Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. Karin Scharffetter-Kochanek

„Insektengiftallergie: Vergleich von Kindern und Erwachsenen bezüglich diagnostischer Parameter und Verträglichkeit der spezifischen Immuntherapie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm“

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Christina Sabine Schachtner
aus Kempten

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Weiss

2. Berichterstatter: PD Dr. med. C. Schumann

Tag der Promotion: 13.07.2012

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit.

INHALTSVERZEICHNIS I

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS III

1. EINLEITUNG 1

1.1. Epidemiologie der Insektengiftallergie 1

1.2. Hymenopterenstiche und deren Giftzusammensetzung 2

1.3. Allergische Reaktionen auf Hymenopterenstiche 3

1.4. Nachweismethoden für eine Sensibilisierung mit Hymenopterengiften 5

1.5. Therapie der Insektengiftallergie 11

1.6 Fragestellung 16

2. MATERIAL UND METHODEN 17

2.1. Patientenkollektiv 17

2.2. Datenerhebung 17

2.3. Therapieverfahren 28

2.4. Methoden der statistischen Auswertung 30

3. ERGEBNISSE 33

3.1. Anzahl der Patienten, Alters- und Geschlechtsverteilung 33

3.2. Anamnese des auslösenden Insekts 36

3.3. Vergleich Anamnese des auslösenden Insekts mit späterer Diagnose 37

3.4. Grad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring (anamnestisch) 41

3.5. Ergebnisse der Hauttestungen 45

3.6. Bestimmung der Mastzelltryptase 51

3.7. Bestimmung des Gesamt IgE 54

3.8. Ergebnisse der Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper 56

3.9. Vergleich der Ergebnisse im CAP mit der endgültigen Diagnosestellung des auslösenden Insekts 59

3.10. Ergebnisse im CAST-ELISA mit Bienen- und Wespengift 63

3.11. Vergleich der Ergebnisse im CAST-ELISA mit der Diagnosestellung 64

3.12. AlaBLOT und Giftkomponenten im AlaBLOT 68

3.13. Vergleich der Ergebnisse im AlaBLOT mit der Diagnosestellung 72

3.14. Vergleich der Ergebnisse im CAP mit den Ergebnissen im CAST-ELISA und im AlaBLOT 76

3.15. Diagnosestellung Bienen-/Wespengiftallergie oder Bienen- *und* Wespengiftallergie 78

3.16. Art der Einleitung der Hyposensibilisierung (U-Rush oder Rush/Konventionell) 82

3.17. Anaphylaktische Reaktionen unter Hyposensibilisierung 83

4. DISKUSSION 87

4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung 87

4.2. Anamnese des auslösenden Insekts und Vergleich Anamnese mit späterer Diagnosestellung 88

4.3. Grad der anaphylaktischen Reaktion (nach Ring) 89

4.4. Ergebnisse der Hauttestungen 90

4.5. Mastzelltryptase 91

4.6. Gesamt IgE 93

4.7. Spezifische IgE-Antikörper 94

4.8. Ergebnisse im CAST-ELISA 95

4.9. Giftkomponenten im AlaBLOT 97

4.10. Vergleich der Ergebnisse im CAP mit den Ergebnissen im CAST-ELISA und im AlaBLOT 97

4.11. Diagnosestellung 98

4.12. Spezifische Immuntherapie und Nebenwirkungen der spezifischen Immuntherapie 99

5. ZUSAMMENFASSUNG 103

6. LITERATURVERZEICHNIS 105

Abkürzungsverzeichnis

CAP	Carrier Polymer
CAST-Elisa	Cellular Antigen Stimulation Test (= zellulärer Antigen-Stimulationstest)
CD	Cluster of Differentiation (= Differenzierungsmarker an der Oberfläche von Zellen)
Ccd	Cross-reactive Carbohydrate Determinants (= kreuzreaktive Kohlenhydrat-Epitope)
ELISA	Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (= enzymgekoppelter Immunadsorptionstest)
FEIA	Fluoro-Enzym-Immuno-Assay (= Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay)
Hymenoptera	Hautflügler
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IgG, IgG$_4$, IgM, IgE	Immunglobulin G, G$_4$, M, und E
IL	Interleukin
LT	Leukotrien
LTC4, LTD4, LTE4	verschiedene Leukotrien-Untergruppen
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
SDS-Page	Sodium-Dodecyl-Sulfate-Polyacrylamide-Gel-Electrophoresis (=Natrium-dodecylsulphat-Polyacrylamidgel-Elektrophorese)
sIg	spezifisches Immunglobulin
SIT	spezifische Immuntherapie
sLT	Sulfidoleukotriene

TGF	Transforming growth factor (= transformierender Wachstumsfaktor)
U	Units
U-Rush	Ultra-Rush
vs.	versus

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie der Insektengiftallergie

Trotz eines sehr guten protektiven Effekts der spezifischen Immuntherapie bei Insektengiftallergie (Verhinderung einer anaphylaktischen Reaktion nach Hyposensibilisierung bei 75% bis 98% der Patienten [28, 72, 92]) gingen laut Statistischem Bundesamt (Destatis) in Deutschland in den Jahren 1998 bis 2006 im Schnitt 21 Todesfälle pro Jahr auf Insektenstiche zurück, in den USA etwa 50 Todesfälle [5, 31, 92]. In Deutschland sind dabei in den angegebenen Jahren jeweils mehr Männer als Frauen nach Kontakt mit Hornissen, Wespen oder Bienen verstorben. Darunter befanden sich weder Kinder noch junge Erwachsene unter 20 Jahren [109]. Insgesamt liegt die tatsächliche Häufigkeit laut vieler Autoren wahrscheinlich noch höher, da unter plötzlichen Todesfällen unbekannter Ursache noch weitere Todesfälle aufgrund insektengiftanaphylaktischer Reaktionen vermutet werden. Dies wird dadurch gestützt, dass sich post mortem bei diesen Patienten signifikant häufiger als bei Kontrollen hymenopterenspezifische IgE-Antikörper fanden [103].

In Deutschland werden gesteigerte örtliche Reaktionen bei bis zu 19% der Allgemeinbevölkerung angenommen, systemische Reaktionen bei 0,8–5% der Bevölkerung [24, 63]. Ähnlich dazu liegt die Prävalenz für eine systemische Reaktion auf Insektengift in der Schweiz laut einer Studie bei 3,5% [111]. Im Vergleich dazu zeigte eine amerikanische Studie an Kindern (11- bis 16-jährige Jungen) eine Prävalenz von 0,8% für systemische allergische Reaktionen. Eine andere amerikanische Studie an Erwachsenen zeigte wiederum eine Prävalenz von 3% für systemische Reaktionen [33] [107].

Zusammenfassend variieren die publizierten Zahl bezüglich der Prävalenz für lokale Reaktionen zwischen 2% und 19% und für systemische Reaktionen zwischen 1% und 5% [63, 107, 111]. Verstärkte lokale Reaktionen (lokale Stichreaktion >10 cm) treten in allen Studien häufiger auf als systemische anaphylaktische Reaktionen.

1.2. Hymenopterenstiche und deren Giftzusammensetzung

Bei den für eine allergische Reaktion verantwortlichen Insekten handelt es sich fast ausschließlich um Insekten der Ordnung Hymenopteren (Hautflügler). Die wichtigsten Vertreter dieser Ordnung in Deutschland sind die Honigbiene (Apis mellifera), die Wespe (Vespula vulgaris und Vespula germanica), die Hornisse (Vespa crabro) sowie die Hummel (Bombus spp.).

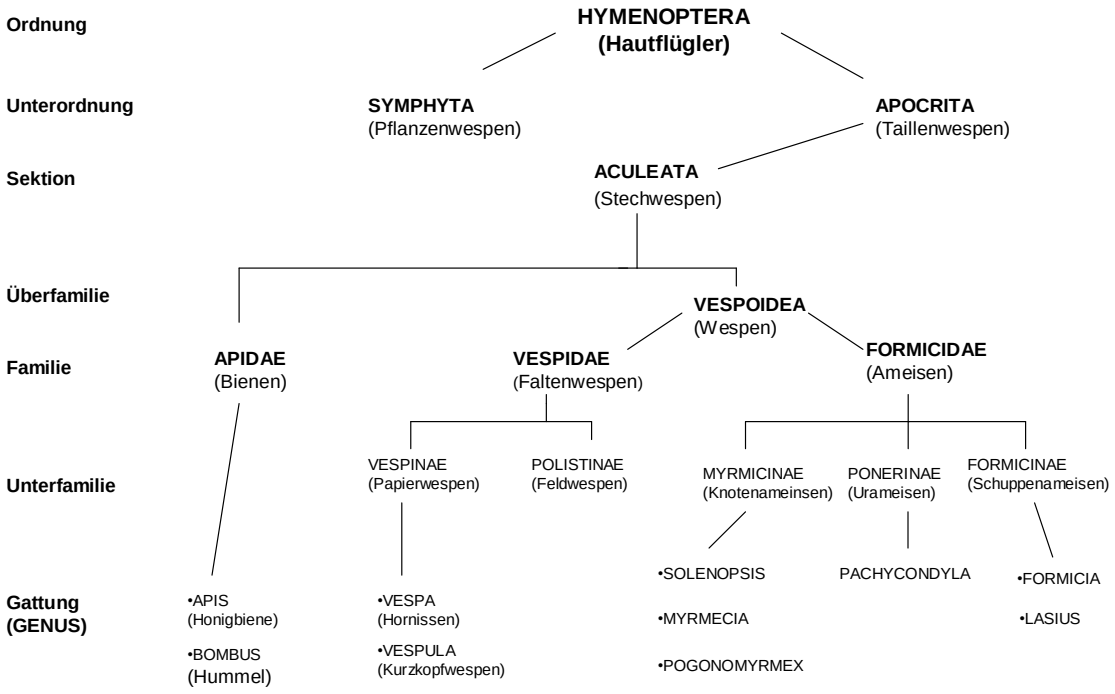

Abbildung 1: Taxonomie (Klassifikationsschema) der Hymenopteren (Hautflügler). Modifiziert nach Seebach J.D [106].

Pro Stich gelangen von der Biene 50-70 µg und von der Wespe 2-5 µg Gift in den menschlichen Körper. Das Gift enthält dabei einerseits obligat toxische Substanzen, andererseits allergenfähige Bestandteile die unter Anderem für eine schnelle Ausbreitung des Gifts im Gewebe sorgen [59]. Bei Letzteren handelt es sich vor allem um höhermolekulare Proteine. Aber auch Peptide wie zum Beispiel Mellitin im Bienengift können IgE Antikörper und damit eine allergische Reaktion induzieren. Bei den Major-Allergenen (Antigene, gegen die bei 50% der Patienten spezifische IgE Antikörper nachgewiesen werden können) handelt es sich im Bienengift um die Phospholipase A2, die Hyaluronidase und die saure

Phosphatase. Im Wespengift sind es die Phospholipase A1, Antigen 5 und die Hyaluronidase [49] die als Allergene wirken.

Tabelle 1: Zusammensetzung von Bienen- und Wespengift (modifiziert nach A. Reimers und U. Müller). [79]

	Anteil	**Biene**	**Wespe**
Niedermolekulare Substanzen			
Biogene Amine: Histamin, Katecholamine	20-25%	+	+
Acetylcholine, Serotonin		–	+
Aminosäuren, Oligopeptide		++	++
Karbohydrate, Phospholipide		+	+
Peptide	50-60%	Mellitin (Api m 4) Apamin MCD-Peptide Tertiapin Secapin	Kinine Mastoparan Hämolysin
Eiweiße	15-30%	Phospholipase A_2 (Api m 1) Hyaluronidase (Api m 2) Saure Phosphatase (Api m 3) Allergen C	Phospholipase A_1 (Ves v 1) Hyaluronidase (Ves v 2) Antigen 5 (Ves v 3) Phosphatase Protease

1.3. Allergische Reaktionen auf Hymenopterenstiche

Stiche durch Hymenopteren können beim Menschen verschiedene Reaktionen hervorrufen. Die häufigste Reaktion äußert sich in einer schmerzhaften Quaddelbildung der Haut sowie einer Schwellung mit Hyp- oder Parästhesien, die für wenige Stunden anhält und als Lokalreaktion bezeichnet wird [59]. Diese Reaktionen werden durch die obligat toxischen Substanzen im Insektengift hervorgerufen und sind dosisabhängig. Man muss jedoch beachten, dass bereits

durch eine örtliche toxische Reaktion, zum Beispiel nach Stich in den Mund, eine lebensbedrohliche Schwellung ausgelöst werden kann. Auch systemische toxische Reaktionen können, allerdings erst nach sehr großer Stichanzahl, vorkommen. Bei Erwachsenen wären das mehr als 50 Stiche [113].

Bei den allergischen Reaktionen auf Hymenopterenstiche handelt es sich um eine allergische Immunreaktion gegenüber den oben genannten allergenfähigen Bestandteilen des Insektengifts. Dabei vermutet man bereits unter den verstärkten lokalen Reaktionen (größer 10 cm, meist länger als 24 Stunden persistierend) eine allergische Reaktion (zum Beispiel IgE-vermittelte Spätreaktion [34]), während es sich bei einer systemischen allergischen Reaktion um eine IgE-vermittelte Sofortreaktion mit dem Risiko eines anaphylaktischen Schocks handelt (Typ I Reaktion) [86].

Bei systemischen Reaktionen vom Soforttyp können, nach vorhergehender Sensibilisierung, durch einen oder mehrere Stiche verschiedenste Organe betroffen sein. In der Regel treten Symptome wenige Minuten bis 30 Minuten nach dem Stichereignis auf. In den meisten Fällen, jedoch nicht obligat, ist die Haut (Urtikaria, Juckreiz, Flush) betroffen oder auch alleiniges Manifestationsorgan. Des Weiteren können der Respirationstrakt, der Gastrointestinaltrakt sowie das Herz-Kreislaufsystem betroffen sein. Im schwersten Falle kann es zum Vollbild des anaphylaktischen Schocks mit Herz-Kreislauf- sowie Atemstillstand kommen. Die Klassifizierung erfolgt in 4 Graden nach Ring und Meßmer oder alternativ nach Müller.

