bis hin zum anaphylaktischen Schock, auftreten.

Beispielhaft für Typ-I-Sofortreaktionen sind jedoch nicht nur Allergene, auf welche die Haut reagiert. Allergene in der Luft (z.B. Pollen, Milbenstaub, Tierhaare) können auch Reaktionen im Respirationstrakt auslösen. Nahrungsmittelallergene (z.B. Frucht- oder Fischbestandteile) wiederum bewirken Reaktionen im Gastrointestinaltrakt.³¹

Eine untergeordnete Rolle spielt bei allergischen Reaktionen die Spätphasereaktion. Hier kann es durch Zellinfiltration von ebenfalls angelockten eosinophilen Granulozyten, Makrophagen und T_{H2}-Zellen durch die Freisetzung von zytotoxischen Molekülen zu Gewebsschädigungen kommen.³²

²⁹ Blum H, Müller-Wieland D, Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie. 10. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2018;591-595

³⁰ Vaupel P, Schaible H, Mutschler E. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2015; 199f

³¹ Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2018;56

³² Vaupel P, Schaible H, Mutschler E. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2015; 199f

1.2.2 Typ-II-Reaktion

Reaktionen dieses Typs werden durch die Bindung von IgG-Antikörpern und IgM-Antikörpern an Antigenen auf der Zelloberfläche ausgelöst. Eine häufige Folge ist neben der Opsonisierung, mit darauffolgender Phagozytose, eine zytotoxische Reaktion. Das heißt, dass es zur Aktivierung des Komplementsystems mit anschließender Zytolyse der Zielzellen kommt.

Typische Beispiele für Typ-II-Reaktionen sind Blutgruppenunverträglichkeiten im Rahmen von Transfusionszwischenfällen, eine hyperaktive Transplantatabstoßung oder Unverträglichkeitsreaktionen durch Autoantikörper bei bestimmten Autoimmunerkrankungen.³³

1.2.3 Typ-III-Reaktion

Bei diesen Reaktionstypen besteht die Ursache in gewebsschädigenden Immunkomplexen eines löslichen Antigens und dem passenden Antikörper. Diese Immunkomplexe aktivieren das Komplementsystem und werden normalerweise durch Phagozyten schnell entfernt. Werden diese Immunkomplexe vermehrt gebildet oder im unzureichenden Maße phagozytiert, lösen sie, über das Komplementsystem, sowie neutrophile Granulozyten, Mastzellen und Makrophagen, Entzündungen aus.

Auftreten können diese Reaktionen sowohl lokal als auch generalisiert. Beispiele für lokale Entzündungen sind Lungenerkrankungen wie die Farmerlunge (bei wiederholtem Kontakt mit verschimmeltem Heu) oder die Vogelzüchterlunge (bei wiederholtem Kontakt mit Exkrementen von Tauben oder Hühnern). Beispielhaft für generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen sind bestimmte Formen der chronischen Glomerulonephritis, die sogenannte Serumkrankheit oder bestimmte Autoimmunerkrankungen.³⁴

³³ Vaupel P, Schaible H, Mutschler E. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2015; 199f

³⁴ Vaupel P, Schaible H, Mutschler E. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2015; 200f

1.2.4 Typ-IV-Reaktion

Dieser Reaktionstyp ist in erster Linie T-Zell-vermittelt und erreicht verzögert sein Maximum nach 2-4 Tagen. Makrophagen phagozytieren das Antigen und präsentieren es in aufgearbeiteter Form den T-Zellen. Die Sensibilisierung dauert dann einige Tage und beim Zweitkontakt werden zahlreiche T-Helferzellen zu T_{H1}-Zellen aktiviert. Diese regen die Monozytenbildung an, locken Makrophagen herbei und führen in ihrer Gesamtheit zu einer starken Entzündungsreaktion, bei der Gewebe im großen Ausmaß zerstört werden kann.

Auslösend sind vor allem Erregerproteine (z.B. Tuberkulose, Lepra, Leishmaniose), Medikamente, Metalle, Kosmetika oder andere Fremdproteine. Auf der Haut zeigt sich das typische Krankheitsbild der Kontaktdermatitis.³⁵

1.2.5 Laborparameter

Zu den wichtigen Parametern in der Allergologie, besonders bei Reaktionen vom Typ-I, zählt nicht nur das Gesamt-IgE und das spezifische IgE, sondern auch die Serumtryptase.

Erhöhte Werte des Gesamt-IgE können für eine Allergiedisposition oder auch eine Allergie sprechen. Bei Erwachsenen dient der Nachweis eines erhöhten Gesamt-IgE im Serum jedoch nur zur groben Orientierung. Denn nicht nur bei Allergikern können die Werte erhöht sein, auch nichtallergische Erkrankungen, wie zum Beispiel Parasitosen oder angeborene Immundefekte, können zu einer deutlichen Erhöhung des Gesamt-IgE führen.³⁶ Labortechnisch kann die Bestimmung, wie es früher üblich war, über das RAST-System oder über moderneren Verfahren, wie das CAP-System, erfolgen.³⁷

Bei Hymenoptereingiftallergien wird ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad von Stichreaktionen und der Höhe des Gesamt-IgE vermutet. Auch kann eine Korrelation zwischen dem Gesamt-IgE und dem spezifischen IgE beobachtet werden. Hier stehen höhere Werte beim Gesamt-IgE mit höheren spezifischen IgE-Werten in Verbindung. Patientinnen und Patienten mit

³⁵ Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2018;58f

³⁶ Grevers G, Röcken M. Taschenatlas Allergologie. Grundlagen, Diagnostik, Klinik. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2008;86f

³⁷ Jeep S, Kirchhof E, O'Connor A, Kunkel G. Comparison of the Phadebas RAST with the Pharmacia CAP system for insect venom. Allergy 1992;47: 212-7.

niedrigeren Gesamt-IgE-Werten weisen im Gegenzug niedrigere bis kaum vorhandene spezifische IgE Werte auf.³⁸

Mit der Bestimmung des spezifischen IgE hat man die Möglichkeit, die unterschiedlichsten Allergene konkret zu bestimmen. Bei der Insektengiftallergie gilt die Bestimmung des spezifischen IgE für Bienengift und Wespengift im gleichen Maße als Standard der Untersuchungsmethoden, wie die Anamnese mit der persönlichen Geschichte der Patientinnen und Patienten und Hauttestungen. Die genaue Unterscheidung zwischen einer Bienen- und Wespengiftallergie gestaltet sich hierbei jedoch schwierig³⁹, da bis zu 59% der Patientinnen und Patienten sowohl positive Werte gegen Bienengift als auch gegen Wespengift aufweisen. In diesem Fall spricht man vom Vorliegen einer Doppelsensibilisierung.⁴⁰

Bei einer allergischen Reaktion spielt auch die Serumtryptase eine wichtige Rolle. Sie wird bei der Degranulation aus Mastzellen freigesetzt und lässt sich, im Vergleich zum sehr flüchtigen Histamin, leichter bestimmen. Dieser Wert ermöglicht also eine Aussage über die Aktivität der Mastzellen und gibt Hinweise auf das Vorliegen einer Mastozytose.⁴¹ In der Insektengiftallergie gibt es auch hier Zusammenhänge zwischen den Serumtryptasewerten und dem Schweregrad von Stichreaktionen.⁴²

³⁸ Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, Wiednig M, Groselj-Strele A, Sturm EM et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2007;62(8):884-889.

³⁹ Vachová M, Panzner P, Malkusová I, Hanzlíková J, Vlas T. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(3):248-55.

⁴⁰ Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy*. 2009;64(4):543-8.

⁴¹ Grevers G, Röcken M. Taschenatlas Allergologie. Grundlagen, Diagnostik, Klinik. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2008;88f

⁴² Blum S, Gunzinger A, Müller U.R, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy*. 2011;66(2):222-228.

1.3 Hymenopterenengiftallergie

Bei einer Hymenopterenengiftallergie handelt es sich vor allem typischerweise um eine allergische Reaktion vom Reaktionstyp I.⁴³

Abhängig von den lokalen, klimatischen Verhältnissen, schwankt die Prävalenz, einen Hymenopterenstich zu erleben, in der Allgemeinbevölkerung zwischen 56,6% und 94,5%.⁴⁴ Klinisch treten Hymenopterenengiftallergien vor allem als gesteigerte Lokalreaktionen an der Stichstelle oder als systemische Stichreaktionen auf.⁴⁵

1.3.1 Gesteigerte Lokalreaktionen

Eine gesteigerte Lokalreaktion wird als eine Schwellung, welche mindestens einen Durchmesser von 10 cm erreicht und länger als 24 Stunden anhält, definiert.⁴⁵ Die Prävalenz, eine gesteigerte Lokalreaktion zu erleiden liegt zwischen 2,4% und 26,4%.⁴⁶ In Österreich berichteten von 1401 Befragten, 4,6% über eine gesteigerte Lokalreaktion⁴⁷. Der Mechanismus hinter der Entwicklung einer gesteigerten Lokalreaktion blieb bis dato undefiniert. Jedoch wird vermutet, dass der Mechanismus einer IgE vermittelten Spätphasereaktion ursächlich ist.⁴⁸ Ob gesteigerte Lokalreaktionen durch spezifisches IgE gegen die Insektengifte vermittelt sind oder nicht, dazu gibt es unterschiedliche Angaben in der Literatur. Jedoch ist der Großteil der Studien alt, umfasst ein kleines Patientenkollektiv und wurde mit aus heutiger Sicht veralteten Testmethoden durchgeführt.^{49 - 54}

⁴³ Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2018;56

⁴⁴ Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):341-346.

⁴⁵ Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-1349.

⁴⁶ Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1467-1476.

⁴⁷ Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy*. 2011;66(10):1395–1396.

⁴⁸ Golden DB. Large local reactions to insect stings. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2015;3(3):331-334.

⁴⁹ Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(4):494-498.

⁵⁰ Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szkló M, Valentine MD et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA*. 1989;262(2):240-4.

⁵¹ Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(2):179-185.

⁵² Grigoreas CH, Galatas ID, Kiamouris CH, Papaioannou D. Insect venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997;52(1):51–57.

⁵³ Fernandez J, Blanca M, Soriano J, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(8):1069–1074.

Daher ist es auch ein Ziel dieser Arbeit herauszufinden, ob generell IgE bei Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen nachgewiesen werden kann.

1.3.2 Systemische Stichreaktionen

Milde Symptome einer systemischen Stichreaktion manifestieren sich als generalisierte Hautsymptome, mit beispielsweise Erythemen (Flush), Urtikaria und Angioödem. Typische Beispiele für moderate Reaktionen sind Schwindel, Dyspnoe und Übelkeit. Schockzeichen, Bewusstseinsverlust und sogar Herz-Kreislauf-Versagen werden zu den Symptomen einer schweren systemischen Stichreaktion gezählt.⁵⁵

Im Zusammenhang steht der Begriff Anaphylaxie. Dieser ist weltweit nicht einheitlich definiert, man versteht darunter jedoch eine Maximalvariante der allergischen Soforttypreaktionen. Gekennzeichnet ist eine Anaphylaxie dadurch, dass sie systemisch ist, den gesamten Organismus erfassen kann und potenziell lebensbedrohliche Verläufe mit sich ziehen kann.^{56 - 60}

Tödliche Ausgänge dieser Reaktionen sind mit 0.03 bis 0.48 Todesfällen/1 000 000 Einwohner/Jahr⁶¹ sehr selten, bleiben in vielen Fällen jedoch auch unerkannt.⁶²

⁵⁴ Charpin D, Vervolet D, Haddi E, Segalen C, Tafforeau M, Birnbaum J et al. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc.* 1990;11(1):29–32.

⁵⁵ Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(4):330-337.

⁵⁶ Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):587–593.

⁵⁷ Ring J, Brockow K, Duda D et al. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo J.* 2007;16:420–434.

⁵⁸ Brockow K, Ring J. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergologie.* 2010;33(7):309–316.

⁵⁹ Ring J, Grosber M, Mohrenschlager M, Brockow K. Anaphylaxis: acute treatment and management. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:201–210.

⁶⁰ Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.

⁶¹ Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:341-346.

⁶² Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clinical and Experimental Allergy.* 2011;41(9):1201-1220.

Die Einteilung der systemischen Stichreaktionen erfolgt in der Regel entsprechend der Klassifikation nach Ring und Messmer.⁶³

Grad	Haut	GI-Trakt	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Nausea Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe Arrhythmie	Tachykardie (Zunahme >20/min Hypotension (Abnahme >20 mmHg syst.))
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz, Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Ring und Messmer⁶³

Eine andere Möglichkeit, den Schweregrad von systemischen Stichreaktionen einzuteilen, ist jene Klassifikation nach Müller.⁶⁴

Grad	Symptome
I	Generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Übelkeit oder Angstgefühl
II	Eines der Symptome von Grad I plus mindestens zwei der folgenden Symptome: Engegefühl im Brustkorb, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Schwindelgefühl, Bauchkoliken, generalisiertes Ödem
III	Eines der Symptome von Grad I oder II plus mindestens zwei der folgenden Symptome: Dyspnoe, Dysphagie, Stridor, Dysarthrie, Heiserkeit, Todesangst, Verwirrtheit
IV	Eines der Symptome von Grad I – III plus mindestens zwei der folgenden Symptome: Blutdruckabfall, Zyanose, Urin-/Stuhlinkontinenz, Kollaps, Bewusstseinsverlust

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach Müller⁶⁴

⁶³ Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet. 1977;1(8009):466-469.

⁶⁴ Muller HL. Diagnosis and treatment of insect hypersensitivity. J Asthma Res. 1966;3(4):331-333.

Der Prozentsatz an berichteten systemischen Stichreaktionen schwankt laut europäischen epidemiologischen Studien zwischen 0,3% und 7,5%.⁶⁵ In Österreich lag der Anteil der Personen mit systemischen Stichreaktionen bei 3,3%.⁶⁶

1.3.3 Risikofaktoren

Bezüglich der Risikofaktoren muss zwischen jenen unterschieden werden, welche mit einem höheren Risiko einen Stich zu erleiden einhergehen, und jenen, welche das Risiko einer schwereren Stichreaktion erhöhen.

Die Region, das Klima, die Temperatur, sowie das Insektenverhalten beeinflussen das Risiko von einem Insekt gestochen zu werden. Auch Bienenstöcke oder Wespenester in der Nähe von Wohnflächen, die Zugehörigkeit zu bestimmten Berufsgruppen oder die Ausübung von Outdoor-Sportarten müssen als Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.⁶⁷

Zu den Risikofaktoren einer schwereren Hymenopterenengiftallergie zählen kardiovaskuläre Erkrankungen und höheres Alter.⁶⁸ Es konnte nachgewiesen werden, dass speziell ältere Patientinnen und Patienten mit Hymenopterenengiftallergien und vorbestehender, kardiovaskulärer Erkrankung, ein erhöhtes Risiko aufweisen, an einem Insektenstich zu versterben.⁶⁹ Neben Mastozytose, Asthma, physischem sowie psychischem Stress, wird außerdem auch die Einnahme von antihypertensiver Medikation, speziell jener von Betablockern und ACE-Hemmern, als Risikofaktor für Anaphylaxie diskutiert.⁷⁰

Eine Kombination aus diesen verschiedenen Faktoren, welche nicht nur umweltbedingter Natur sind, sondern auch individuelle Risikofaktoren miteinschließen, trägt zum Krankheitsbild einer Hymenopterenengiftallergie bei.

⁶⁵ Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1467-1476.

⁶⁶ Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy* 2011;66(10):1395–1396.

⁶⁷ Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-1349.

⁶⁸ Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. *JDDG*. 2010;8(2):114-27.

⁶⁹ Sasvary T, Muller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124:1887-1894.

⁷⁰ Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. *JDDG*. 2010;8(2):114-27.

Dementsprechend ist auch das Auftreten von gesteigerten Lokalreaktionen (in Abbildung 7 rot) und systemischen Stichreaktionen (in Abbildung 7 grün) in den verschiedensten Regionen Europas unterschiedlich.⁷¹

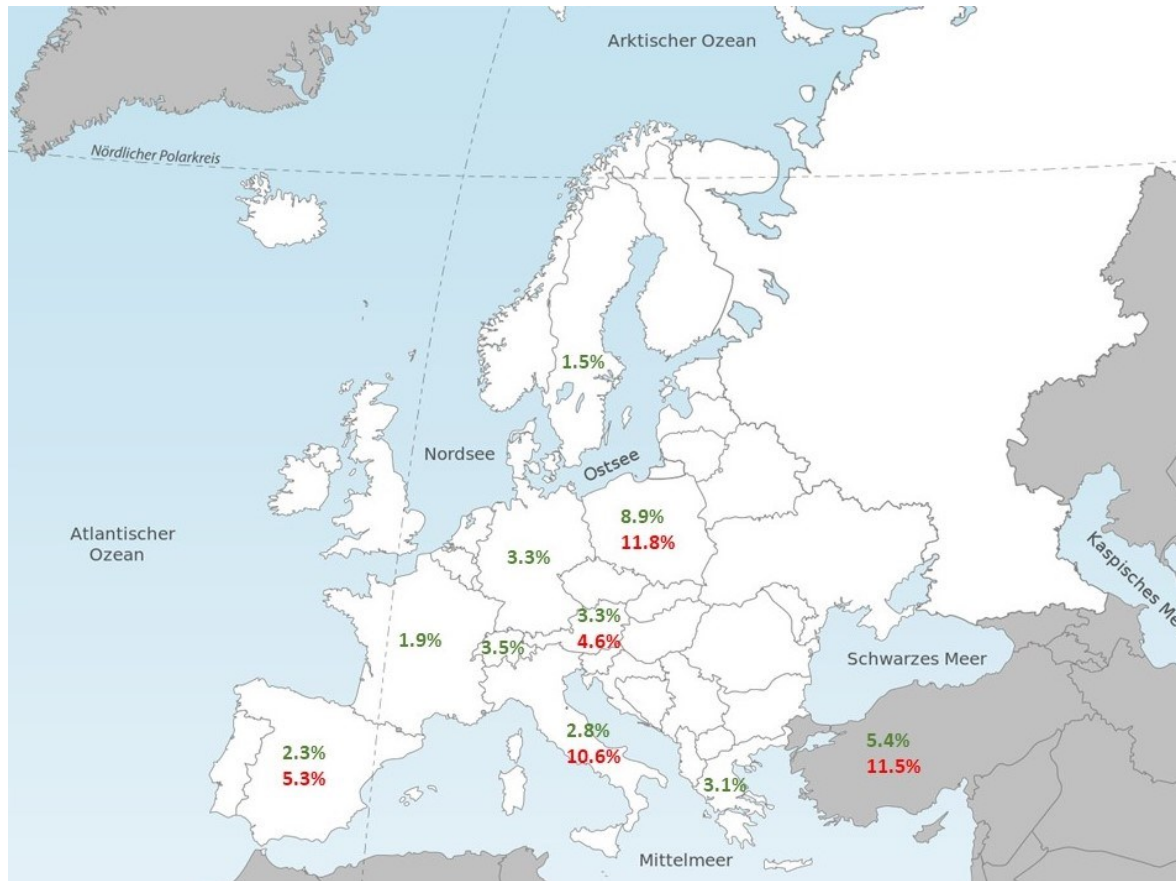


Abbildung 7: Epidemiologie⁷²

Das Risiko von zukünftigen systemischen Stichreaktionen bei Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen wird generell als gering erachtet.^{73, 74}

Eine Studie konnte beispielsweise zeigen, dass Personen mit einer einzigen, gesteigerten Lokalreaktion ein geringes Risiko für zukünftige, systemische Stichreaktionen haben, jene mit zwei aufeinanderfolgenden gesteigerten Lokalreaktionen in ihrer Vorgeschichte hatten sogar gar kein Risiko für spätere

⁷¹ Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. Clin Exp Allergy. 2009;39(10):1467-1476.