Tabelle 2: Schweregrade zur Klassifizierung der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Meßmer (1977) [85]. Die klinische Klassifizierung erfolgt entsprechend den schwersten aufgetretenen Symptomen, dabei müssen nicht alle Symptome obligat auftreten. Δ= Veränderung.

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
1	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
2	*Nicht obligat:* Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Nausea Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Δ>20/min) Hypotension (Δ>20 mmHg systolisch) Arrhythmie
3	*Nicht obligat:* Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
4	*Nicht obligat:* Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

1.4. Nachweismethoden für eine Sensibilisierung mit Hymenopterengiften

Die Diagnose der Insektengiftallergie wird nach Zusammenschau von Anamnese, Hauttests und verschiedenen In-vitro-Tests gestellt [79]. Dabei gelten für Kinder und Erwachsene dieselben Vorgehensweisen [29].

1.4.1. Anamnese

Bei der Anamnese sollte das die Reaktion auslösende Insekt, sowie die Art und der Zeitraum bis zu einer Stichreaktion evaluiert werden. Probleme treten häufig schon bei der Angabe des auslösenden Insekts auf. Hierbei sollte man besonders

die äußeren Umstände betrachten. Bienen stechen vor allem in der Umgebung ihres Bienenstocks und in der Nähe von Blüten sowie bei Bedrohung. Wespen hingegen reagieren aggressiver im Sinne von „Angriffsstichen“. Stiche in der Nähe von Nahrungsmittel oder Abfällen sprechen daher eher für einen Wespenstich [93]. Der Stachel der Wespe verbleibt im Gegensatz zu Bienenstacheln selten in der Haut [93]. Auch die Jahreszeit kann Hinweise auf das reaktionsauslösende Insekt geben. Bienen sind hoch eusozial, d.h. die einzelnen Völker überwintern gemeinsam im Stock als Wintertraube [58] und können somit auch an warmen Tagen im Winter außerhalb des Bienenstocks auftreten. Die meisten Stiche erfolgen jedoch vor allem vom Frühling bis zum Herbst. Faltenwespen sind primitiv eusozial, d.h. ihre Populationen müssen im Frühjahr zuerst von einem Weibchen aufgebaut werden [22]. Daher ist mit Wespenstichen vor allem im Hochsommer bis Herbst zu rechnen.

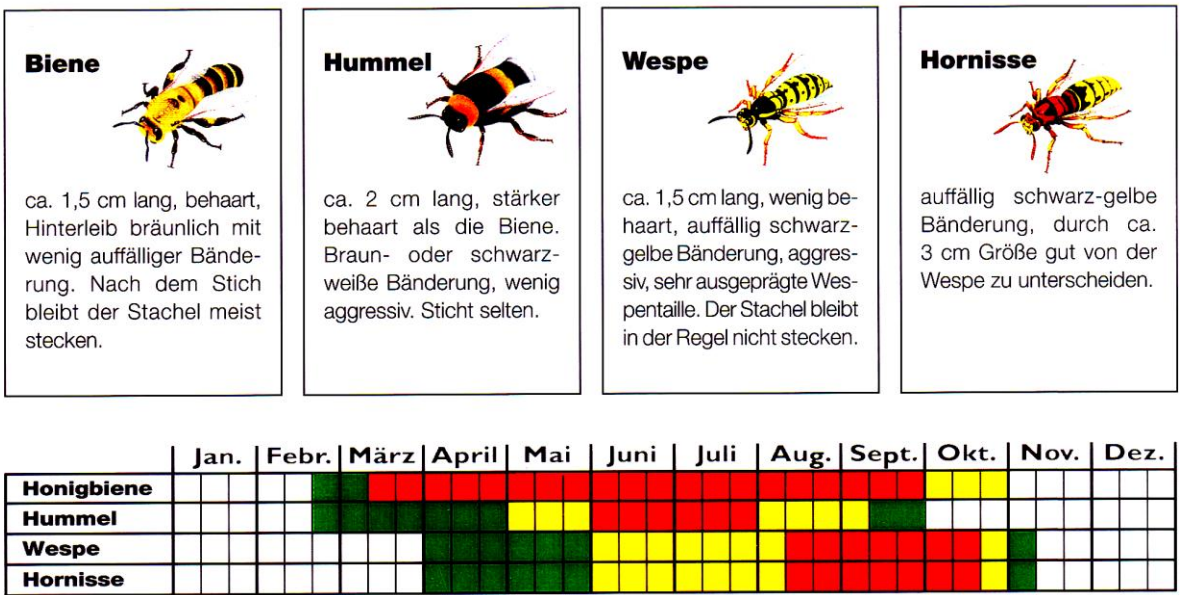

Abbildung 2: Relevante Insekten und deren Erkennungsmerkmale. Farblich gekennzeichnet ist die jeweilige Belastung für jedes Insekt pro Monat. Rot= starke Belastung, gelb= mäßige Belastung, grün= sporadische Belastung.[3]

Anhand der Anamnese sollte die Stichreaktion, wie oben erläutert zum Beispiel nach Ring und Meßmer, klassifiziert werden um später ein weiteres Procedere festlegen zu können.

1.4.2. Hauttests

Wenn sich aufgrund der Anamnese der Verdacht einer anaphylaktischen Reaktion (systemische Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einem Insektenstich) ergibt, sollte standardmäßig eine Hauttestung mittels Prick- und Intrakutantest erfolgen. Diese sollten möglichst bald, jedoch frühestens zwei Wochen nach Stichereignis vorgenommen werden. Grund dafür ist, dass es zum einen nach anaphylaktischer Reaktion zu einer Refraktärperiode kommt in der (im Rahmen der anaphylaktischen Reaktion) eingesetzte Medikamente eine Hautreaktion verhindern könnten [27]. Zum anderen nimmt möglicherweise mit zunehmendem Intervall zum letzten Stichereignis die Reagibilität wieder ab [73]. In allen Fällen müssen die Testungen sowohl mit Bienen- als auch mit Wespengift durchgeführt werden.

Eine positives Ergebnis bei den Hauttestungen zeigt eine Sensibilisierung gegenüber Hymenopterengiften an, die klinische Relevanz kann jedoch nur in Zusammenschau mit der Anamnese und anderen Untersuchungen belegt werden [73]. Aber auch Patienten mit eindeutig systemischer Reaktion auf Insektengift können negative Hauttests zeigen, obwohl es bei einem Teil bei nachfolgendem Stich erneut zu einer systemische Reaktionen kommen würde [32]. Darüber hinaus korreliert der Grad der Hauttestreaktion bei Kindern und bei Erwachsenen nicht zuverlässig mit der Stärke der anaphylaktischen Stichreaktion [17, 101]. So können zum Beispiel Patienten mit ausschließlich verstärkter Lokalreaktion auch einen stark positiven Hauttest zeigen.

1.4.3. In-vitro-Verfahren und Zusatzverfahren

Zusätzlich zu den Hauttests gibt es verschiedene In-vitro-Verfahren, die eine weitere Möglichkeit zur Sicherung der Diagnose darstellen können.

Auch diese Tests sollten möglichst rasch, jedoch frühestens zwei Wochen nach dem letzten Stichereignis durchgeführt werden [93]. Der Grund dafür ist, dass die Konzentration der IgE-Antikörper unmittelbar nach einer Stichreaktion abfallen können, in den folgenden Wochen es aber durch einen „Booster-Effekt“ zu einem Anstieg der spezifischen IgE-Antikörper kommt [52].

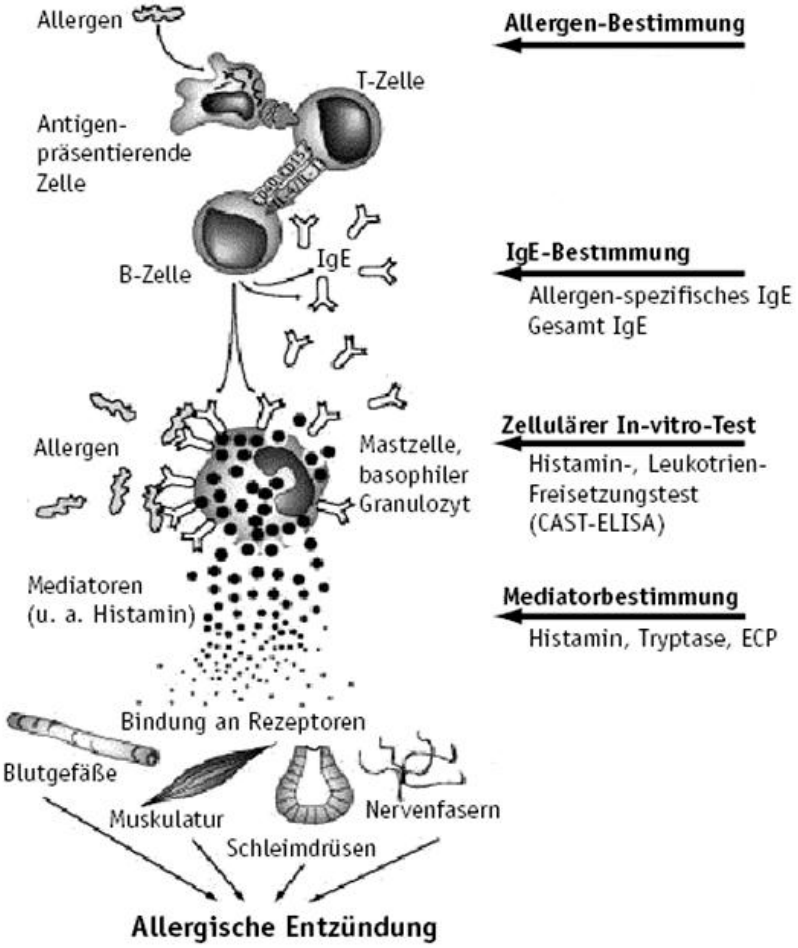

Abbildung 3: Modell der Immunglobulin E (IgE) -vermittelten Sensibilisierung in der Effektorphase. In der rechten Bildhälfte sind Beispiele für die Angriffspunkte verschiedener diagnostischer Tests dargestellt (modifiziert nach [80]).

Gesamt-IgE

Die Bestimmung des Gesamt-IgE hat verschiedene Gründe. Zum einen gibt das Gesamt-IgE Hinweise auf das Vorliegen einer atopischen Disposition, zum anderen kann es als Interpretationshilfe für die Beurteilung der spezifischen IgE-Antikörper herangezogen werden [81].

Spezifische IgE-Antikörper

Zu den Standarduntersuchungen gehört auch die Bestimmung der insektenspezifischen IgE-Antikörper im Serum [75, 93]. Früher wurde der sog. RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) dafür verwendet, als neueres und empfindlicheres Verfahren wird der ImmunoCAP heute bevorzugt [79]. Beim

ImmunoCAP werden anstelle von Radioisotopen Enzyme oder Fluoreszin als Marker der anti-IgE-Antikörper verwendet [79]. Je nach Absorptionsstärke werden die Ergebnisse in verschiedene (CAP-) Klassen eingeteilt. Ein Zusammenhang der Höhe der Reaktionsstärken (CAP-Klasse) mit der Stärke der anaphylaktischen Reaktion konnte in Studien nicht nachgewiesen werden [73].

Tryptase-Bestimmung

Zusätzlich sollte im Rahmen der Diagnostik die Gesamt-Tryptase bestimmt werden. Tryptase ist ein Enzym, welches fast ausschließlich in Mastzellen exprimiert wird und somit die Gesamtmastzellmasse des Körpers widerspiegelt [108]. Sie kann daher zur Einschätzung der zu erwartenden Mastzellaktivierung im Falle einer anaphylaktischen Reaktion herangezogen werden [104, 108].

Erhöhte Werte der Gesamt-Tryptase (> 11,4 µg/l) werden bei der systemischen Mastozytose beobachtet [53, 104]. Die Mastozytose ist eine klonale Erkrankung der hämatologischen Stammzelle bei der es zu einer Vermehrung der Mastzellen im Gewebe kommt [44]. Es gibt zwei Formen der Mastozytose. Zum einen die kutane Mastozytose bei der die Mastzellvermehrung auf die Haut beschränkt ist und in der Regel mit normal hohen Serumtryptase-Werten einhergeht [38]. Klinisches Kennzeichen ist die sog. Urtikaria pigmentosa (= dunkel gefärbte Flecken der Haut mit urtikarieller Erektilität nach physikalischer Irritation [4]). Zum anderen gibt es die systemische Mastozytose mit Beteiligung von mindestens einem extrakutanen Organ (z.B. Knochenmark, Milz, Leber) die vor allem bei Erwachsenen beobachtet wird [38]. Bei Kindern hingegen ist die Vermehrung der Mastzellen meist im Sinne einer kutanen Mastozytose auf die Haut beschränkt [39].

Durch die Mastzellen bzw. Mastzellinfiltration in verschiedene Organe kann es (z.B. durch Trauma, Medikamente, Insektenstich) zu einer erhöhten Freisetzung von Mastzellmediatoren wie Histamin, Prostaglandinen, Leukotrienen und Zytokinen kommen und im Rahmen dessen zu massiven und rezidivierenden anaphylaktischen Reaktionen [115]. Damit ist die systemische Mastozytose ein ernstzunehmender Risikofaktor für schwere anaphylaktische Reaktionen.

In-vitro-Zusatzuntersuchungen

Weitere In-vitro-Verfahren sind zum Beispiel der AlaBLOT (= ein Immunoblot) zum Nachweis entsprechender Antikörperbindung an einzelne Antigene, der CAST-ELISA (Cellular Antigen Stimulation Test) zur quantitativen Messung freigesetzter Leukotriene aus Blutleukozyten nach Stimulation, sowie der Basophilen-Aktivierungstest zur Bestimmung aktivierter basophiler Granulozyten nach Stimulation. Gegebenenfalls sind auch Inhibitionstests zum Nachweis kreuzreagierender Antikörper gegen Bienen- und Wespengift zur Identifizierung des auslösenden Insekts erforderlich [75]. Diese Tests werden jedoch akutell nicht standardmäßig bei allen Patienten durchgeführt.

Der CAST-ELISA – ein Leukotrienfreisetzungstest

Der CAST-ELISA bzw. CAST-ELISA wurde 1993 durch de Weck et al. [19] eingeführt und ist seit 1995 ein kommerziell erhältlicher Test. Der CAST-ELISA ist ein Mediator-Freisetzungstest bei dem Leukozyten aus Patientenblut mit IL-3 vorstimuliert werden und anschließend mit Insektengiftallergenen stimuliert werden. Die von Leukozyten (vor allem von basophilen Granulozyten) nach Allergen-/Antigen-Kontakt synthetisierten und ausgeschütteten Sulfidoleukotriene (sLT), LT-C4 und dessen Metabolite LT-D4, LT-E4, werden quantitativ mit Hilfe eines ELISA bestimmt [18, 25]. Die ausgeschütteten sLT sind wichtige Mediatoren bei der allergischen Entzündung [95] und es wurde nachgewiesen, dass sLT unter anderem bei anaphylaktischen Reaktionen vermehrt in vivo produziert werden [67]. Somit kann indirekt, über den Nachweis dieser Mediatoren zellgebundenes IgE (sIgE) quantitativ nachgewiesen werden.

Studien ergaben, dass die quantitativen Ergebnisse im CAST-ELISA jedoch nicht mit der Schwere der anamnestisch angegebenen Stichreaktion korrelieren [16]. Auch eine Überprüfung des Therapieerfolgs nach SIT und vertragenem Feldstich ist laut einiger Autoren nicht möglich, da die Ergebnisse des CAST-ELISA auch nach SIT positiv blieben [10, 42].

Der AlaBLOT

Beim AlaBLOT handelt es sich um ein Immunoblot-Verfahren zum Nachweis von IgG- und IgE-Antikörper gegen verschiedene als Antigen wirkende Komponenten

des Insektengifts in humanem Serum. Aktuell können IgG- und IgE-Antikörper gegen bestimmte Major- und Minorallergene im Bienen- und Wespengift bestimmt werden (*Bienengift:* Phospholipase A2, Hyaluronidase, Mellitin/ *Wespengift:* Phospholipase A2, Hyaluronidase, Antigen 5). Somit kann formal ein individuelles spezifisches Antikörpermuster bestimmt werden. Aber insbesondere zwischen den Hyaluronidasen des Bienengifts und des Wespengifts sind Kreuzreaktionen möglich [116], so dass falsch positive Ergebnisse möglich sind.

1.5. Therapie der Insektengiftallergie

Die Therapie der Hymenopterengiftallergie umfasst im Wesentlichen drei Maßnahmen:

- Die Allergenkarenz,
- die Pharmakotherapie und
- die spezifische Immuntherapie (SIT). [75]

1.5.1. Akuttherapie

Jedem Patienten sind Medikamente zur Selbstbehandlung („Notfallset“) bei erneuten Stichereignissen zu verordnen [75]. Dazu gehören ein schnell wirksames Antihistaminikum (H1-rezeptorblockierendes Antihistaminikum zur oralen Anwendung) und ein Glukokortikoid (100 mg Prednisolon-Äquivalent, orale Anwendung/alternativ bei Kindern Suppositorien) [75]. Diese sollten bei bisher nicht hyposensibiliserten Patienten sofort nach jedem erneuten Stich angewendet werden. Bei bereits hyposensibilisierten Patienten nur bei Auftreten von systemischen Reaktionen. Zusätzlich sollte Adrenalin (zur Inhalation/alternativ zur Selbstinjektion) im Set enthalten sein. Dies sollte jedoch erst bei systemischen Symptomen wie zum Beispiel Dyspnoe, Zungenschwellung oder Kreislaufreaktionen eingesetzt werden [62] [61].

Die weitere Therapie bei Hymenopterengiftallergie und systemischer Typ I-Reaktion entspricht der allgemeinen Therapie anaphylaktischer Reaktionen nach den aktuellen Richtlinien.

Alogorithmus zur Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen

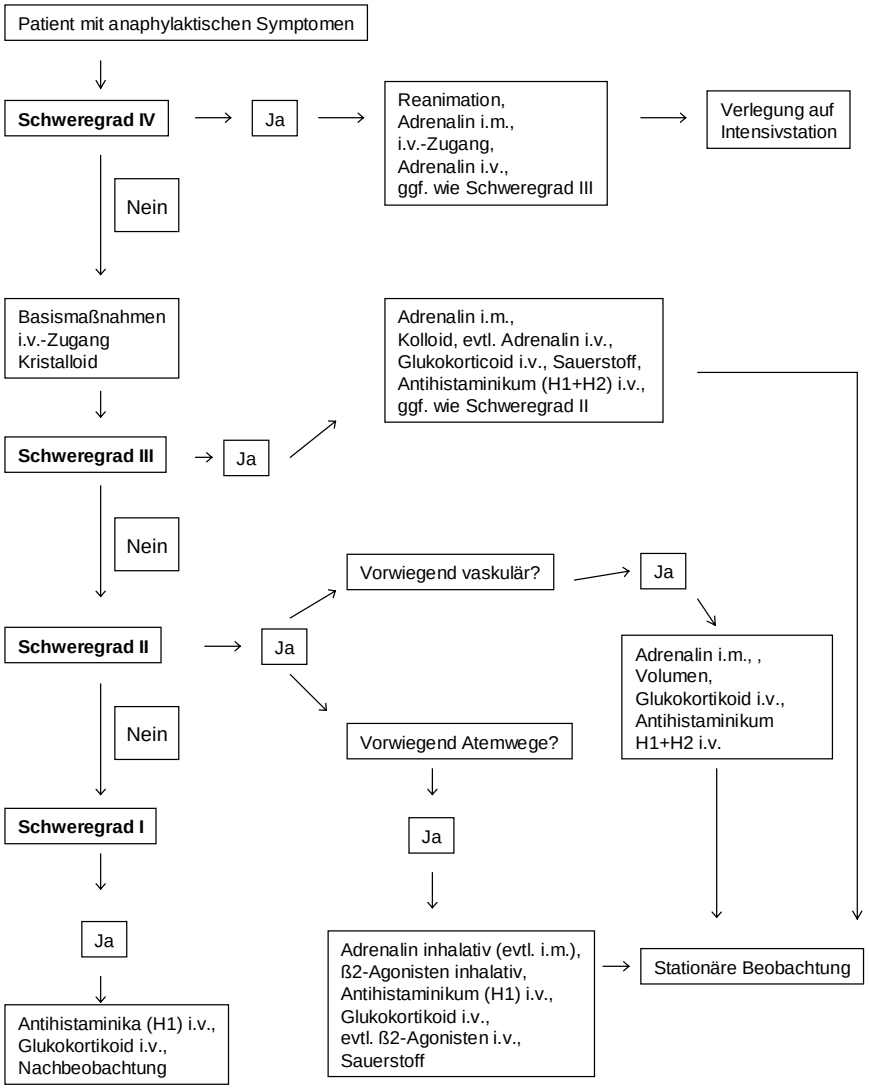

Abbildung 4: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei anaphylaktischen Reaktionen, modifiziert nach der Leitlinie aus dem Jahr 2007. i.v.= intravenös, i.m.= intramuskulär. [82].

1.5.2. Spezifische Immuntherapie

Die einzig kausal wirksame Therapie der Insektengiftallergie stellt die spezifische Immuntherapie dar. Das Grundprinzip besteht in der wiederholten subkutanen Applikation von zunehmenden Mengen des Bienen- oder Wespengifts bis zum Erreichen der so genannten Erhaltungsdosis. Dieses Prinzip führten bereits Noon und Freeman 1911 als sogenannte „prophylaktische Inokulationen“ zur Therapie der allergischen Rhinokonjunktivits ein. In den 30er Jahren wurde die Immuntherapie dann auch für Insektengifte etabliert [83]. Die ursprünglich

eingesetzten Insekten-Ganzkörperextrakte wurden in den 80er Jahren durch die bis heute verwendeten und besser wirksamen Giftextrakte abgelöst [45].

Indikation

Grundsätzlich besteht die Indikation zur SIT für Erwachsene bei Anamnese einer systemischen Stichreaktion vom Soforttyp und dem Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung auf das reaktionsauslösende Insektengift durch Hauttestreaktion und/oder spezifische Antikörper im Serum [75].

Aus dem alleinigen Nachweis einer Sensibilisierung (positive Haut- oder in-vitro-Testungen auf Hymenopterengifte) ohne bisherige systemische Reaktion vom Soforttyp ergibt sich keine Indikation für eine Hyposensibilisierung [75].

Indikation für eine SIT bei Kindern

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine SIT auch bei Kindern sehr gut wirksam ist [30, 101]. Andererseits gibt es Autoren, die davon ausgehen, dass Kinder im Laufe ihres Lebens aus der Insektengiftallergie „herauswachsen“ [100]. Golden et. al zeigten dazu in einer großen Studie, dass bei einem Teil der Kinder die keine SIT erhielten, das Risiko für eine systemische Reaktion nach erneutem Stich im Laufe ihres Lebens langsam zurückgeht. Ein beträchtlicher Teil (13%) reagierte jedoch auch mehr als 20 Jahren nach dem erstem Stichereignis noch immer systemisch [30]. Diese Studie konnte auch die Wirksamkeit der SIT belegen, denn nur 3% der Patienten mit SIT, jedoch 17% der Patienten ohne SIT zeigten nach erneutem Stich wiederum systemische anaphylaktische Reaktionen. Für Kinder mit ehemals mittlerer bis schwerer Reaktion konnte eine signifikante Reduktion des Risikos für eine erneute systemische Reaktion von 32% ohne SIT auf 5% nach SIT festgestellt werden [30].

Es zeigte sich auch, dass das Risiko für eine systemische Reaktion auch 10-20 Jahre nach Beendigung der SIT signifikant niedriger ist als bei Kindern die keine SIT erhielten [30]. Somit scheint die Wirksamkeit der SIT bei Kindern sogar länger anzuhalten als bei Erwachsenen.

Trotz dieser Ergebnisse wird aktuell für Kinder die Indikation zur SIT zurückhaltender gestellt als für Erwachsene. Für Kinder mit ehemals leichten systemischen Reaktionen (alleinige Hautsymptomatik) nach Insektenstich wird

eine SIT nicht empfohlen, da diese Kinder in Studien ein nur sehr kleines Risiko (< 5%, möglicherweise < 1% [30]) für spätere systemische Reaktion zeigten. Zudem konnte bei dieser Patientengruppe das Risiko für eine erneute systemische Reaktion verglichen mit den Patienten ohne SIT nicht signifikant reduziert werden [30, 101, 114].

Wirkmechanismus

Ziel der spezifischen Immuntherapie ist es, eine immunologische Toleranz gegenüber Bienen- oder Wespengift aufzubauen. Der komplette Wirkmechanismus der SIT ist bisher nicht vollständig geklärt. Man geht aktuell davon aus, dass eine Induktion eines T-Zell-Subtyps (T_{Reg}) und eine daraus folgende Produktion von IL-10 und TGF-β eine T-Zell-Toleranz vermitteln [6]. Bei diesem T-Zell-Subtyp handelt es sich um regulatorische $CD4^+$ T-Zellen (T_{Reg}) mit immunsuppressiver Funktion die den Ablauf der TH-2 Immunantwort hemmen [1, 71].

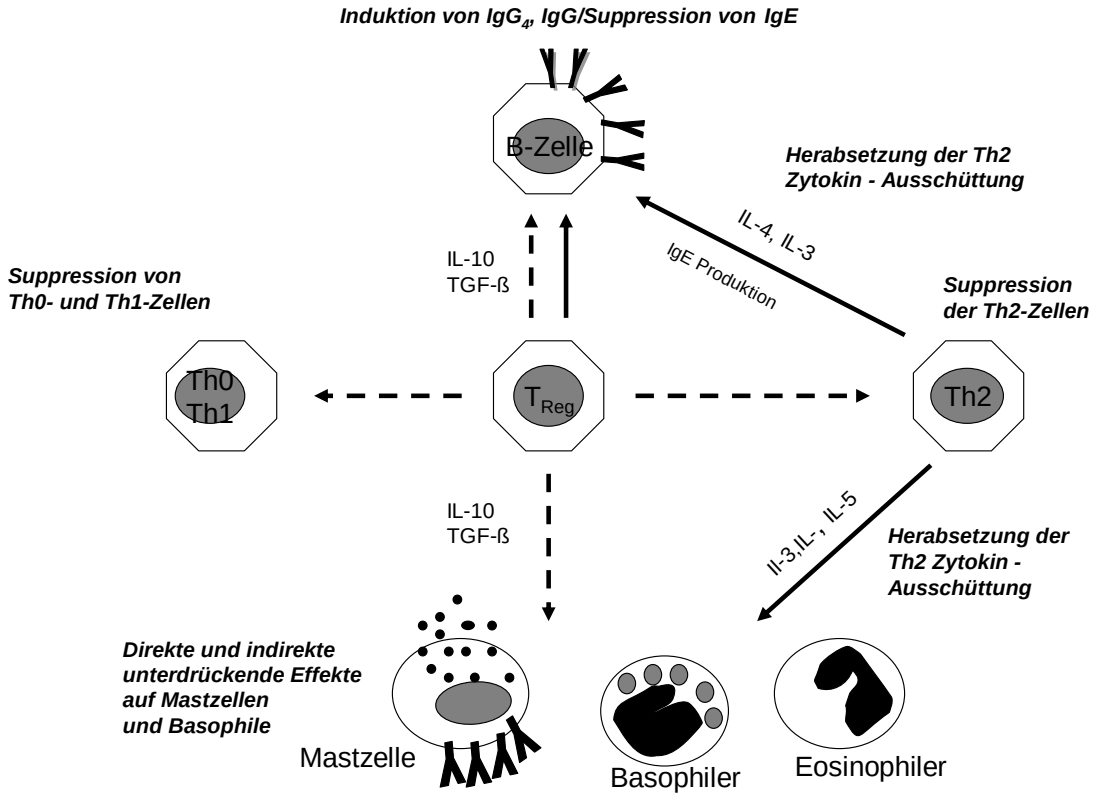

Abbildung 5: Einfluss regulatorischer T-Zellen (Th0, Th1, Th2) auf das Immunsystem. Folgen dieser Einflüsse in „kursiv" dargestellt. Durchgezogene (—) Linie = Stimulation, gestrichelte (----) Linie = Unterdrückung. IL= Interleukin, TGF= Transforming growth factor, IgE= Immunglobulin E. Modifiziert nach [48].