⁷² Grafik: <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Europa.svg> (Stand 20.11.2019)

Daten: Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. Clin Exp Allergy. 2009;39(10):1467-1476.

⁷³ Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. J Allergy Clin Immunol. 1984;74(4):494-498.

⁷⁴ Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwitrovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. J Pediatr. 1984;104(5):664-668.

systemische Stichreaktionen.⁷⁵ Andererseits gibt es jedoch auch eine aktuelle Studie, in der bis zu einem Viertel der Patientinnen und Patienten mit vorangegangenen gesteigerten Lokalreaktionen eine systemische Stichreaktion bei erneutem Kontakt aufwies.⁷⁶

1.3.4 Therapie der Hymenopterenstichallergie

Gesteigerte Lokalreaktion auf Grund von Hymenopterenstichen verursachen eine signifikante Morbidität und führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Um starke Beschwerden, wie jene einer massiven Schwellung, zu lindern, ist eine Behandlung von gesteigerten Lokalreaktionen erforderlich.⁷⁷ Aber auch systemische Stichreaktionen bedürfen auf Grund ihrer potenziellen Lebensbedrohlichkeit einer entsprechenden Therapie.⁷⁸

1.3.4.1 Akuttherapie der gesteigerten Lokalreaktionen

Die Behandlung gesteigerter Lokalreaktionen besteht in erster Linie in der lokalen Applikation von hoch potenten, topischen Glukokortikosteroiden in Form von Cremes oder Gelen. Es wird dazu geraten, mit dieser Therapie schnellstmöglich nach dem Sticheignis zu beginnen. Ergänzt werden sollte diese außerdem mit einem oral eingenommenen H1-Antihistaminikum.

Bei Auftreten einer gesteigerten Lokalreaktion auf Grund von Hymenopterenstichen sollten Patientinnen und Patienten jedenfalls so rasch wie möglich medizinische Hilfe aufsuchen, um zu klären, ob eine weitere Therapie notwendig ist, etwa die Gabe von systemischen Glukokortikoiden oder eine medizinische Nachbeobachtung. Notwendig wäre diese beispielsweise im Falle eines Stiches im Gesichtsbereich, da etwa einer Obstruktion des Respirationstraktes vorgebeugt werden kann, oder eine schnelle Sicherung der Atemwege möglich wäre.⁷⁹

⁷⁵ Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:21.

⁷⁶ Bilo MB, Martini M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Cortellini G, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life. *Allergy*. 2019;00:1–8.

⁷⁷ Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1371-5.

⁷⁸ Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744–764.

⁷⁹ Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. *JDDG*. 2010;8(2):114-27.

1.3.4.2 Akuttherapie der systemischen Stichreaktionen

Das Krankheitsbild einer Anaphylaxie ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, welcher sofortige Hilfe und Therapie erfordert.⁸⁰

Daher benötigen Patientinnen und Patienten mit systemischen Stichreaktionen eine sofortige Beurteilung der Atemwege, der Beatmung, des Kreislaufes, möglicher (neurologischer) Defizite und eine Beurteilung der Exposition bzw. der Einwirkungen der Umwelt entsprechend des ABCDE-Schemas.⁸¹ Hiermit kann eine Anaphylaxie erkannt werden und eine dementsprechende Behandlung eingeleitet werden. Patientinnen und Patienten sollten mittels Pulsoxymetrie, einer nicht-invasiven Blutdruckmessung und einem Echokardiogramm (EKG) so schnell wie möglich monitorisiert werden.⁸²

Die Therapie einer Anaphylaxie besteht in erster Linie in der intramuskulären Gabe von Adrenalin. Außerdem ist der auslösende Trigger, im Falle der Hymenoptereingiftallergie handelt es sich dabei um den möglicherweise noch vorhandenen Stachel des Insekts, schnellstens zu entfernen. Zudem können auch H1-Antihistaminika systemisch verabreicht werden.

Weiterführend kann es notwendig sein, ergänzende notfallmedizinische Maßnahmen einzuleiten, wie etwa eine Sauerstoffverabreichung, eine intravenöse Volumengabe oder gegebenenfalls auch die kardiopulmonale Reanimation (CPR).⁸³

Patientinnen und Patienten mit einer bereits erlebten, stichbedingten Anaphylaxie, werden mit einem Notfallset ausgestattet und auf die Handhabung mit diesem eingeschult. Dieses enthält neben einem schnell wirksamen oralen Antihistaminikum und einem Glukokortikosteroid (entsprechend einem 100mg Prednisolon-Äquivalent), auch einen Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären Selbstanwendung. Die Adrenalindosis beträgt bei Erwachsenen 0,3 mg und bei Kindern zwischen 15 und 30 kg 0,5 mg pro kg Körpergewicht. Patientinnen und

⁸⁰ Tracy JM. Insect allergy. Mt Sinai J Med. 2011;78(5):773-83.

⁸¹ Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014;69(8):1026-45.

⁸² Younker J, Soar J. Recognition and treatment of anaphylaxis. Nurs Crit Care. 2010;15(2):94-8.

⁸³ Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014;69(8):1026-45.

Patienten mit Asthma oder asthmaähnlichen Reaktionen können zusätzlich ein schnell wirksames Beta-2-Sympathomimetikum zur Inhalation erhalten.

Nach dem Stichereignis sollte das Antihistaminikum und das Glukokortikosteroid, welches für Erwachsene in einer oralen Applikationsform vorliegt, für Kindern aber auch in Form eines Suppositoriums erhältlich ist, eingenommen werden. Der Adrenalin-Autoinjektor ist nur dann anzuwenden, wenn es trotz der oralen Medikation zu systemischen Reaktionen kommen sollte.⁸⁴

1.3.4.3 Immuntherapie mit Insektengift (VIT)

Die Immuntherapie mit Insektengift (VIT), ist die einzige kausale Therapie, die zukünftige systemische Stichreaktionen verhindern kann. Diese ist hochwirksam mit Erfolgsraten von 77% - 84% bei der Immuntherapie mit Bienengift und 91% - 96% bei der Therapie mit Wespengift.^{85, 86}

Die VIT gilt als erfolgreiches Therapiemodell bezüglich der Reduktion nachfolgender systemischer Stichreaktionen, sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen und führt zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität.⁸⁷ Außerdem gilt die Immuntherapie mit Insektengiften als ein sicheres Therapieverfahren. Das Risiko zukünftige Anaphylaxien zu erleiden ist relativ gering und aufgetretene Todesfälle durch diese Behandlung sind, in den für die Guidelines der EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) verwendeten Studien, nicht dokumentiert.

Das Prinzip der VIT besteht darin, dass der Körper durch subkutane Injektionen mit den verschiedenen Insektengiften in steigender Dosierung einen Schutzmechanismus gegen diese entwickelt. Sie besteht aus einer Einleitungsphase und einer Erhaltungsphase, welche einen anhaltenden Effekt sicherstellen soll. Neben dem konventionellen Schema, bei dem die Erhaltungsdosis erst in mehreren Wochen bis Monaten erreicht wird, gibt es auch andere Konzepte, bei denen die Erhaltungsdosis rascher erreicht werden kann.

⁸⁴ Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. JDDG. 2010;8(2):114-27.

⁸⁵ 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;89:529-535.

⁸⁶ Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. Clin Exp Allergy. 2014;44: 736-746.

⁸⁷ Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72(3):342-365.

Hier gibt es die Möglichkeit nach dem Rush-Schema, dem Ultrarush-Schema und dem Cluster-Schema vorzugehen.⁸⁸

Auch ist ein neu entwickeltes ambulantes Impfschema zu erwähnen, welches durch eine verkürzte Dauer von 7 Wochen verspricht, zeit- und kosteneffizienter zu wirken.⁸⁹

Auch bei wiederkehrenden sehr ausgeprägten gesteigerten Lokalreaktionen kann eine VIT in Betracht gezogen werden.⁸⁸

Im Vergleich zu den systemischen Stichreaktionen, ist die VIT bei Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen als Therapiekonzept weniger erforscht und kaum etabliert.