Langfristig resultiert bei der SIT eine „Verschiebung“ der Immunantwort. Die bei den IgE-vermittelten Allergien vorherrschende TH2-Immunantwort (über IL-4, IL-5, IL-13) wir dann zugunsten einer stärkeren TH1-Immunantwort (über IFN γ) abgelöst [7, 47, 105].

IL-5 induziert eine allergische Entzündung, die vor allem von eosinophilen Granulozyten geprägt ist, während IL-4 und IL- 13 eine spezifische IgE-Synthese durch B-Lymphozyten stimulieren [50]. IFN γ hingegen hemmt die IgE-Bildung sowie die Differenzierung der TH2-Zellen. Daher verändert sich sekundär die Immunglobulinproduktion der B-Lymphozyten mit Induktion allergenspezifischer IgG- und IgG_4-Produktion [2, 26]. Gegebenenfalls kommt es zudem zu einer langsamen Reduktion der allergenspezifischen IgE-Produktion [11, 26]. Auch Mastzellen und basophile Leukozyten die als Effektorzellen fungieren, scheinen durch die SIT in ihrer Funktion gehemmt zu werden [70, 78].

Ablauf einer Hyposensibilisierung

Grundsätzlich gliedert sich die SIT in zwei Phasen. Der erste Teil besteht in einer Dosissteigerung des Insektengifts und sollte üblicherweise bis zu einer Dosis von 100 µg Insektengift erfolgen. Daran schließt sich eine Erhaltungsphase an. Diese beträgt in der Regel 3-5 Jahre.

Es gibt verschiedene Hyposensibilisierungsprotokolle um die Erhaltungsdosis von 100 µg Insektengift zu erreichen. Ultra-Rush und Rush-Hyposensibilisierungen erfolgen stationär, die langsame konventionelle Hyposensibilisierung kann prinzipiell auch ambulant vorgenommen werden [93].

Nebenwirkungen

Typische und häufige Nebenwirkungen der Einleitungstherapie stellen stärkere örtliche Reaktionen an den Injektionsstelle dar, die in der Regel im Verlauf der Therapie abnehmen [93]. Aber auch systemische anaphylaktische Reaktionen können je nach Studie unterschiedlich häufig beobachtet werden. Allerdings werden Reaktionen im Sinne eines Vollbilds des anaphylaktischen Schocks nur selten beobachtet [72, 91].

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es diejenigen Patienten mit bestehender Insektengiftallergie die sich in der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm einer Einleitung zur spezifischen Immuntherapie (im Folgenden als SIT oder Hyposensibilisierung bezeichnet) unterzogen haben, hinsichtlich der unten genannten Parameter zu untersuchen. Dabei wurden ausschließlich Patienten aus den Jahren 2004 bis 2007 berücksichtigt.

Insbesondere soll verglichen werden, ob und inwiefern sich die Insektengiftallergie bei Kindern von der bei Erwachsenen unterscheidet. Dazu werden die beiden nach Alter aufgeteilten Patientengruppen (Kinder und Erwachsene) bezüglich der folgenden Parameter untersucht:

- Geschlechtsverteilung,
- Anamnese des auslösenden Insekts,
- Grad der allergischen Reaktionen,
- Hauttestungen (Prick- und Intrakutantestung),
- In-vitro-Verfahren (CAP, CAST-ELISA, AlaBLOT),
- Mastzelltryptase,
- Gesamt IgE (Atopie) sowie
- durchgeführte Hyposensibilisierungen und
- anaphylaktische Reaktionen unter Einleitung der Hyposensibilisierung.

Zusätzlich werden die In-vitro-Verfahren CAP, CAST-ELISA und AlaBLOT hinsichtlich ihrer Ergebnisse und Aussagekraft bezüglich Bienen- und Wespengift untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In die zugrunde liegende retrospektive Studie wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, bei welchen in den Jahren 2004 bis einschließlich 2007 eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm eingeleitet wurde. Dabei handelte es sich um Patienten mit alleiniger Bienen-, oder Wespengiftallergie oder um Patienten mit kombinierter Bienen- *und* Wespengiftallergie. Die SIT wurde mit Präparaten der Firma ALK Scherax (Hamburg) eingeleitet. Bei der Auswertung wurden Kinder und jugendliche Patienten (definiert als 6-16 Jahre) separat betrachtet.

Bei allen Patienten wurden während der Hauttestungsphase β-Blocker, ACE-Hemmer und Glucocorticoide abgesetzt, ebenso während der gesamten Therapiephase. Eine Ausnahme stellte die Einleitungsphase der SIT da, hier kamen Antihistaminika zur Prophylaxe von schweren Reaktionen zum Einsatz.

Vom Kollektiv ausgeschlossen wurden Patienten, deren diagnostische Daten nicht vollständig waren, sowie Patienten die mit anderen Insektengiftpräperaten (z.B. RELESS®) hyposensibilisiert wurden. Ingesamt wurden 328 Erwachsene sowie 45 Kinder und Jugendliche in die Auswertungen eingeschlossen.

2.2. Datenerhebung

Als Datenquelle dienten Patientenakten der allergologischen Ambulanz sowie der dermatologischen Station. Zur Diagnosesicherung der Hymenopterengiftallergie wurde bei allen Patienten eine Anamnese sowie Hauttestungen und In-vitro-Untersuchungen durchgeführt. Aus der Zusammenschau der Anamnese und den Untersuchungen wurde bei allen Patienten anhand der Ergebnisse die Diagnose einer Hymenopterengiftallergie gestellt und in Bezug auf das krankheits-auslösende Insekt eine Hyposensibilisierung empfohlen und eingeleitet.

2.1.1. Anamnese

Zur Anamneseerhebung wurde in der allergologischen Ambulanz bei Patienten mit Hymenopterengiftallergie wie folgt vorgegangen und dokumentiert.

Es wurden alle bisherigen Stichereignisse (Monat/Jahr), deren Lokalisation am Körper und Stärke dokumentiert. Dabei wurde bereits anamnestisch versucht, das auslösende Insekt zu identifizieren. Bei Unklarheiten des Patienten diesbezüglich wurden Hinweise wie ein verliebender Stachel in der Haut (Biene) oder die Umgebung (Nahrungsmittel, Blumen, Abfalleimer) zum Zeitpunkt des Stichereignisses miteinbezogen.

Des Weiteren wurden erfragt:

- örtliche Reaktion in cm, sowie Zeitintervall bis zur Reaktion und Dauer
- systemische Reaktionen: Haut, Abdomen, Atemwege, Herz-Kreislauf (sowie Zeitintervall bis Reaktion und Dauer)
- Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt des Stichereignisses
- medikamentöse Therapie nach Stichereignis (Lokaltherapie, Anwendung eines Notfallsets, Behandlung durch einen Notarzt)
- Risikofaktoren: Imker-, Atopieanamnese

Anhand der Anamnese erfolgte die Einteilung der systemischen Reaktion nach Ring und Meßmer (siehe Tabelle 2). Bei Zustand nach mehreren Stichereignissen eines Patienten erfolgte die Zuordnung zum höchsten angegebenen Reaktionsgrad.

2.1.2. Hauttestungen

Nach der Anamnese erfolgte bei allen eingeschlossenen Patienten aufgrund des Verdachts auf Hymenopterengiftallergie eine Prick- und Intrakutantestung mit Bienen- und Wespenallergenpräparaten. Meist wurden die Hauttestungen ambulant durchgeführt, eine Ausnahme stellten Patienten mit schweren Stichreaktionen oder anderen Risikofaktoren wie einer erhöhten Mastzelltryptase dar. Diese Patienten wurden zur Überwachung bei liegendem i.v.-Zugang unter stationären Bedingungen gestestet und 24 Stunden nachbeobachtet.

2.1.2.1. Pricktest

Die Pricktestung erfolgte mit Insektengiftpräparaten der Firma ALK Scherax (Hamburg). Es wurden gebrauchsfertige glycerinisierte Allergenpräperate für Biene und Wespe (ALK-prick SQ) verwendet. Bei Verdacht auf Reaktion nach Hornissenstich wurde mit Wespengift getestet, bei Verdacht auf einen Hummelstich mit Bienengift.

Bei der Testung wurde ein Tropfen Allergenlösung pro Test auf die Vorderseite des Unterarms des Patienten angebracht. Die oberste Hautschicht wurde mittels einer Lanzette anschließend unter der aufgebrachten Allergenlösung angestochen.

Zur Bestimmung der Reaktionsschwelle wurde mit ansteigenden Konzentrationen (beginnend mit 0,001 µg/ml) nach folgendem Schema gestestet:

Tabelle 3: Schema des Pricktestung.

µg/ml	Prick Biene	Prick Wespe
0,001		
0,01		
0,1		
1		
10		
100		

Zusätzlich wurde immer eine Positiv- (1,0 % Histaminhydrochloridlösung) und eine Negativ- (Lösungsmittel ohne Allergenextrakt) Kontrolle durchgeführt. Die Ablesung des Testergebnissen erfolgte nach 20 Minuten. Eine gleich große Quaddel wie die der Positivkontrolle wurde mit +++, stärkere mit ++++, schwächere mit ++, + und 0 bewertet. Bei negativem Ergebnis wurde die Testdosis jeweils um eine Zehnerpotenz gesteigert bis zur Maximaldosis 100 µg/ml.

Die positiven Pricktestungen wurden für diese Studie zur Datenauswertung je nach erster positiver Testdosis in 6 Reaktionsstärkegrade unterteilt.

Tabelle 4: Stärkegrade der Prickreaktionen.

Pricktest positiv bei	Stärke der Reaktion
0,001 µg/ml	6
0,01 µg/ml	5
0,1 µg/ml	4
1 µg/ml	3
10 µg/ml	2
100 µg/ml	1

2.1.2.2. Intrakutantest

Die Intrakutantestung erfolgte mit dem Präparat ALK-lysophilisiert SQ der Firma ALK Scherax, Hamburg. Zur Herstellung der Verdünnungsreihen musste die aus Lyophilisat hergestellte Stammlösung (1 µg/ml) mit ALK-diluent entsprechend verdünnt werden. Der Beginn der Testung erfolgte mit der schwächsten Dosis (0,001 µg/ml), die stufenweise erhöht wurde. Die Maximaldosis betrug 1 µg/ml. Zur Testung wurden dabei jeweils 0,02-0,05 ml der jeweiligen Verdünnung intrakutan injiziert.

Tabelle 5: Schema der Intrakutantestung.

µg/ml	Intrakutan Biene	Intrakutan Wespe
0,001		
0,01		
0,1		
1		

Die durch die Allergenlösung hervorgerufene Quaddel wurde bei jeder Konzentration gegen die Positivkontrolle (0,01% Histaminhydrochloridlösung) und

Negativkontrolle (Lösungsmittel ohne Allergenkonzentrat) verglichen und analog zum Pricktest mit ++++, +++, ++, + und 0 bewertet.

Wie bei den Pricktestungen wurden auch die positiven Intrakutantestungen für diese Studie je nach erstmalig positiver Hautreaktion weiter in 4 Reaktionsstärken eingeteilt.

Tabelle 6: Stärkgrade der Intrakutanreaktionen.

Intrakutantest positiv bei	Stärke der Reaktion
0,001 µg/ml	4
0,01 µg/ml	3
0,1 µg/ml	2
1 µg/ml	1

2.1.3. In-vitro-Testungen

2.1.3.1. Tryptase, Gesamt IgE und spezifisches IgE

Zusätzlich zu den Hauttestungen wurden bei allen Patienten das Gesamt IgE, die Mastzelltryptase sowie die spezifischen im Blut zirkulierenden Immunglobuline der Klasse E (IgE) bestimmt. Für diese Bestimmungen wurde das System ImmunoCAP® der Firma Phadia (Freiburg) verwendet. Folgende Testsysteme wurden verwendet: ImmunoCAP® Tryptase, ImmunoCAP® IgE gesamt, ImmunoCAP® spezifisches IgG und IgE. Das Testprinzip ist in der nachfolgenden Abblildung dargestellt, es beruht auf der Bestimmung von Antikörpern in einer Patientenprobe mittels eines Fluoreszenz-Immuno-Assay. Im Folgenden wird das Prinzip am Beispiel der Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper dargestellt, sowohl die Bestimmung des spezifischen IgGs als auch die der Tryptase erfolgt analog.

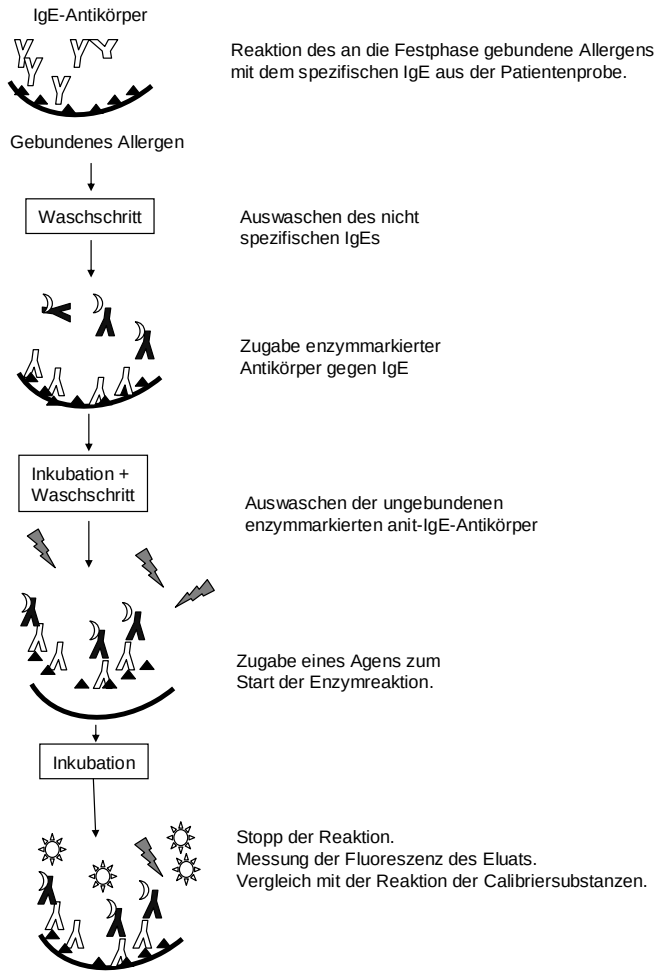

Abbildung 6: Prinzip des ImmunoCAP der Firma Phadia (Freiburg) am Beispiel der Bestimmung des spezifischen Immunglobulin E (IgE). Modifiziert und übersetzt nach der Infobroschüre der Firma Phadia, Freiburg [68].