Jedoch berichteten ältere Studien immer wieder von den Vorteilen, die eine Immuntherapie mit Insektengiften auf gesteigerte Lokalreaktionen hat. Besonders die Arbeit von Golden et al, bei der es nach entsprechender Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der Größe um 42% und der Dauer um 53% der gesteigerten Lokalreaktion kam, konnte diesen Ansatz bestätigen. Weitere Studien werden jedoch noch nötig sein, um die Sicherheit und Wirksamkeit zu beweisen, sowie genaue Therapieschemata zu erstellen.⁹⁰

⁸⁸ Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744–764.

⁸⁹ Schrautzer C, Arzt-Gradwohl L, Bokanovic D, Schwarz I, Čerpes U, Koch L, et al. A safe and efficient 7-week immunotherapy protocol with aluminum hydroxide adsorbed vespoid venom. *Allergy*. 2019;00:1-3.

⁹⁰ Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1371-5.

2 Material und Methoden

2.1 Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es wurden die Daten von 620 Patientinnen und Patienten erhoben und analysiert. Es wurden zwei Gruppen von Personen unterschieden und miteinander verglichen. Eingeschlossen wurden 310 Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen als Folge von Insektenstichen, sowie 310 Personen, die an systemischen Stichreaktionen litten.

Einerseits waren die Daten der Patientinnen und Patienten als Anamnesen in Form eines Kurzarztbriefes vorliegend, andererseits auch als Laborbefunde. Die Fülle der Daten wurde mit Microsoft® Access gesammelt (Office 2016, Microsoft Inc., Redmond, USA) in anonymisierter Weise erfasst und dokumentiert.

Dies, übertragen auf Microsoft® Excel (Office 2016, Microsoft Inc., Redmond, USA), bildete die Grundlage für sämtliche statistische Berechnungen mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS Statistics Version 24 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Zur Berechnung der Signifikanz wurden unterschiedliche Testverfahren verwendet und ein p-Wert mit $p < 0.05$ als signifikant angesehen.

2.1.1 Erhobene Daten

Es war das Ziel herauszufinden, ob generell spezifisches IgE bei Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen mit dem CAP-System (ImmunoCAP®, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) nachgewiesen werden kann. Außerdem wurden folgende Werte zwischen Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen und systemischen Stichreaktionen verglichen:

- sIgE
- sIgG₄
- tIgE
- Stichlokalisation
- Vorhandensein inhalativer Allergien
- Einnahme antihypertensiver Begleitmedikation
- Serumtryptase

Des Weiteren wurden auch Parameter erfasst, welche jeweils nur bei einer Gruppe erfassbar waren.

Beispielsweise wurden Daten zur Größe (Durchmesser) und Dauer von gesteigerten Lokalreaktionen erhoben, sowie auch die Anzahl von zumindest einer zuvor aufgetretenen, gesteigerten Lokalreaktion. Bei systemischen Stichreaktionen wurde der Grad der Reaktion entsprechen der Klassifikation nach Ring und Messmer erfasst.

2.2 Patientinnen- und Patientenkollektiv

Das Patientinnen- und Patientenkollektiv beinhaltet insgesamt 620 Personen. Es setzt sich zusammen aus 310 Personen, welche gesteigerte Lokalreaktionen erlitten, sowie 310 Personen mit Symptomen einer systemischen Stichreaktion.

Jene Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen in ihrer Anamnese wurden in einem Zeitraum von Jänner 2014 bis Juli 2018 vorstellig.

Alle Personen, welche zum Kollektiv der systemischen Stichreaktionen zählen, wurden in einem Zeitraum von Oktober 2013 bis Oktober 2015 als Patientinnen und Patienten am Universitätsklinikum für Dermatologie und Venerologie in Graz behandelt.

2.2.1 Geschlechterverteilung

Unter den Personen mit gesteigerten Lokalreaktionen befanden sich 202 (65,2%) Frauen und 108 Männer. Die Gruppe der systemischen Stichreaktionen setzte sich aus 156 (50,3%) Frauen und 154 Männern zusammen und war somit von den Geschlechterverhältnissen beinahe ausgeglichen.

StudienteilnehmerInnen	n (%)
Gesteigerte Lokalreaktionen	
Gesamtzahl	310 (100,0%)
Weiblich	202 (65,2%)
Männlich	108 (34,8%)
Systemische Stichreaktionen	
Gesamtzahl	310 (10,00%)
Weiblich	156 (50,3%)
Männlich	154 (49,7%)

Tabelle 5: Geschlechterverteilung

2.2.2 Altersverteilung

In der Gruppe der gesteigerten Lokalreaktionen betrug der Median 44 Jahre, bei einem Minimum von 5 Jahren und einem Maximum von 84 Jahren.

Bei den Patientinnen und Patienten mit systemischen Stichreaktionen lag der Median bei 47 Jahren, das jüngste Alter bei 16 Jahren und das höchste bei 80 Jahren.

Alter	Jahre
Gesteigerte Lokalreaktionen	
Median	44
Minimum	5
Maximum	84
Systemische Stichreaktionen	
Median	47
Minimum	16
Maximum	80

Tabelle 6: Altersverteilung

3 Ergebnisse

3.1 Nachweis von *slgE*

Spezifisches IgE gegen Insektengift konnte bei 250 (80,9%) Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen und bei 295 (95,2%) Personen mit systemischen Stichreaktionen nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

Als positiv wurden hier Werte angenommen, die größer als 0,35kU/L waren.⁹¹

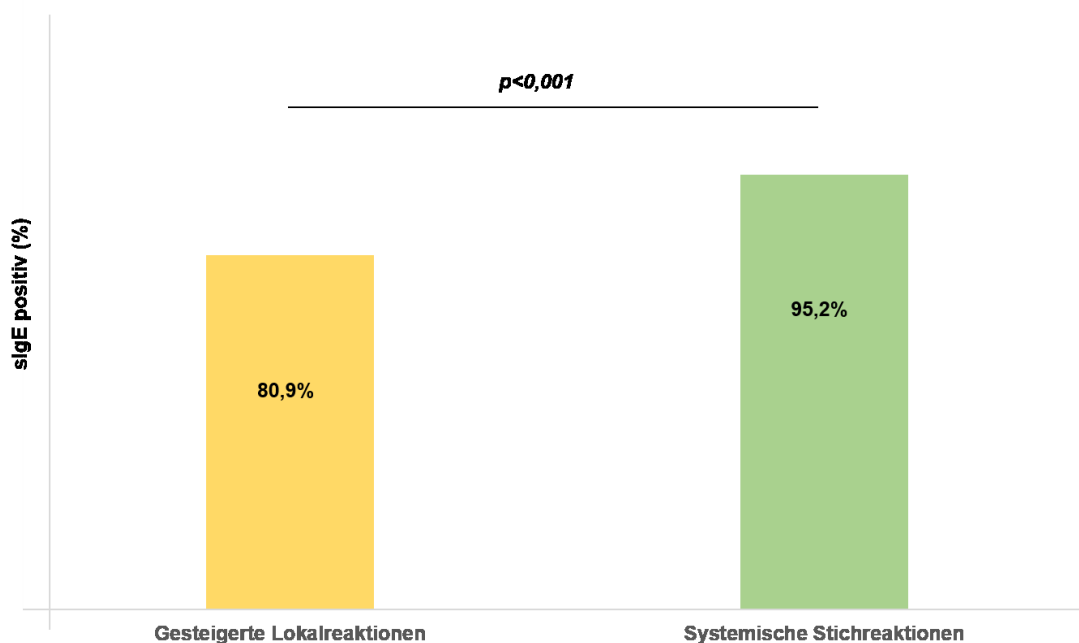


Abbildung 8: Patientinnen und Patienten mit nachweisbarem *slgE*

Im Detail bedeutet dies, dass 52 Personen (16,8%) mit gesteigerten Lokalreaktionen positive *slgE*-Werte für Bienengift aufwiesen, 96 (31,1%) für Wespengift und 102 (33,0%) sowohl für Bienen- als auch Wespengift. Die Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit systemischen Stichreaktionen unterschied sich hier deutlich: 21 (6,8%) hatten positive Werte des spezifischen IgE für Bienengift, 118 (38,1%) für Wespengift und 156 (50,3%) für beide Gifte.

⁹¹ Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy*. 2006;61(10):1220-9.

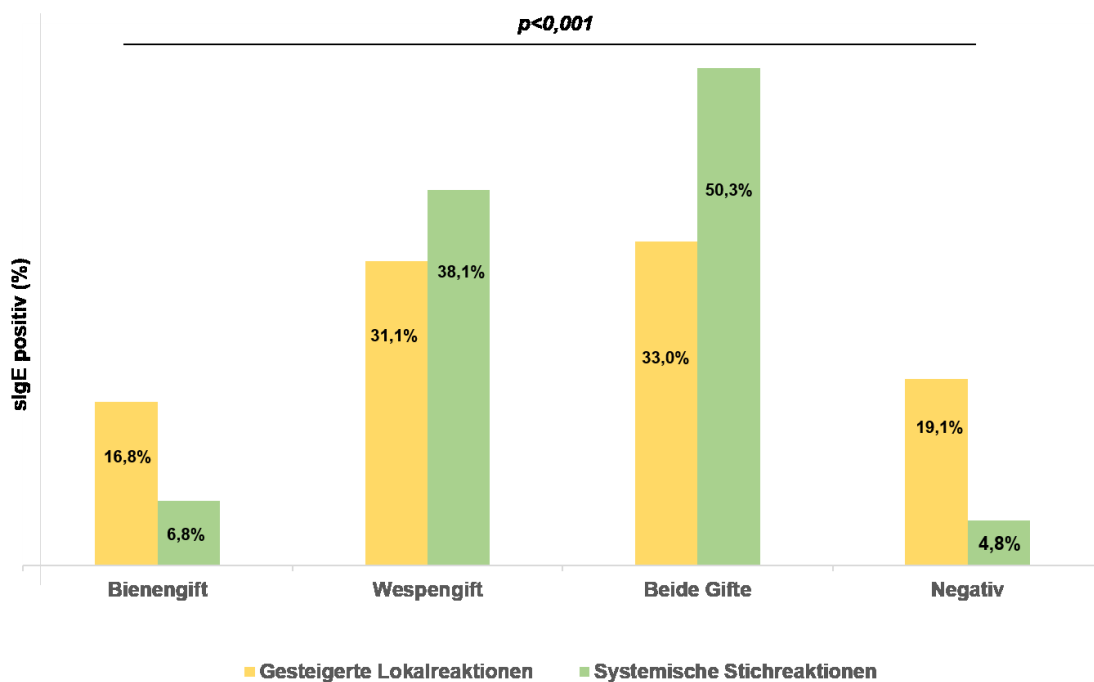


Abbildung 9: positive sIgE-Werte im Detail

Wenn man die Werte $>0,1\text{kU/L}$ bei Personen mit einem niedrigen totalen IgE ($<50\text{kU/L}$) als positiv annimmt, ist spezifische IgE gegen Insektengifte bei 86,4% der Personen mit gesteigerten Lokalreaktionen und bei 99,4% der Personen mit systemischen Stichreaktionen nachweisbar ($p<0,001$).

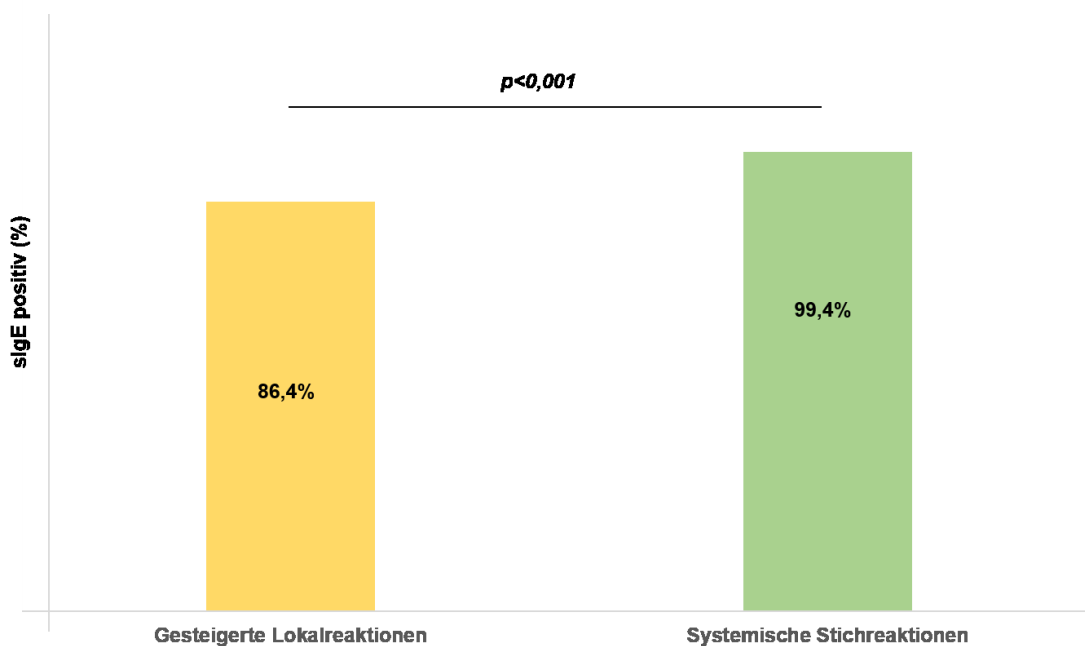


Abbildung 10: positive sIgE-Werte (Werte $>0,1\text{kU/L}$ positiv)

Jedoch unterscheiden sich die Medianwerte des spezifischen IgE für Bienengift ($p=0,988$) oder Wespengift ($p=0,757$) nicht zwischen den beiden Gruppen.

Für Bienengift lag der Medianwert bei den Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen bei 1,41 kU/L, bei jenen mit systemischen Stichreaktionen bei 2,68 kU/L ($p=0,988$). Ähnliches galt für Wespengift. Hier konnte ein Medianwert von 2,37 kU/L unter den Patientinnen und Patienten für gesteigerte Lokalreaktionen bestimmt werden, während der selbige in der Gruppe von systemischen Stichreaktionen 2,50 kU/L betrug ($p=0,757$).

	Gesteigerte Lokalreaktionen	Systemische Stichreaktionen	p-Wert
slgE Bienengift			
Median	1,41 kU/L	2,68 kU/L	} p=0,988
Minimum	0,35 kU/L	0,39 kU/L	
Maximum	50,60 kU/L	33,60 kU/L	
25. Perzentile	0,72 kU/L	0,69 kU/L	
75 Perzentile	4,32 kU/L	5,05 kU/L	
slgE Wespengift			
Median	2,37 kU/L	2,50 kU/L	} p=0,757
Minimum	0,35 kU/L	0,37 kU/L	
Maximum	100,00 kU/L	63,30 kU/L	
25. Perzentile	1,00 kU/L	1,21 kU/L	
75 Perzentile	8,65 kU/L	6,08 kU/L	

Tabelle 7: slgE-Werte

3.2 Nachweis von slgG₄

Zusätzlich wurden bei 50 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern die slgG₄-Werte bestimmt. Bei den Medianwerten für Bienengift konnte kein Unterschied festgestellt werden, (0,08 vs 0,12 mg/L, $p=0,958$), jedoch unterschieden sich jene für Wespengift (0,12 vs 0,88 mg/L; $p=0,001$).

	Gesteigerte Lokalreaktionen	Systemische Stichreaktionen	p-Wert
slgG₄ Bienengift			
Median	0,08 mg/L	0,12 mg/L	} p=0,958
Minimum	0,01 mg/L	0,00 mg/L	
Maximum	5,07 mg/L	7,29 mg/L	
25. Perzentile	0,03 mg/L	0,03 mg/L	
75 Perzentile	0,24 mg/L	0,45 mg/L	
slgG₄ Wespengift			
Median	0,12 mg/L	0,88 mg/L	} p=0,001
Minimum	0,01 mg/L	0,02 mg/L	
Maximum	9,66 mg/L	9,49 mg/L	
25. Perzentile	0,04 mg/L	0,16 mg/L	
75 Perzentile	1,00 mg/L	2,33 mg/L	

Tabelle 8: slgG₄-Werte

3.3 Stichlokalisation

Unterteilt wurden Sticheignisse im Bereich des Kopfes, des Capillitium, des Stammes, der oberen Extremitäten und der unteren Extremitäten.

Gesteigerte Lokalreaktionen traten nur bei 3,4% der Personen nach einem Stich am Stamm auf, wohingegen 15,4% der systemischen Stichreaktionen nach einem Stich am Stamm resultierten (OR: 5,192; 95% CI: 2,489-10,831; p<0,001). Ähnlich verhielt es sich bei Stichen am Capillitium. Auch hier traten gesteigerte Lokalreaktionen signifikant seltener auf als systemische Stichreaktionen (8,1% versus 26,2%; OR: 4,030; CI 1,086-14,951; p=0,035).

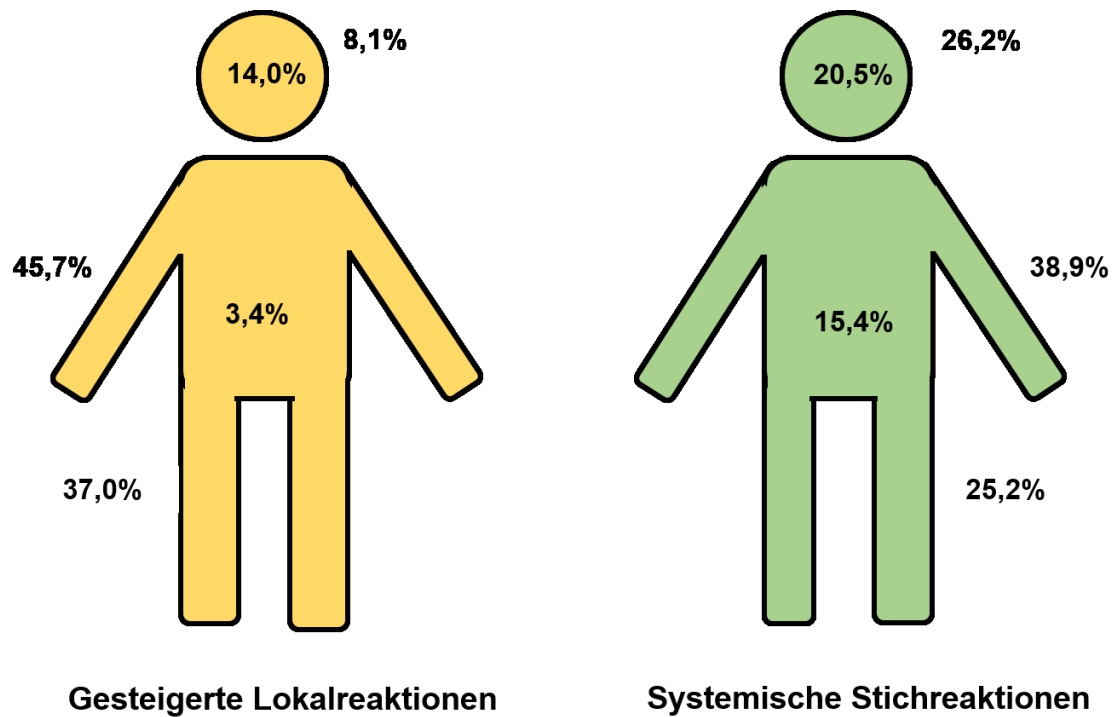


Abbildung 11: Stichlokalisierung

3.4 Vorhandensein inhalativer Allergien

Das Vorhandensein von inhalativen Allergien konnte bei 114 Personen mit gesteigerten Lokalreaktionen beobachtet werden, dies entspricht 36,8%.