Die Serumproben der Patienten werden mit Allergenen in Kontakt gebracht, die sich an einem Zelluloseschwämmchen (als feste Phase) gebunden befinden. Sind entsprechende Antikörper im Patientenserum vorhanden, binden diese an die Allergene (=Antigen) und bilden einen Komplex. In einem anschließendem Waschschritt werden ungebundene Antikörper entfernt und enzymmarkierte Anti-Antikörper (z.B. Anti-IgE-Antikörper) hinzugegeben, die an den Antigen-Antikörper-Komplex binden. Dieser Komplex kann später mittels einer Fluoreszenzreaktion detektiert und gemessen werden [68]. Je höher die Fluoreszenz, desto höher auch die spezifische IgE Menge in der Probe [69]. Es handelt sich daher um eine quantitative Messung.

Sowohl für das Gesamt-IgE als auch das spezifische IgE (Biene-,Wespe, Hummel, Hornisse, Raps und ccd) wurden Eichsubstanzen nach dem WHO-IgE Standard verwendet. Die gemessenen Werte konnten so in kU/l ausgedrückt werden und je nach Höhe des Wertes in sechs verschiedene CAP-Klassen eingeteilt werden:

Tabelle 7: Einteilung der CAP-Klassen (CAP= carrier polymer).

CAP Klasse	CAP Wert in kU/l	Befund als
0	< 0,35	Negativ
1	0,35 - 0,7	Positiv
2	0,7 - 3,5	Positiv
3	3,5 - 17,5	Positiv
4	17,5 - 50,0	Positiv
5	50,0 - 100,0	Positiv
6	> 100,0	Positiv

Für die nachfolgenden Auswertungen wurden diese CAP-Klassen anschließend in „CAP positiv“ und „CAP negativ“ eingeteilt. Patienten mit CAP-Klasse 1 bis Klasse 6 wurden als „positiv“ befunden. Patienten mit CAP Klasse 0 wurden als „negativ“ bezeichnet da „Klasse 0“ bedeutet, dass keine spezifischen IgE-Antikörper nachweisbar sind.

Mit dem ImmunoCAP Tryptase wurde die Serum-Tryptase auf dieselbe Art und Weise bestimmt. Hierbei wurde dann jeweils der genaue quantitative Wert angegeben. Für die Tryptase liegt laut Information der Firma Phadia (Freiburg) der Mittelwert bei gesunden Erwachsene und Kinder > 4 Jahre bei 3,8 mikrogramm/l und die 95. Perzentile liegt bei 11,4 µg/l. Somit wurde für unsere Auswertungen eine erhöhte Tryptase ab einem Wert > 11,4 µg/l angenommen.

2.1.3.2. AlaBLOT und zellulärer Antigenstimulationstest (CAST-ELISA)

Vor allem bei Patienten mit unklaren Ergebnissen in den Hauttestungen oder im CAP oder auch bei Unklarheiten bezüglich des auszulösenden Insekts wurde der CAST-ELISA und/oder der AlaBLOT durchgeführt.

CAST-ELISA

Für den CAST-ELISA wurden der Bühlmann CAST-ELISA®-2000, sowie die CAST-ELISA®-Allergene der Firma Bühlmann (Schönenbuch/Allschwil, Schweiz) verwendet.

Dieser Test besteht im Prinzip aus drei Testabschnitten: 1. Leukozytenisolation, 2. Leukozytenstimulation und 3. Leukotrienbestimmung.

Im ersten Schritt werden sedimentierte Leukozyten aus Patientenblutproben isoliert um dann im zweiten Schritt mit Interleukin-3 (Priming) und dem entsprechenden Allergen (Bienen- oder Wespengift) stimuliert zu werden [23]. Man geht davon aus, dass dadurch vor allem basophile Leukozyten das Leukotrien LTC4 (als Allergie-Mediator bei Typ I Reaktionen) sowie dessen Metabolite LT-D4 und LT-E4 freigesetzt werden. Diese freigesetzen Leukotriene werden dann in einem letzten dritten Schritt mittels ELISA quantifiziert [66]. Das Ergebnis stellt somit ein indirektes Maß für zellgebundenes sIgE dar.

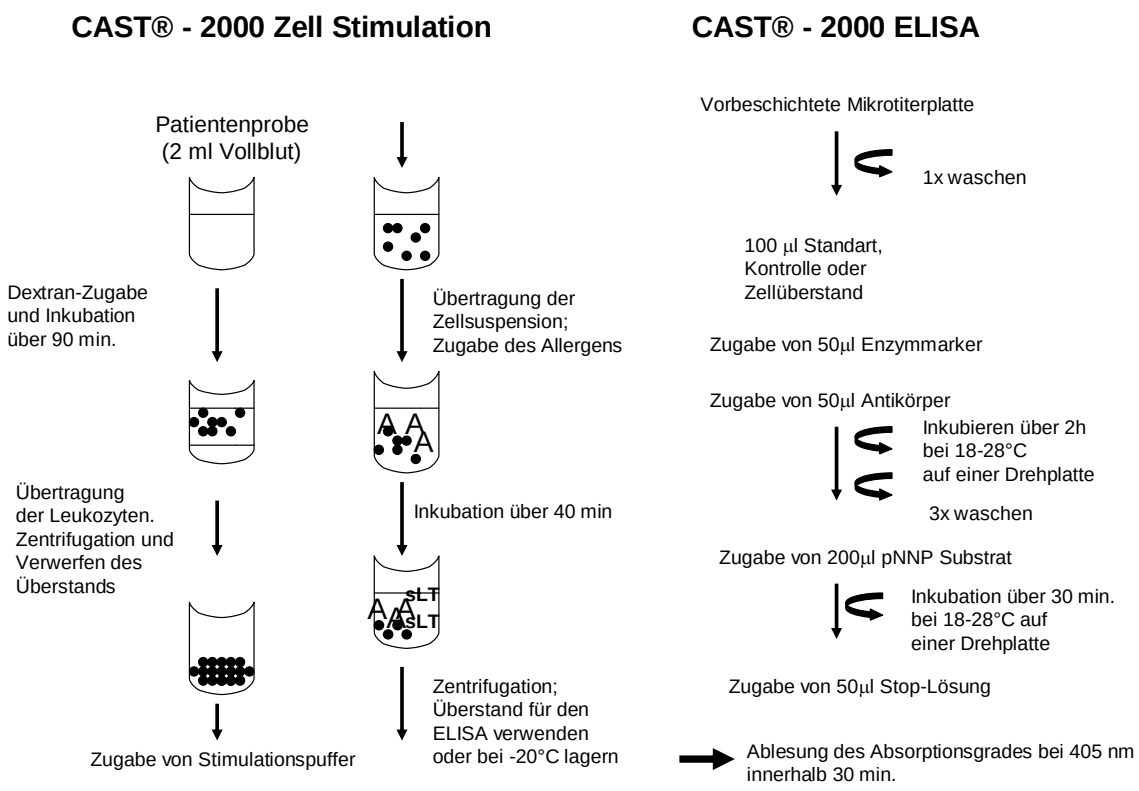

Abbildung 7: Prinzip des CAST-ELISA®-2000. Modifiziert und übersetzt nach [14]. CAST= zellulärer Antigen Stimulationstest.

Der cut-off im CAST-ELISA für Bienen- und Wespengift lag laut Hersteller bis Juli 2007 bei 200 pg/ml. Werte oberhalb des cut-off wurden als positiv, unterhalb des cut-off als negativ bezeichnet. Werte zwischen 180-200 pg/ml wurden bis Juli 2007 als „Graubereich“ festgelegt [15]. Ab August 2007 wurde aufgrund von Ergebnissen einer zu diesem Zeitpunkt laufenden Studie von Scherer et al.[97] der cut-off vom Hersteller auf 270 pg/ml erhöht. Der „Graubereich“ wurde auf 200 bis 270 pg/ml erhöht. Daher wurden rückwirkend alle aufgezeichneten Werte in unserer Datenbank auf die neuen Grenzwerte überprüft und an die neuen Werte angepasst. Aufgrund dieser Veränderung des cut-off wurde bei einem Patient mit ehemals positivem CAST-ELISA für Bienengift das Ergebnis als negativ gewertet. Bei einem weiteren Patienten wurde durch diese Veränderung der CAST-ELISA für Wespengift als negativ gewertet. Zusätzlich zur Erhöhung des cut-off wurde die Allergenkonzentration im Stimulations-Puffer um die Hälfte, und zwar von 20 ng/ml auf 10 ng/ml vermindert, da Scherer et. al die oben genannten cut-off Werte mit dieser Konzentrationslösung etablierten [97].

AlaBLOT

Der AlaBLOT® wurde mit dem Kit der Firma Biermann (DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) entsprechend den Angaben des Herstellers durchgeführt. Es erfolgte für jeweils eine Testung für IgE und IgG_4 gegen Bienen- und Wespengiftallergene.

Der Test besteht aus zwei Modulen. Zum einen das AlaBLOT spezifische IgE- bzw. IgG- Reagenzmodul und zum anderen die AlaBLOT Allergensteifen für Bienen- oder Wespengift-Einzelallergene. Um Letztere zu erhalten wurden die spezifischen Allergenextrakte bereits vom Hersteller in einem 4-20% Gradienten Polyacrylamidgel (SDS-PAGE) elektrophoretisch nach Molekulargewicht in einzelne Proteine und Glykoproteine aufgetrennt und anschließend auf eine Nitrozellulosemembran elektrotransferiert [21]. Beim Bienengift konnten so die Allergene Hyaluronidase, Phospholipase A2 und Mellitin detektiert werden, beim Wespengift Hyaluronidase, Phospholipase A1 und Antigen 5 [20].

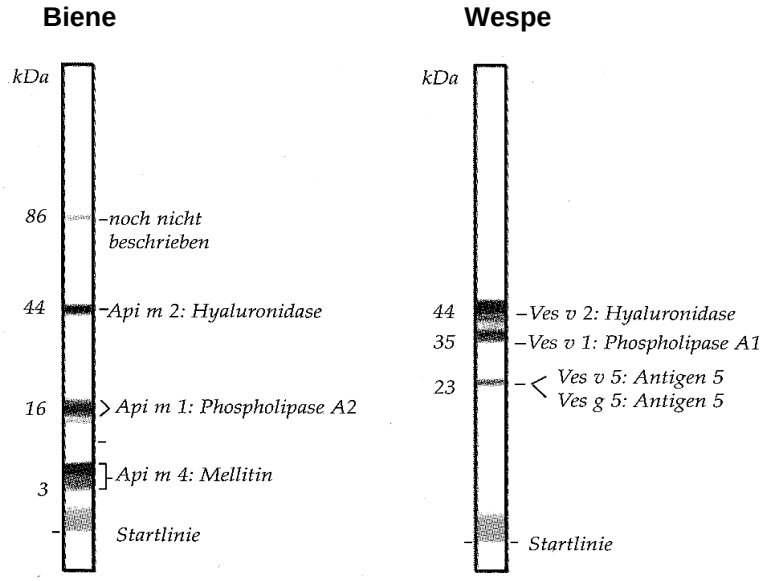

Abbildung 8: Nachweisbare Gifte im AlaBLOT [20]

Zum Nachweis der Anwesenheit allergenspezifischer IgG_4- und IgE-Antikörper im Patientenblut wurden die Patientenseren mit den oben genannten vorgefertigten Nitrozellulose-Streifen inkubiert. Waren spezifische IgE- oder IgG_4-Antikörper im Patientenserum enthalten, so wurden diese auf dem Nitrozellulose-Streifen immobilisiert [21]. Anschließend wurde mit einem an alkalischer Phosphatase gekoppelten monoklonalen Anti-IgE- bzw. Anti- IgG_4-Antikörper inkubiert. Dieser wurde bei entsprechend vorhandenen Antikörpern dann ebenfalls immobilisiert [21]. Nach Zugabe von alkalischer phosphatasehaltigem Substrat konnten so nach Substratreaktion die jeweiligen Determinanten als Bande detektiert werden.

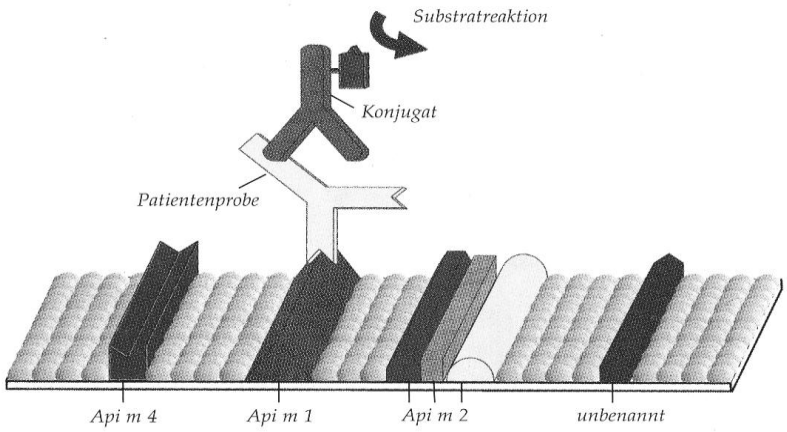

Abbildung 9: Prinzip des ALA-Blot am Beispiel der Einzelgifte im Bienengift [20]. Api m1 = Phospholipase A2, Api m2 = Hyaluronidase, Api m4 = Mellitin.

Bei jedem AlaBLOT-Durchlauf wurde zusätzlich zu den Patientenseren eine allergenspezifische Positivkontrolle (mit aus Humanserum stammenden spezifischen IgG_4- und IgE-Antikörpern gegen die oben genannten Bienen- und Wespengifteinzelallergene) und eine Negativkontrolle (mit Humanserum ohne nachweisbaren Antikörper) durchgeführt. Die Auswertung für den AlaBLOT erfolgte getrennt für IgE und IgG_4 sowie für Bienen- und Wespengift. Je nach Stärke bzw. Sichtbarkeit der Bande wurden die Reaktionen der Einzelgifte in leichte, mittelstarke und starke Reaktion eingeteilt. War keine Bande sichtbar, wurde dies als negative Reaktion bezeichnet.

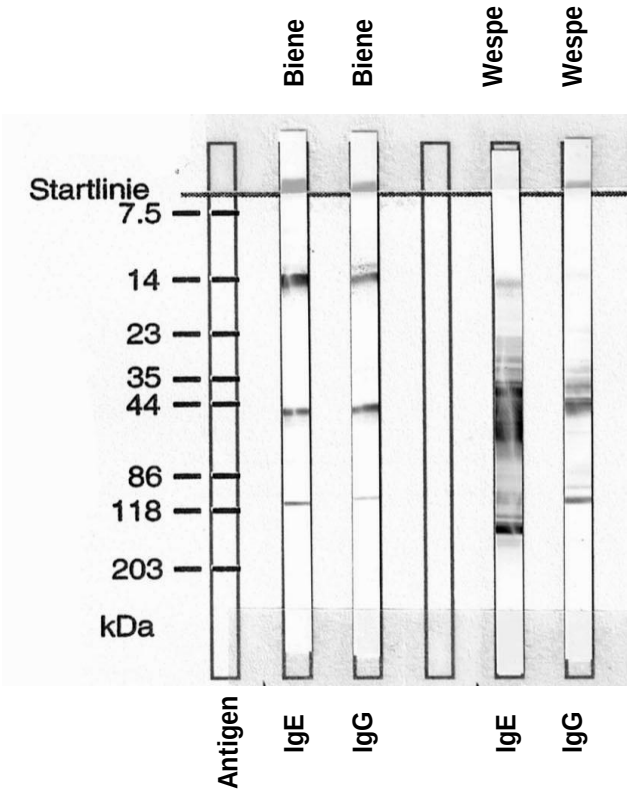

Abbildung 10: Patienten-Beispiel für Auswertung eines Ala-BLOTs. **Bienengift IgE**: Hyaluronidase (44kDa) und Phospholipase A2 (16kDa) und ein unbekanntes Antigen (118kDa) positiv, **Wespengift IgE**: Antigen 5, Hyaluronidase und Phospholipase A1 positiv. Ig = Immunglobulin.

Für unsere Auswertungen teilten wir die Ergebnisse des AlaBLOT zusätzlich in „Ala-Blot positiv“ und „Ala-Blot negativ“ Reaktion ein. Der AlaBLOT gegen Bienengiftallergene wurde als positiv gewertet sobald sich eine Einzelkomponente im IgE-Bienengift-AlaBLOT positiv zeigte. Der AlaBLOT für Wespengift wurde

analog bei positivem Einzelgiftnachweis im IgE-Wespengift-AlaBLOT als positiv gewertet.

2.3. Therapieverfahren

Für die Hyposensibilisierungen wurden die Insektengiftpräparate der Firma ALK Scherax (Hamburg) verwendet. Bei den ALK-SQ Insektengiften (801 Bienengift und 802 Wespengift) handelt es sich um selektiv gereinigte Allergenpräparate mit standardisiertem Gehalt an Majorallergenen. ALK-lysophilisiert ist ein nach Rekonstitution wässriges Allergenpräparat, ALK-depot SQ ein an Aluminiumhydroxid adsorbiertes Allergenpräparat. Die Stärke der Präparate wird in SQ-Einheiten ausgedrückt, die sich auf den Gehalt von Majorallergenen beziehen und mit der Gesamtallergenaktivität korrelieren. 100.000 SQ-Einheiten entsprechen laut Hersteller 100 µg reinem Insektengift. Dies entspricht der Erhaltungsdosis der Therapie.

Die Einleitungen der SIT wurden entsprechend des individuellen Risikoprofils für eine zu erwartende allergische Reaktion unter Therapieeinleitung nach einem von drei Protokollen durchgeführt, die nachfolgend erläutert werden: die Ultra-Rush- (U-Rush), die Rush- und die konventionelle Hyposensibilisierung. Für die Auswertungen wurden die Patienten mit U-Rush-Protokoll den Patienten mit Rush- oder konventionellem Protokoll gegenübergestellt.

2.3.1. Ultra-Rush-Hyposensibilisierung

Die Ultra-Rush-Hyposensibilisierungen wurden stationär mit ALK-lysophilisiert SQ Therapie eingeleitet und mit ALK-depot SQ fortgesetzt. Zur Anwendung kam ein Protokoll modifiziert nach Brehler [12]. Die Dosissteigerung erfolgte schrittweise an zwei Tagen nach dem folgenden Protokoll:

Tabelle 8 : Protokoll der Ultra-Rush-Hyposensibilisierung.

Tag	Dosis (µg/ml)	Anzahl Injektionen
1	0,01	1. Injektion
	0,1	2. Injektion
	1	3. Injektion
	10	4. Injektion
	20	5. Injektion
	40	6. Injektion
	80	7. Injektion
2	100	1. Injektion
	100	2. Injektion
3	-	-

Am Tag 1 wurden 7 Injektionen im Abstand von 30 Minuten und am Tag 2 zwei Injektionen im Abstand von 2 Stunden durchgeführt. Die Injektionen erfolgten an verschiedenen Stellen des Oberarms. Am Tag 3 erfolgte die stationäre Überwachung des Patienten, am Abend wurden die Patienten entlassen. Die Fortsetzungsbehandlung mit ALK-depot SQ von ALK Scherax erfolgte ambulant.

2.3.2. Rush-Hyposensibilisierung und konventionelle Hyposensibilisierung

Die Rush-Hyposensibilisierung und die konventionelle Hyposensibilisierung wurden prinzipiell analog zur Ultra-Rush-Hyposensibilisierung durchgeführt. Unterschiede bestanden in der jeweils applizierten Dosis des Hymenopterengifts und der Dauer bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis.

Tabelle 9: Protokoll der Rush-Hyposensibilisierung.

Tag	Dosis (μg/ml)	Anzahl Injektionen
1	0,01	1. Injektion
	0,1	2. Injektion
	0,4	3. Injektion
	0,7	4. Injektion
2	1	1. Injektion
	4	2. Injektion
	7	3. Injektion
3	10	1. Injektion
	30	2. Injektion
	50	3. Injektion
4	70	1. Injektion
	100 (Depot-Präperat)	2. Injektion
5	-	-

2.4. Methoden der statistischen Auswertung

Die Daten wurden in Form von Excel-Tabellen und -Worksheets angelegt. Die statistischen Auswertungen erfolgten über Excell (Microsoft) und WinStat (R. Fitch Software).

Für die statistischen Auswertungen wurden vier Tabellen angelegt:

- *Tabelle 1* mit den Daten aller Erwachsenen (ab 17 Jahren).
- *Tabelle 2* wurde angelegt, bei der diejenigen Patienten, bei welchen eine Doppelhyposensibilisierung (Einleitung mit Bienen- *und* Wespengift) eingeleitet wurde, nur einmal aufgelistet wurden.
- Des Weiteren wurde eine Tabelle *(Tabelle 3)* mit allen Daten der Kinder (6-16 Jahre) angelegt.

- Zusätzlich wurde auch hier eine weitere Tabelle *(Tabelle 4)* angelegt bei welcher die Kinder die mit Bienen- *und* Wespengift hyposensibilisiert wurden nur einfach vorhanden waren.

Die *Tabellen 2 und 4* wurden angelegt um bei den Auswertungen zu Anamnese und Diagnostik zu verhindern, dass die Untersuchungsergebnisse dieser Patienten zweimal mit in die Auswertungen einfließen, womit die Ergebnisse verfälscht würden. Die *Tabellen 2 und 4* wurden somit nur für die Auswertung der durchgeführten Hyposensibilisierungen verwendet.

Um die In-vitro-Verfahren (CAP, CAST-ELISA und AlaBLOT) bezüglich ihrer Güte zur Diagnosestellung zu vergleichen wurde der McNemar Test durchgeführt und der Cohens Kappa Koeffizient als Maß zur Bewertung der Übereinstimmung bestimmt. Mit Hilfe der entstandenen Vierfeldertafeln (Beispiel siehe Tabelle 10) wurden zusätzlich Sensitivität, Spezifität und Gesamtübereinstimmung bestimmt.

Unter Sensitivität versteht man die Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit einer fraglichen Krankheit als solche zu erkennen, unter Spezifität versteht man die Eignung einer (Labor-) Methode, bei Gesunden keine falsch positiven Werte zu erhalten [65]. Die Sensitivität wurde berechnet durch die Formel a/a+c*100 (Quotient aus dem Anteil der Kranken mit positivem Test, bezogen auf alle erkrankten Personen), die Spezifität mit der Formel d/b+d*100 (Anteil der richtig erkannten negativen Ergebnisse = „Gesunden“) geteilt durch die – mit Vergleichsmethoden ermittelte – Gesamtzahl der Gesunden unter den Probanden) [65]. Die Gesamtübereinstimmung wurde berechnet als Quotient aus a+d / a+b+c+d (Richtig Positive+ Richtig Negative/ Gesamtzahl der Untersuchten).

Tabelle 10: Vierfeldertafel zur Bestimmung von Spezifität und Sensitivität und Gesamtübereinstimmung. N= Gesamtanzahl aller Patienten.

	Diagnose		
Test	Bienengiftallergie	Keine Bienengiftallergie	Gesamt Positive oder Negative
Positiv für Bienengift	A	b	a+b
Negativ für Bienengift	C	d	c+d
Gesamt Positiv und Negativ für Bienengiftallergie	a+c	b+d	N= a+b+c+d

Der Cohens Kappa Koeffizient wurde mit WinStat berechnet. Mathematisch wird er folgendermaßen berechnet: κ (Kappa.Wert) = p_0-p_e/1-p_e.

Wobei p_0 = (a+d)/N und somit dem relativen Anteil der übereinstimmenden Messungen an der Gesamtzahl N entspricht [35], völlige Übereinstimmung somit bei $p_0 = 1$. Den Gesamtanteil an zufälligen Übereinstimmungen spiegelt p_e wieder:

p_e = (a+b)/N x (a+c)/N + (c+d)/N x (a+c)/N [35]. Der Nenner im Cohens Kappa Koeffizient dient der Standardisierung. Nachfolgende Tabelle diente als Interpretationshilfe für den Kappa-Wert.

Tabelle 11: Interpretation des Kappa-Wertes [35].

Wert des Kappa-Koeffizienten	**Stärke der Übereinstimmung**
< 0,20	Schwach
0,21-0,40	Leicht
0,41-0,60	Mittelmäßig
0,61-0,80	Gut
0,81-1,0	sehr gut

3. Ergebnisse

3.1. Anzahl der Patienten, Alters- und Geschlechtsverteilung

3.1.1. Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

In unsere Auswertung wurden 45 Kinder im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen bei welchen in den Jahren 2004 bis einschließlich 2007 47 Hyposensibilisierungen gegen Bienen- oder Wespengift oder Bienen- *und* Wespengift durchgeführt wurden. Es handelte sich dabei um 33 (73,3%) männliche und 12 (26,7%) weibliche Patienten. Das mittlere Alter und der Median lagen bei 12 Jahren. Der jüngste männliche Patient war zum Zeitpunkt der Einleitung 6 Jahre alt, der älteste 16 Jahre alt. Bei den Mädchen war die jüngste Patientin 9 Jahre alt, die älteste 16 Jahre alt.

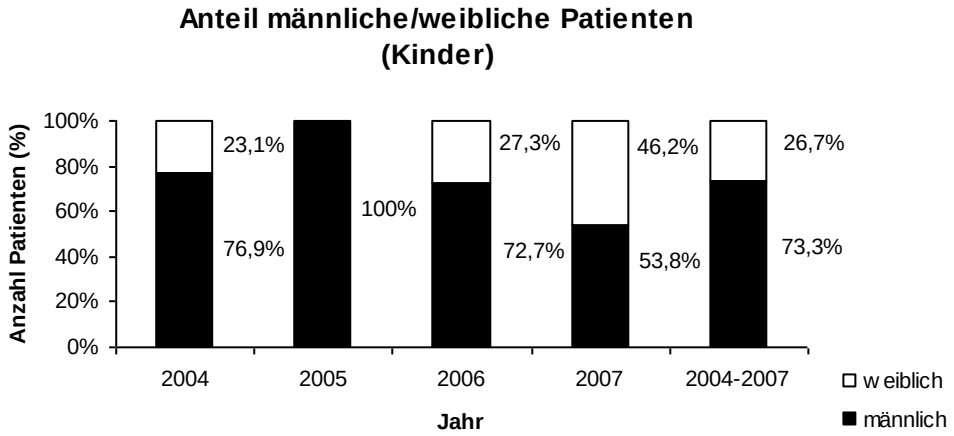

Abbildung 11: Darstellung des prozentualen Anteils männlicher und weiblicher Kinder dargestellt nach Jahren, bei denen von 2004-2007 eine spezifische Immuntherapie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eingeleitet wurde.

Abbildung 11 zeigt den Anteil an weiblichen und männlichen Kindern pro Jahr. In allen vier Jahren überwog der Anteil der männlichen Kinder. Pro Jahr wurde bei durchschnittlich 12 Kindern eine Hyposensibilisierung eingeleitet.