Im Vergleich dazu waren inhalative Allergien nur bei 70 Patientinnen und Patienten mit systemischen Stichreaktionen vorhanden (22,6%; OR: 0,501; CI: 0,353-0,713; $p < 0,001$).

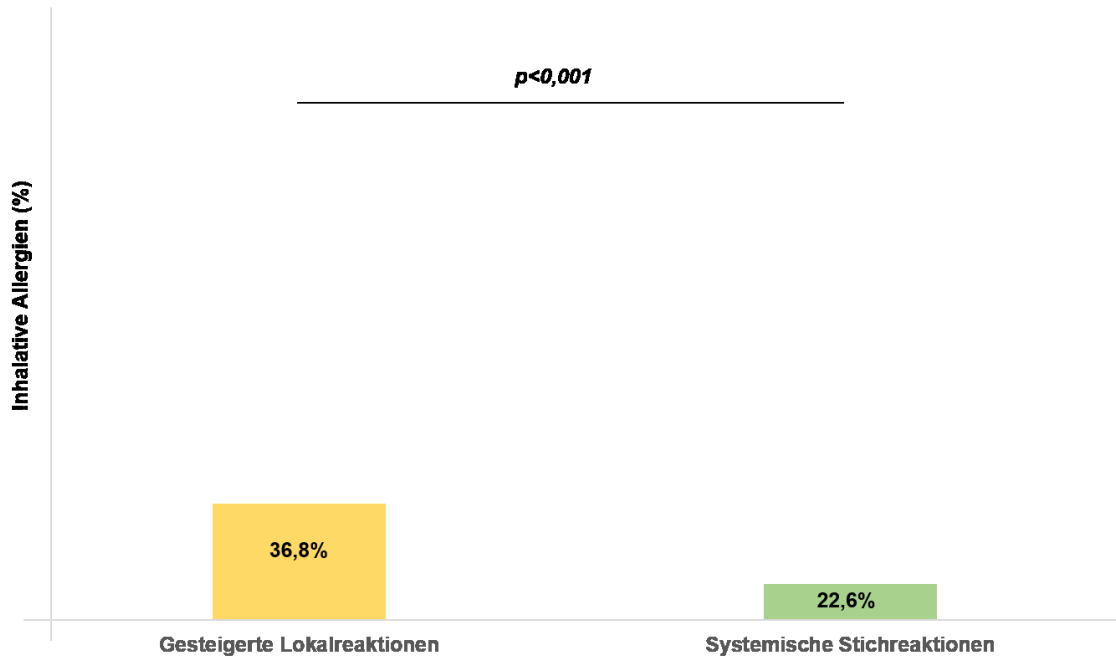


Abbildung 12: Vorhandensein inhalativer Allergien

3.5 Serumtryptase

Die Serumtryptase wurde unter einem Wert $<11,4 \mu\text{g/L}$ als normal angesehen.

In dem Kollektiv mit gesteigerten Lokalreaktionen waren alle vorhandenen Werte unter dem Grenzwert, also zu 100% im Normbereich. In der Vergleichsgruppe der Patientinnen und Patienten mit systemischen Stichreaktionen wiesen 6,6% einen erhöhten Wert auf ($p=0,096$).

	Gesteigerte Lokalreaktionen n (%)	Systemische Stichreaktionen n(%)	p-Wert
Erhöhte Serumtryptase	0 (0,0%)	20 (6,6%)	} p=0,096
Normale Serumtryptasewerte	53 (100,0%)	284 (93,4%)	

Tabelle 9: Serumtryptase

Auch konnte kein Unterschied bei den Medianwerten zwischen der Gruppe mit gesteigerten Lokalreaktionen und systemischen Stichreaktionen gefunden werden (4,39 vs. 4,35 µg/L; p=0,645).

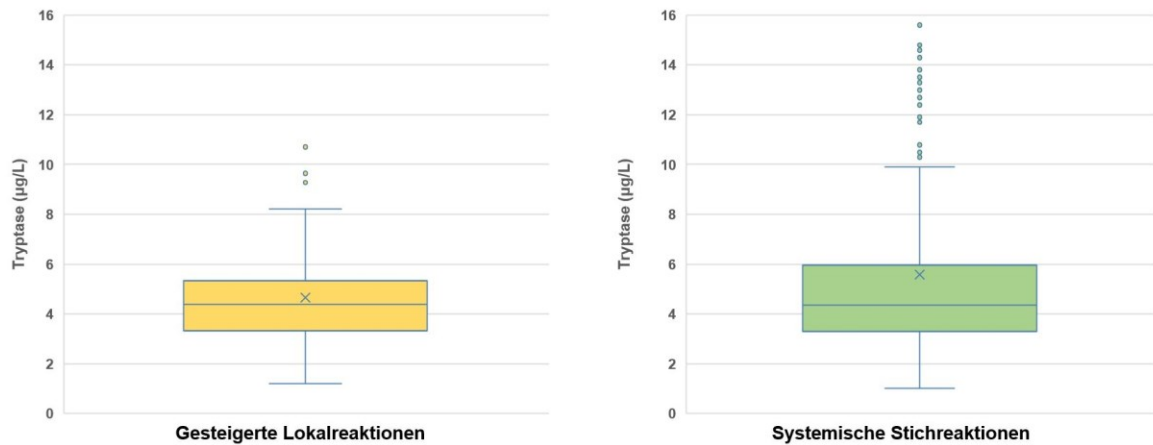


Abbildung 13: Serumtryptase

3.6 Einnahme antihypertensiver Begleitmedikation

Bei Betrachtung der Daten bezüglich der Einnahme antihypertensiver Begleitmedikation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientinnen- und Patientengruppen gemacht werden (p=0,831).

	Gesteigerte Lokalreaktionen n (%)	Systemische Stichreaktionen n (%)	p-Wert
Antihypertensive Medikation	54 (17,4%)	51 (16,5%)	} p=0,831
Keine antihypertensive Medikation	256 (82,6%)	259 (83,5%)	

Tabelle 10: Einnahme der antihypertensiven Begleitmedikation

In der Gruppe der gesteigerten Lokalreaktionen konnten 305 Patientinnen und Patienten genauere Auskunft über die jeweilige antihypertensive Begleitmedikation geben, im Vergleichskollektiv der systemischen Stichreaktionen war dies bei allen 310 Patientinnen und Patienten möglich. Auf Grund dessen konnten neben ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Betablockern

auch die diversen Kombinationen wie ACE-Hemmer + Betablocker, Angiotensin-II-Rezeptorblocker + Betablocker, sowie eine Kombination mit allen drei genannten Medikamentengruppen unterschieden und erfasst werden. Jedoch ergab auch die Betrachtung dieser genaueren Parameter keinen Unterschied zwischen den beiden Patientinnen- und Patientenkollektiven ($p=0,316$).

	Gesteigerte Lokalreaktionen n (%)	Systemische Stichreaktionen n (%)	p-Wert
Keine antihypertensive Medikation	256 (83,9%)	259 (83,5%)	} $p=0,316$
ACE-Hemmer	7 (2,3%)	14 (4,5%)	
Angiotensin-II-Rezeptorblocker	12 (3,9%)	13 (4,2%)	
Betablocker	13 (4,3%)	13 (4,2%)	
ACE-Hemmer + Betablocker	5 (1,6%)	7 (2,3%)	
Angiotensin-II-Rezeptorblocker + Betablocker	11 (3,6%)	4 (1,3%)	
ACE-Hemmer + Betablocker + Angiotensin-II-Rezeptorblocker	1 (0,3%)	0 (0,0%)	

Tabelle 11: Einnahme der antihypertensiven Begleitmedikation (detailliert)

3.7 Größe, Dauer und Anzahl gesteigerter Lokalreaktionen

Von den 310 Personen mit gesteigerten Lokalreaktionen, wiesen 250 (80,6%) eine gesteigerte Lokalreaktion mit einem Durchmesser von 10-20 cm auf, wohingegen 60 (19,4%) eine Schwellung zeigten, die größer als 20 cm war.

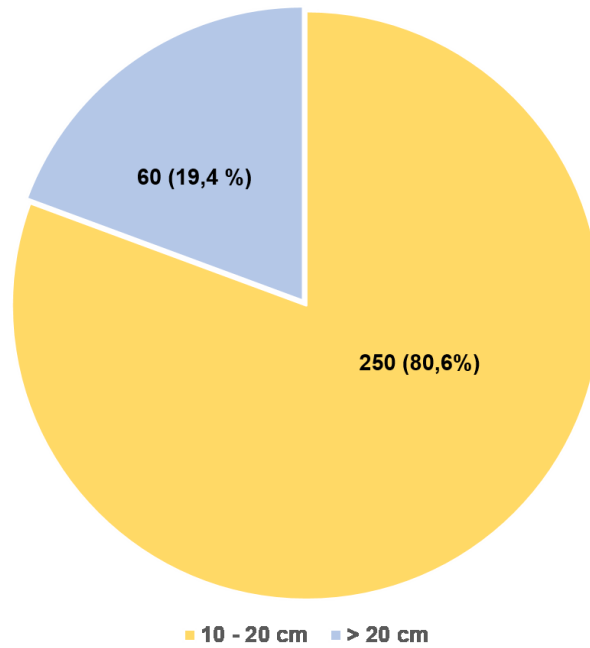


Abbildung 14: Größe der gesteigerten Lokalreaktionen

83 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer konnten bezüglich der Dauer der gesteigerten Lokalreaktionen Auskunft geben. Der Medianwert lag bei 7 Tagen, das Minimum bei einem Tag und das Maximum bei 21 Tagen.

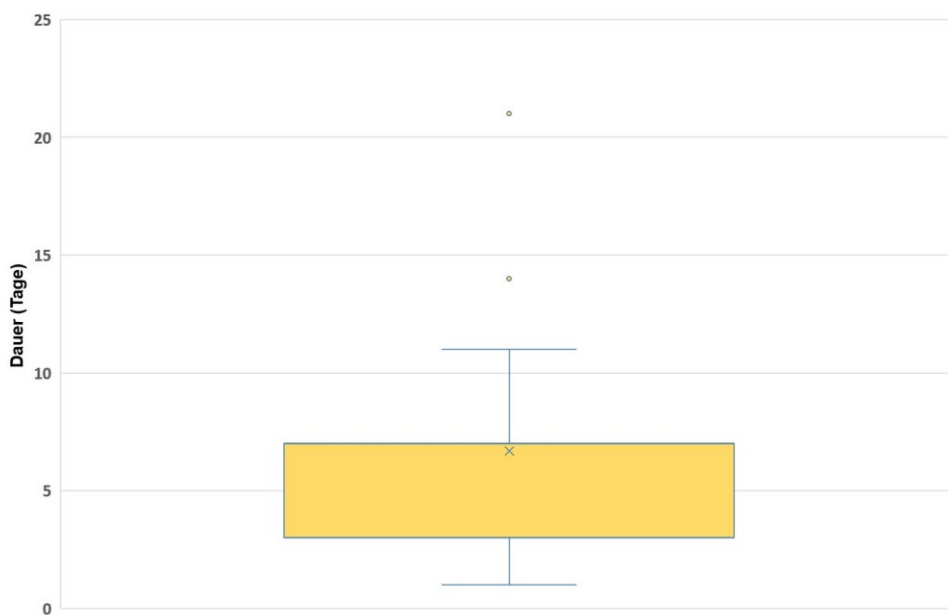


Abbildung 15: Dauer der gesteigerten Lokalreaktionen

Von zumindest einer zuvor aufgetretenen gesteigerten Lokalreaktion berichteten 143 Patientinnen und Patienten (46,1%).

3.8 Grad der systemischen Stichreaktionen

Patientinnen und Patienten mit systemischen Stichreaktionen litten vorwiegend unter moderaten bis schweren Reaktionen: 17 (5,5%) hatten eine Grad I, 203 (65,5%) eine Grad II, 88 (28,4%) eine Grad III und 2 (0,6%) eine Grad IV-Reaktion entsprechend der Klassifikation nach Ring und Messmer.⁹²

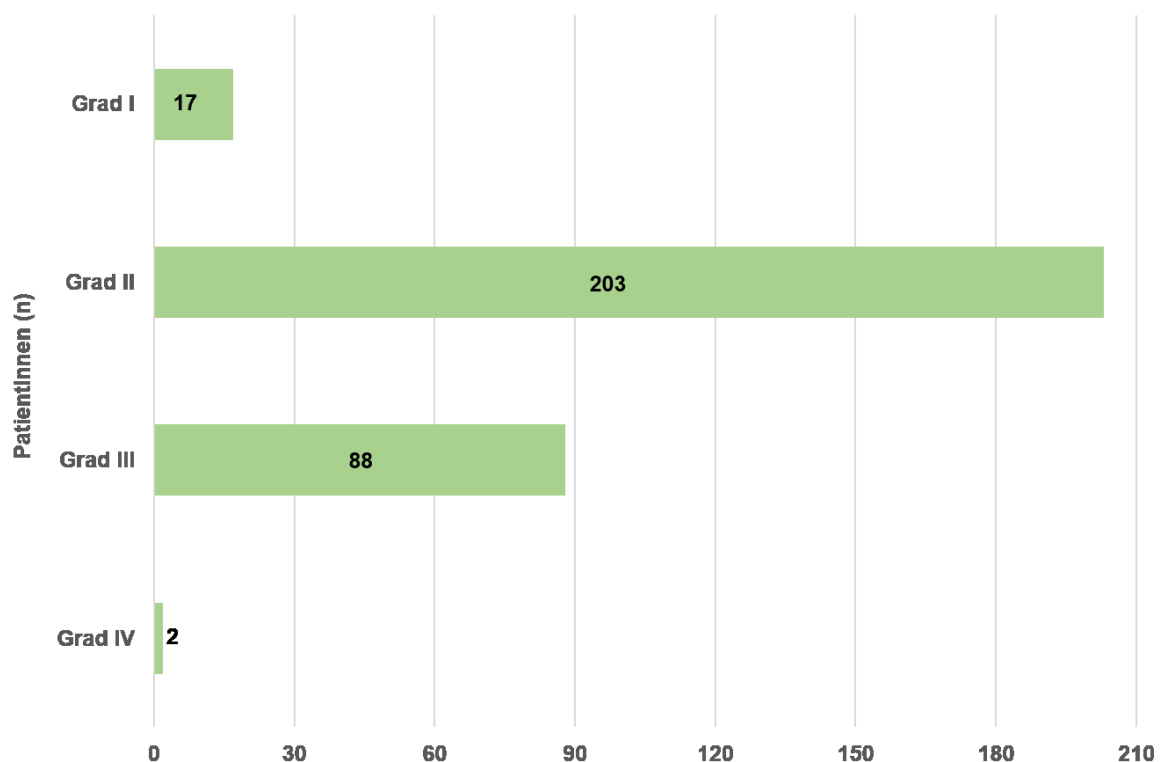


Abbildung 16: Grad der systemischen Stichreaktionen

⁹² Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1(8009):466-469.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass spezifisches IgE gegen Insektengifte bei den meisten Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen nachweisbar war. Im Vergleich zu früheren Studien, bei denen IgE gegen Insektengifte bei gesteigerten Lokalreaktionen nur in ungefähr 50% der Fälle vorhanden war^{93 - 95}, lassen die Ergebnisse der gegenständlichen Arbeit darauf schließen, dass in der Regel gesteigerte Lokalreaktionen in einem Zusammenhang mit spezifischem IgE gegen Insektengifte stehen. Es konnten bei 80,9% der Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen sIgE detektiert werden. Wenn man die Werte ab 0,1 kU/L bei Personen mit einem niedrigen tIgE (<50 kU/L) als positiv annimmt, ist sIgE sogar bei 86,4% der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern nachweisbar.

In der Vergangenheit wurde auch vermutet, dass zelluläre Mechanismen, etwa durch Lymphozyten, eine Rolle in der Pathogenese der gesteigerten Lokalreaktionen nach Hymenopterenstichen spielen können.⁹⁶ Die Studienlage hierzu ist jedoch stark veraltet und weist eine unzureichende Methodik mit einem extrem kleinen Patientinnen- und Patientenkollektiv auf.

Es zeigte sich kein Unterschied bei den sIgE-Werten zwischen den Patientinnen- und Patientenkollektiven von gesteigerten Lokalreaktionen und systemischen Stichreaktionen.

Bei Personen mit gesteigerten Lokalreaktionen und einer Sensibilisierung auf Wespengift, konnten signifikant höhere sIgG₄-Werte nachgewiesen werden als bei jenen der Gruppe mit systemischen Stichreaktionen. Jedoch ist unklar, welche geeigneten Grenzwerte festgelegt und herangezogen werden sollten, um die Werte zwischen den beiden Gruppen zu differenzieren.

Verglichen mit systemischen Stichreaktionen, treten gesteigerte Lokalreaktionen weniger häufig im Bereich des Stammes und Capillitium auf. Dies hängt vermutlich

⁹³Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74(4):494-498.

⁹⁴ Reisman RE, Wypych J, Arbesman CE. Stinging insect allergy: detection and clinical significance of venom IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;56(6):443-9.

⁹⁵ Green AW, Reisman RE, Arbesman CE. Clinical and immunologic studies of patients with large local reactions following insect stings. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;66(3):186-189.