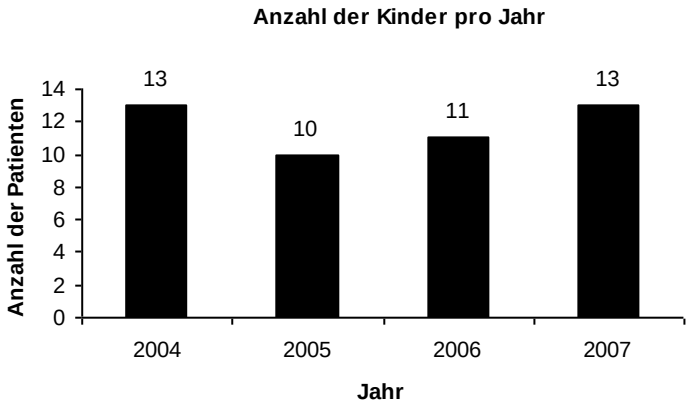

Abbildung 12: Anzahl der Kinder pro Jahr, bei denen von 2004-2007 eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eingeleitet wurde.

3.1.2. Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Es wurden 328 Erwachsene im Alter von 17 bis 73 Jahren in die Auswertung eingeschlossen, bei welchen in den Jahren 2004 bis 2007 337 Hyposensibilisierungen gegen Bienen- oder Wespengift oder Bienen- *und* Wespengift eingeleitet wurden. In den Jahren 2004 bis 2006 überwog der Anteil der weiblichen Patienten geringfügig. Im Jahr 2007 überwog mit 53,7% zu 46,3% der männliche Anteil der Patienten. Insgesamt wurde bei mehr weiblichen (171 Patienten, 52,1%) als männlichen (157 Patienten, 47,9%) Patienten eine Hyposensibilisierung eingeleitet.

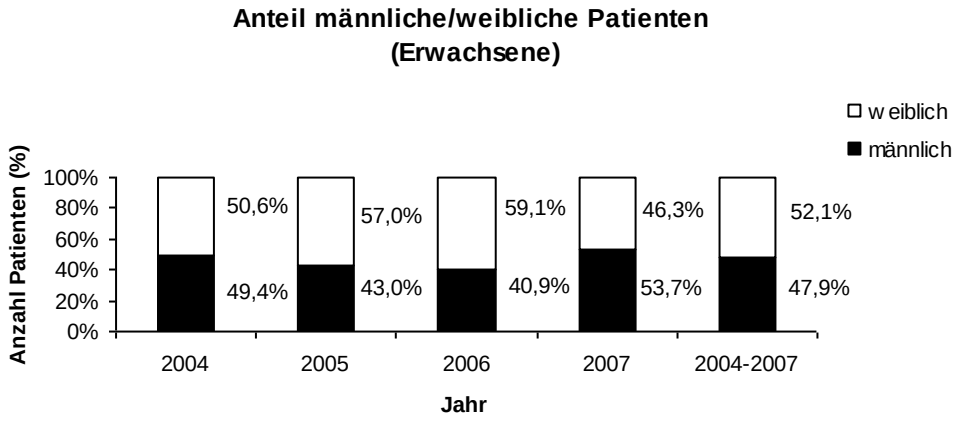

Abbildung 13: Prozentualer Anteil männlicher und weiblicher Erwachsener, dargestellt nach Jahren, bei denen von 2004-2007 eine spezifische Immuntherapie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eingeleitet wurde.

Abbildung 14 zeigt die Verteilung der Erwachsenen in Altersklassen. Der überwiegende Teil (69,5%) der Patienten war zum Zeitpunkt der Einleitung der Hyposensibilisierung zwischen 30 und 59 Jahre alt. Innerhalb dieser Gruppe zeigt sich die höchste Anzahl an Patienten bei den 40- bis 49-jährigen. Das mittlere Alter sowie der Median betrug in dieser Gruppe 46 Jahre.

Der jüngste männliche Patient war zum Zeitpunkt der Einleitung 17 Jahre alt, der älteste männliche Patient 72 Jahre. Bei den Frauen war zum Zeitpunkt der Einleitung der Hyposensibilisierung die jüngste Patientin 18 Jahre alt, die älteste Patientin 73 Jahre alt.

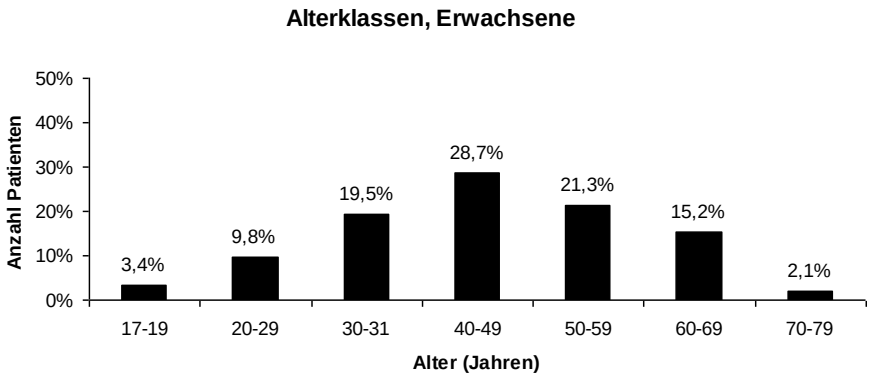

Abbildung 14: Zahl erwachsener Patienten pro Altersklasse, bei denen in den Jahren 2004-2007 eine spezifische Immuntherapie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eingeleitet wurde. Unterteilung der Alterklassen in Jahrzehnte.

In den Jahren 2004 bis 2007 wurde die Einleitung zur Hyposensibilisierung bei durchschnittlich 84 Patienten pro Jahr durchgeführt.

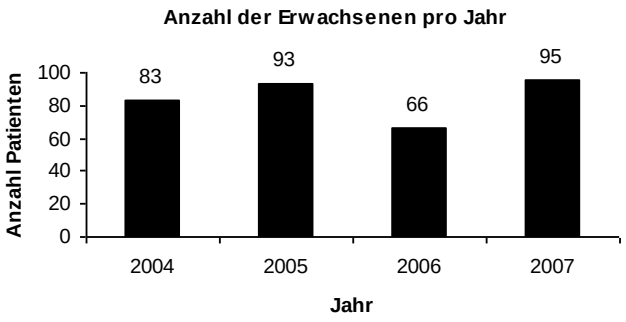

Abbildung 15: Verteilung der erwachsenen Patienten über die Jahre 2004-2007, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm eingeleitet wurde.

3.1.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigte sich bei den Kindern ein deutliches Überwiegen der Anteils der männlichen Kinder, während sich bei den Erwachsenen ein relativ ausgeglichenes Verhältnis zeigte mit nur einem geringen Überwiegen der weiblichen Patienten.

3.2. Anamnese des auslösenden Insekts

3.2.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Anamnestisch berichteten 13 Kinder (28,9%) von einer Wespe, 10 Kinder (22,2%) von einer Biene, und 2 (4,4%) von einer Hornisse gestochen worden zu sein. Der größte Teil (20 Kinder; 44,4%) konnte das auslösende Insekt nicht identifizieren.

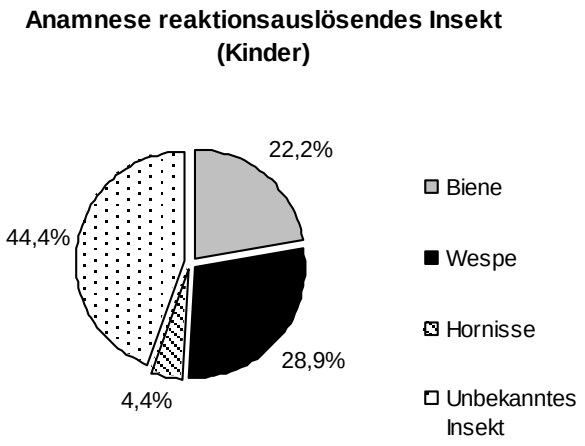

Abbildung 16: Anamnese des reaktionsauslösenden Insekts derjenigen Kinder, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

3.2.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

In der Gruppe der Erwachsenen berichteten 176 Patienten (53,7%) von einer Wespe, 32 Patienten (9,8%) von einer Biene sowie 20 Patienten (6,1%) von einer Hornisse gestochen worden zu sein. Des Weiteren konnten 100 Patienten (30,5%) das auslösende Insekt nicht identifizieren.

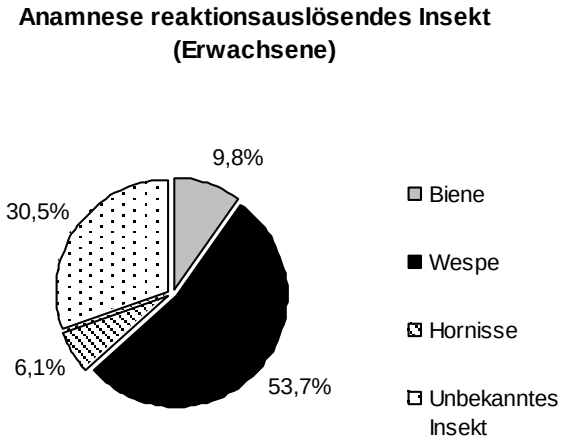

Abbildung 17: Anamnese des reaktionsauslösenden Insekts derjenigen Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

3.2.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Bei den Erwachsenen wurde in der Mehrzahl der Fälle (53,7%) eine Wespe als auslösendes Insekt für eine allergische Reaktion angegeben. Im Gegensatz dazu konnte bei den Kindern am häufigsten (44,4%) das auslösende Insekt nicht identifiziert werden.

An zweiter Stelle bei den Angaben zur Anamnese steht bei den Kindern ein Wespenstich (28,9%), bei den Erwachsenen das unbekannte Insekt (30,5%). An dritter Stelle steht jeweils die Biene, sowie an letzter Stelle die Hornisse. Ein Stich durch eine Hummel wurde weder durch erwachsene Patienten noch durch Kinder angegeben.

3.3. Vergleich Anamnese des auslösenden Insekts mit späterer Diagnose

Die folgende Auswertung soll zeigen inwiefern die Anamnese der Patienten bezüglich des auslösenden Insekts mit der späteren Diagnose der Insektengift-allergie (Bienengiftallergie und/oder Wespengiftallergie) übereinstimmte. Tabelle 12 stellt die Ergebnisse für die Kinder dar und Tabelle 13 für die Erwachsenen.

3.3.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Tabelle 12: Vergleich der Anamnese bezüglich des auslösenden Insekts mit der letztendlich gestellten Diagnose bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Anamnese (Anzahl Patienten)	Diagnose nur Wespengiftallergie (in %)	Diagnose nur Bienengiftallergie (in %)	Diagnose Bienen- und Wespengiftallergie (%)
Biene (10)	0 (0%)	9 (90%)	1 (10%)
Wespe (13)	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Hornisse (2)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Unbekanntes Insekt (20)	14 (70%)	3 (15%)	3 (15%)

Bei 90% der Kinder (Kinder) mit anamnestisch anaphylaktischer Reaktion nach Bienenstich wurde die alleinige Diagnose Bienengiftallergie gestellt. Bei einem Kind (10%) wurde die Diagnose Bienen- *und* Wespengiftallergie gestellt, so dass insgesamt bei allen Kindern (100%) mit anamnestischer Reaktion nach Bienenstich auch die Diagnose Bienengiftallergie gestellt wurde.

Bei allen 13 Kindern (100%) mit anamnestischer Reaktion auf einen Wespenstich wurde die alleinige Diagnose Wespengiftallergie gestellt.

Auch bei allen beiden Patienten (100%) mit anamnestischer Reaktion auf einen Hornissenstich wurde jeweils die alleinige Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift gestellt.

Unter den 20 Kindern mit unklarer Anamnese bezüglich des auslösenden Insekts wurde bei insgesamt 17 Kindern (85%) die Diagnose Wespengiftallergie gestellt, bei 6 Kindern (30%) die Diagnose Bienengiftallergie. Bei 3 Kindern (15%) wurde sowohl die Diagnose Bienen- als auch Wespengiftallergie gestellt.

3.3.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Tabelle 13: Vergleich der Anamnese bezüglich des auslösenden Insekts mit der letztendlich gestellten Diagnose bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Anamnese (Anzahl Patienten)	**Diagnose nur Wespengiftallergie (in %)**	**Diagnose nur Bienengiftallergie (in %)**	**Diagnose Bienen- und Wespengiftallergie (in %)**
Biene (32)	1 (3,1%)	27 (84,4%)	4 (12,5%)
Wespe (176)	167 (94,9%)	2 (1,1%)	7 (4,0%)
Hornisse (20)	19 (95%)	0 (0%)	1 (5%)
Unbekanntes Insekt (100)	67 (67%)	10 (10%)	23 (23%)

Bei 27 der Erwachsenen (= 84,4%) mit anamnestisch anaphylaktischer Reaktion nach Bienenstich wurde die alleinige Diagnose Bienengiftallergie gestellt. Bei einem Patient (3,1%) wurde die Diagnose Wespengiftallergie und bei 4 Patienten (12,5%) die Diagnose Bienen- *und* Wespengiftallergie gestellt. Fasst man die Patienten mit alleiniger Bienengiftallergie und die Patienten mit Bienen- *und* Wespengiftallergie zusammen kommt man sogar auf 96,9% (31 Patienten) Übereinstimmung Anamnese/Diagnose.

In der Gruppe der 176 Patienten mit anamnestisch anaphylaktischer Reaktion nach Wespenstich wurde beim Großteil der Patienten (94,9%) die alleinige Diagnose Wespengiftallergie gestellt. Bei 2 Patienten (1,1%) dieser Gruppe wurde die alleinige Diagnose Bienengiftallergie gestellt. Die Diagnose Bienen- *und* Wespengiftallergie wurde bei 7 Patienten (4%) gestellt. Fasst man auch hier die Patienten mit alleiniger Wespengiftallergie und die Patienten mit Bienen- *und* Wespengiftallergie zusammen kommt man auf 98,9% (174 Patienten) Übereinstimmung Anamnese/Diagnose.