⁹⁶ Case RL, Altman LC, VanArsdel PP Jr. Role of cell-mediated immunity in Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(5):399-405.

mit dem dickeren Stratum reticulare der Haut zusammen, welches gesteigerte Lokalreaktionen an diesen Lokalisationen unwahrscheinlicher macht. Die Vermutung, dass Stiche in Regionen, welche ein dünneres Stratum reticulare aufweisen und besser durchblutet werden (z.B. der Gesichts- und Halsbereich), zu schwereren Reaktionen führen, konnte letztendlich nicht bestätigt werden.⁹⁷

Normalerweise werden zur Reduktion der Größe der gesteigerten Lokalreaktionen orale Antihistaminika und topische Glukokortikosteroide eingesetzt.⁹⁸ Folglich der Ergebnisse dieser Arbeit, könnten Patientinnen und Patienten auf die Einnahme dieser Medikation verzichten, wenn ein Stich im Bereich des Stammes oder des Capillitium erfolgt, da das Risiko für eine gesteigerte Lokalreaktion in diesen Körperregionen gering ist.

Hinsichtlich der angeführten Häufigkeiten, bezüglich Auftreten von gesteigerten Lokalreaktionen und systemischen Stichreaktionen in verschiedenen europäischen epidemiologischer Studien, ist zu beachten, dass unterschiedliche Studiendesigns zur Verwendung kamen.^{99 - 104} Die Studienlage lässt zwar einen Vergleich zwischen den Staaten Europas zu, es ist jedoch zu beachten, dass die verschiedenen Methoden, sowie Patientinnen- und Patientenkollektive, auch einen Einfluss auf die einzelnen Werte nehmen können.

In früheren Studien wurde berichtet, dass das Vorhandensein einer Atopie die klinische Präsentation von Patientinnen und Patienten mit einer Hymenopterenengiftallergie beeinflussen kann. Außerdem wurde gezeigt, dass der Prozentsatz der atopischen Personen mit anaphylaktischen Symptomen signifikant höher war, als der Prozentsatz der atopischen Personen ohne

⁹⁷ Arzt L, Bokanovic D, Schwarz I, Schrautzer C, Massone C, Horn M, Aberer W, Sturm G. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy* 2016; 71: 1632–1634.

⁹⁸ Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. *JDDG*. 2010;8(2):114-27.

⁹⁹ Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1467-1476.

¹⁰⁰ Incorvaia C, Senna G, Mauro M et al. Prevalence of allergic reactions to Hymenoptera stings in northern Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004; 36:372–4.

¹⁰¹ Navarro LA, Pel'aez A, de la Torre F et al. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14:134–41.

¹⁰² Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Liebhart E et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland. *Med Sci Monit* 2004; 10:324–9.

¹⁰³ Onbasi K, Onbasi O, Eminbeyli L, Kaynak C. Prevalence and alternative therapy methods for bee and wasp allergy in Van. *Allergy* 2008; 63:246–7.

¹⁰⁴ Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy* 2011;66(10):1395–1396.

Anaphylaxie.¹⁰⁵ Im Gegensatz dazu, zeigen die Daten der vorliegenden Arbeit, dass inhalative Allergien häufiger bei Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen vorliegen als bei jenen mit systemischen Stichreaktionen. Diese Ergebnisse werden auch von einer anderen, kürzlich erschienenen Studie gestützt.¹⁰⁶

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass durch den Einsatz moderner Methoden das spezifische IgE in 86.4% der Patientinnen und Patienten mit gesteigerten Lokalreaktionen nachgewiesen werden konnte. Dies wiederum lässt darauf schließen, dass das spezifische IgE eine wichtige Rolle in der Entwicklung von gesteigerten Lokalreaktionen spielt. Da sich jedoch die Medianwerte der spezifischen IgE-Werte zwischen den Kollektiven mit gesteigerten Lokalreaktionen und systemischen Stichreaktionen nicht unterschieden, stellt die Bestimmung des spezifischen IgE kein passendes Mittel zur Unterscheidung dieser Reaktionen dar und ist auch als prädiktiver Wert für zukünftige Stichreaktionen nicht verwendbar.

¹⁰⁵ Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(7):834-838.

¹⁰⁶ Soyuyigit S, Arslan S, Caliskaner AZ. Investigation of the factors that determine the severity of allergic reactions to Hymenoptera venoms. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):116-122.

Literaturverzeichnis

Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):341-346.

Arzt L, Bokanovic D, Schwarz I, Schrautzer C, Massone C, Horn M, Aberer W, Sturm G. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy* 2016; 71: 1632–1634.

Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):330-337.

Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1467-1476.

Bilo MB, Martini M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Cortellini G, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life. *Allergy*. 2019;00:1–8.

Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-1349.

Blum H, Müller-Wieland D, Siegenthaler W. *Klinische Pathophysiologie*. 10. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2018.

Blum S, Gunzinger A, Müller U.R, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy*. 2011;66(2):222-228.

Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy*. 2011;66(10):1395–1396.

Brandes R, Lang F, Schmidt R. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 32. Auflage. Berlin: Springer-Verlag GmbH. 2019

Brockow K, Ring J. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergologie*. 2010;33(7):309–316.

Case RL, Altman LC, VanArsdel PP Jr. Role of cell-mediated immunity in Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(5):399-405.

Charpin D, Vervolet D, Haddi E, Segalen C, Tafforeau M, Birnbaum J et al. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc*. 1990;11(1):29–32.

Chinery M. *Insekten Mitteleuropas. Ein Taschenbuch für Zoologen und Naturfreunde*. 3. Auflage. Hamburg und Berlin: Verlag Paul Parey. 1984

Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(3):342-365.

Fernandez J, Blanca M, Soriano J, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(8):1069–1074.

Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(2):179-185.

Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1371-5.

Golden DB. Large local reactions to insect stings. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2015;3(3):331-334.

Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA*. 1989;262(2):240-4.

Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwitrovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr.* 1984;104(5):664-668.

Green AW, Reisman RE, Arbesman CE. Clinical and immunologic studies of patients with large local reactions following insect stings. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;66(3):186-189.

Grevers G, Röcken M. Taschenatlas Allergologie. Grundlagen, Diagnostik, Klinik. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2008

Grigoreas CH, Galatas ID, Kiamouris CH, Papaioannou D. Insect venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997;52(1):51–57.

Günther K, Hannemann H, Hieke F, Königsmann E, Schumann H. Urania-Tierreich: in sechs Bänden. Insekten. 1. Auflage. Leipzig, Jena, Berlin: Urania-Verlag. 1994

Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984;52: 276-8.

<http://www.allergen.org> (Stand: 16.01.2020)

Incorvaia C, Senna G, Mauro M et al. Prevalence of allergic reactions to Hymenoptera stings in northern Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004; 36:372-4.

Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy.* 2006;61(10):1220-9.

Jeep S, Kirchhof E, O'Connor A, Kunkel G. Comparison of the Phadebas RAST with the Pharmacia CAP system for insect venom. *Allergy* 1992;47: 212-7.

Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clinical and Experimental Allergy*. 2011;41(9):1201-1220.

Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(4):494-498.

Mebis D. Gifftiere. Ein Handbuch für Biologen, Toxikologen, Ärzte und Apotheker. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2010

Moll I. Duale Reihe. Dermatologie. 8. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2016

Muller HL. Diagnosis and treatment of insect hypersensitivity. *J Asthma Res*. 1966;3(4):331-333.

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;89:529-535.

Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy*. 2009;64(4):543-8.

Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.

Navarro LA, Peláez A, de la Torre F et al. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14:134–41.

Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Liebhart E et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland. *Med Sci Monit* 2004; 10:324–9.

Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(7):834-838.

Onbasi K, Onbasi O, Eminbeyli L, Kaynak C. Prevalence and alternative therapy methods for bee and wasp allergy in Van. *Allergy* 2008; 63:246–7.

Preston-Mafham R & K. *Das große Buch der Insekten*. Köln: DuMont. 2000

Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. *JDDG*. 2010;8(2):114-27.

Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:21.

Reisman RE, Wypych J, Arbesman CE. Stinging insect allergy: detection and clinical significance of venom IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;56(6):443-9.

Resh V, Carde R. *Encyclopedia of INSECTS*. USA: Academic Press – An imprint of Elsevier Science. 2003

Ring J, Brockow K, Duda D et al. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo J*. 2007;16:420–434.

Ring J, Grosber M, Mohrenschlager M, Brockow K. Anaphylaxis: acute treatment and management. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:201–210.

Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1(8009):466-469.

Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44: 736-746.

Sasvary T, Muller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124:1887-1894.

Schmiedeknecht O. Die Hymenopteren Mitteleuropas. Nach ihren Gattungen und zum großen Teil auch nach ihren Arten analytisch bearbeitet. Jena: Verlag von Gustav Fischer. 1907;1.

Schrautzer C, Arzt-Gradwohl L, Bokanovic D, Schwarz I, Čerpes U, Koch L, et al. A safe and efficient 7-week immunotherapy protocol with aluminum hydroxide adsorbed vespid venom. *Allergy*. 2019;00:1-3.

Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93: 831-5.

Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG. 2018

Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):587–593.

Soyyigit S, Arslan S, Caliskaner AZ. Investigation of the factors that determine the severity of allergic reactions to Hymenoptera venoms. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):116-122.

Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, Wiednig M, Groselj-Strele A, Sturm EM et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2007;62(8):884-889.

Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744–764.

Teuscher E, Lindequist U. Biogene Gifte. Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2010

Tracy JM. Insect allergy. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(5):773-83.

Vachová M, Panzner P, Malkusová I, Hanzlíková J, Vlas T. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(3):248-55.

Vaupel P, Schaible H, Mutschler E. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2015

Yunker J, Soar J. Recognition and treatment of anaphylaxis. *Nurs Crit Care*. 2010;15(2):94-8.