Bei 19 von 20 Patienten (95%) mit anamnestisch anaphylaktischer Reaktion nach Hornissenstich wurde eine Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift gestellt. Bei einem Patient (5%) davon wurde zusätzlich zur Indikation zur Hyposensibilisierung mit Wespengift bei Diagnose Bienengiftallergie gestellt. Somit wurde bei allen 20 Patienten (100%) mit anamnestisch anaphylaktischer Reaktion nach Hornissenstich die Indikation zur SIT mit Wespengift gestellt.

Unter den 100 Patienten mit Reaktion nach Stich durch ein unbekanntes Insekt wurde bei 67 Patienten (67%) die Diagnose Wespengiftallergie gestellt. Die Diagnose alleinige Bienengiftallergie wurde bei 10 Patienten (10%) gestellt. Bei insgesamt 23 Patienten (23%) wurde die Diagnose Bienen- *und* Wespengiftallergie gestellt.

3.3.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Zusammenfassend stimmte bei unserem Patientenkollektiv, insofern das auslösende Insekt identifiziert werden konnte, bei den Erwachsenen die Anamnese mit der späteren Diagnose bei der Bienengiftallergie in 84,4% überein, bei der Wespengiftallergie in 95% der Fälle überein. Bei den Kindern zu 90% bei der Bienengiftallergie und zu 100% bei der Wespengiftallergie.

Werden die Patienten, bei welchen eine Doppelhyposensibilisierung diagnostiziert wurde in die Berechnung noch einbezogen, stimmt die Diagnose Bienengiftallergie bei den Erwachsenen sogar in 96,9% der Fälle überein, bei der Wespengiftallergie in 100% der Fälle.

Mit Einberechnung der Diagnosestellung Bienen- und Wespengiftallergie bei den Kindern stimmte – falls ein Insekt angegeben werden konnte - die Anamnese in jeweils 100% mit der Diagnosestellung überein.

3.4. Grad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring (anamnestisch)

3.4.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Bezüglich der anaphylaktischen Reaktionsstärke nach Insektenstich reagierte der Großteil der Kinder (32 Kinder, 71,1%) mit einer Reaktionsstärke Grad 2 nach Ring.

Eine anaphylaktische Reaktion nach Ring Grad 1 wurde bei 9 Kindern (20%), eine Reaktion nach Ring Grad 3 wurde bei 4 Kindern (8,9%) diagnostiziert.

Kein Kind reagierte mit einer anaphylaktischen Reaktion der Stärke 4 nach Ring.

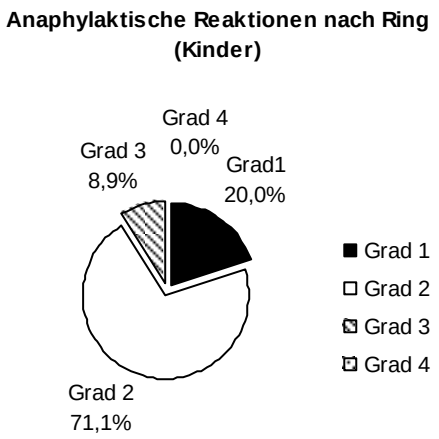

Abbildung 18: Prozentuale Anteile der Reaktionen nach Ring Grad 1 bis 4, bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Die Stärkegrade der anaphylaktischen Reaktionen nach Ring in Bezug auf die letztendlich gestellte Diagnose ist in Abbildung 19 dargestellt.

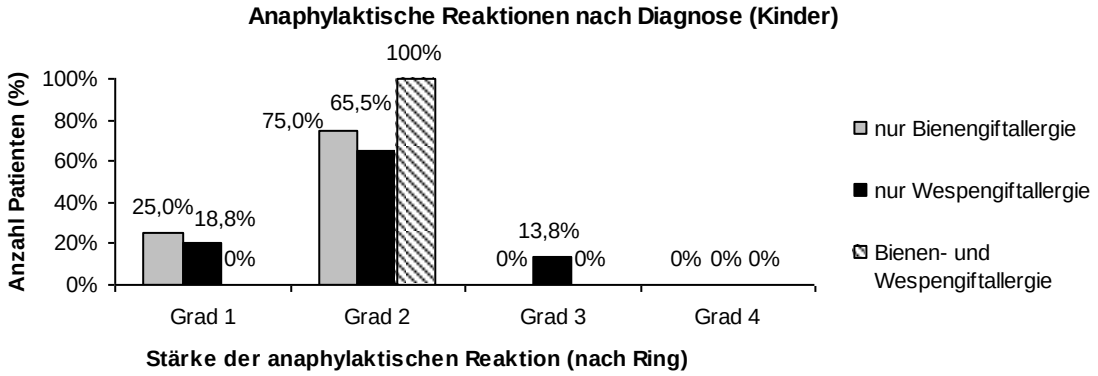

Abbildung 19: Schweregrade (Grad 1-4) der anaphylaktischen Reaktionen nach Ring, unterteilt nach abschließend gestellter Diagnose, bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Eine Reaktion der Stärke 3 nach Ring zeigten ausschließlich Kinder mit alleiniger Wespengiftallergie und zwar 4 Kinder von 29 Kindern (13,8%) mit alleiniger Wespengiftallergie. Von den restlichen Kindern mit alleiniger Wespengiftallergie zeigten 19 Kinder (65,5%) eine Reaktion Grad 2 nach Ring und 6 Kinder eine Reaktion Grad 1 nach Ring.

Die Kinder mit Diagnose Bienengiftallergie (12 Kinder) reagierten einzig mit den Reaktionsstärken Grad 1 und 2 nach Ring, wobei der Großteil der Kinder (9 Kinder/ 75,0%) eine Reaktion Grad 2 nach Ring zeigen und 3 Kinder (25,0%) eine Reaktion Grad 1 nach Ring.

Alle 4 Kinder (100%) mit der Diagnose Bienen- *und* Wespengiftallergie reagierten mit einer Reaktionsstärke Grad 2 nach Ring.

Wie häufig welche Organe bei den anaphylaktischen Reaktionen betroffen waren ist der folgenden Abbildung zu entnehmen.

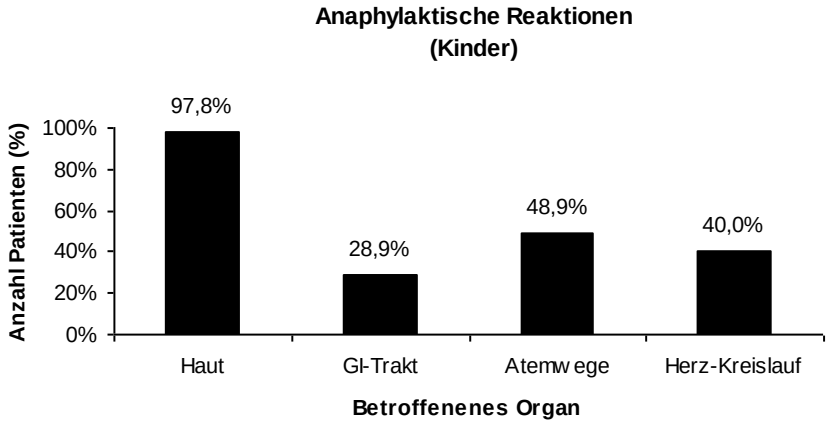

Abbildung 20: Anaphylaktische Reaktionen der Kinder in Bezug auf das betroffene Organ. Zusammengefasst für alle Kinder bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm (von 2004-2007) eingeleitet wurde. GI-Trakt= Gastrointestinaltrakt.

Die Haut war das am häufigsten betroffene Organ. Sie war bei 44 von 45 Kindern (97,8%) an der anaphylaktischen Reaktion beteiligt oder das alleinige Manifestationsorgan gewesen. Der Gastrointestinaltrakt bei 13 Kindern (28,9%), die Atemwege bei 22 Kindern (48,9%) und das Herz-/Kreislaufsystem bei 18 Kindern (40%) betroffen.

3.4.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Auch bei der Gruppe der Erwachsenen reagierten die Patienten am häufigsten mit einer Reaktionsstärke Grad 2 nach Ring (62 Patienten, 57,6%). Bei 189 Patienten (23,2%) wurde eine anaphylaktische Reaktion Grad 1 nach Ring diagnostiziert, bei 76 Patienten (18,9%) eine Reaktion Grad 3 nach Ring und bei einem Patienten (0,3%) eine Reaktion Grad 4 nach Ring.

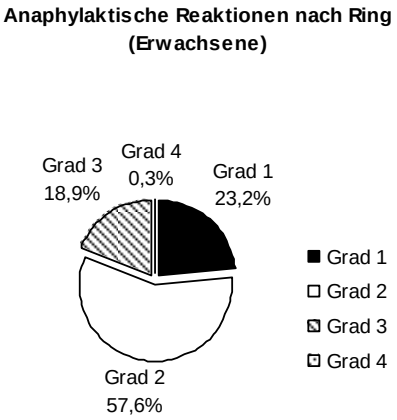

Abbildung 21: Prozentuale Anteile der Reaktionen nach Ring (Grad 1 bis 4) bei den Erwachsenen bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Abbildung 22 stellt die Schweregrade der anaphylaktischen Reaktionen bezogen auf die Diagnosestellung dar. Eine anaphylaktische Reaktion der Stärke 4 nach Ring wurde nur bei einem Patienten mit Wespengiftallergie diagnostiziert.

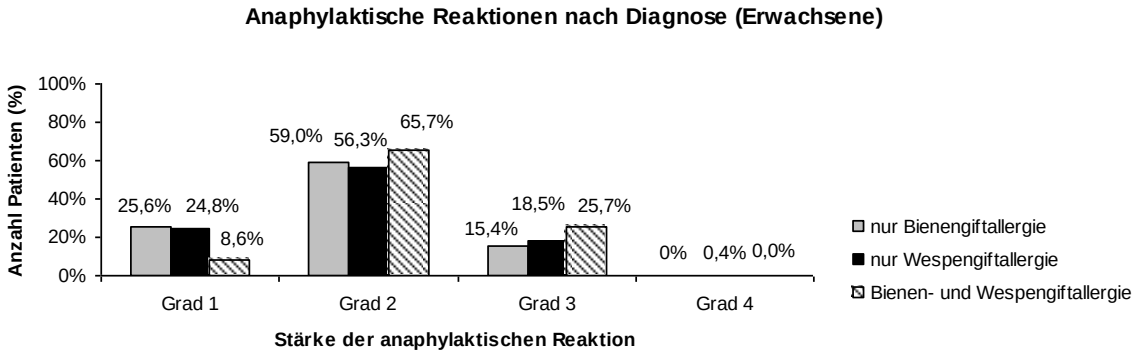

Abbildung 22: Schweregrade (Grad 1- 4) der anaphylaktischen Reaktionen nach Ring Reaktionen unterteilt nach letztendlich gestellter Diagnose bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Wie häufig welche Organe bei den anaphylaktischen Reaktionen der Erwachsenen betroffen waren ist **Abbildung 23** zu entnehmen.

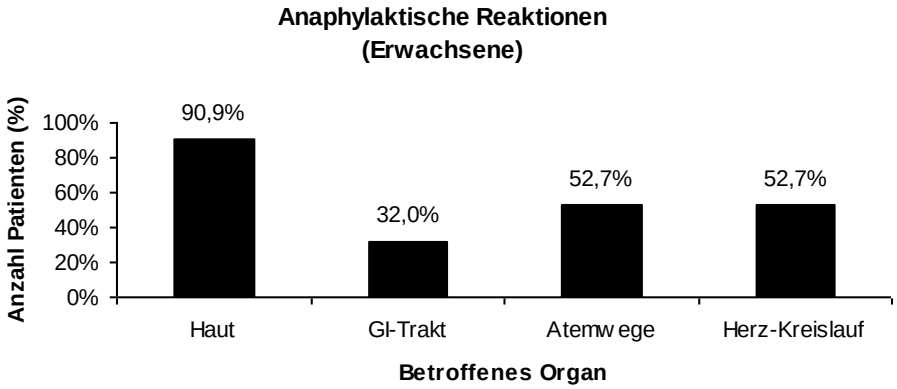

Abbildung 23: Anaphylaktische Reaktionen der erwachsenen Patienten in Bezug auf das betroffene Organ. Zusammengefasst für alle Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 2004-2007) eingeleitet wurde. GI-Trakt= Gastrointestinaltrakt.

Die Haut war bei 298 Patienten (90,9%) betroffen und somit das am häufigsten betroffene Organ. Die Atemwege und das Herz-/Kreislaufsystem waren in jeweils 52,7% (je 173 Patienten) betroffen. Am seltensten war der Gastrointestinaltrakt und zwar bei 105 Patienten (32,0%) betroffen.

3.4.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen reagierten die Patienten am häufigsten mit Reaktionsstärke Grad 2 nach Ring. Die schwersten Reaktionen zeigten sich bei Kindern und Erwachsenen mit der Diagnose Wespengiftallergie. Insgesamt zeigten die Erwachsenen häufiger schwere Reaktionen (Grad 3 und 4) als die Kinder: 19,2% der Erwachsenen vs. 8,9% bei den Kindern (siehe hierzu **Abbildung 18** und Abbildung 21).

Die Haut war bei Kindern und Erwachsenen das am häufigsten betroffene Organ. Das Herz-Kreislaufsystem war bei Erwachsenen mit 52,7% häufiger betroffen als bei den Kindern (40%).

3.5. Ergebnisse der Hauttestungen

Die Hauttestungen in Form der Prick- und Intrakutantestung wurden bei allen Kindern und Erwachsenen durchgeführt und ausgewertet.

3.5.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Bei den Kindern zeigten nur 2 Kinder (4,4%) bei der Pricktestung mit Bienengift eine positive Reaktion. 7 Kinder (15,6%) zeigten bei der Pricktestung mit Wespengift eine positive Reaktion. Der größte Anteil der Kinder zeigte in der Pricktestung jedoch weder für Bienengift noch für Wespengift eine positive Reaktion (36 Kinder, 80%). Kein Kind reagierte bei der Pricktestung mit Bienen- *und* mit Wespengift.

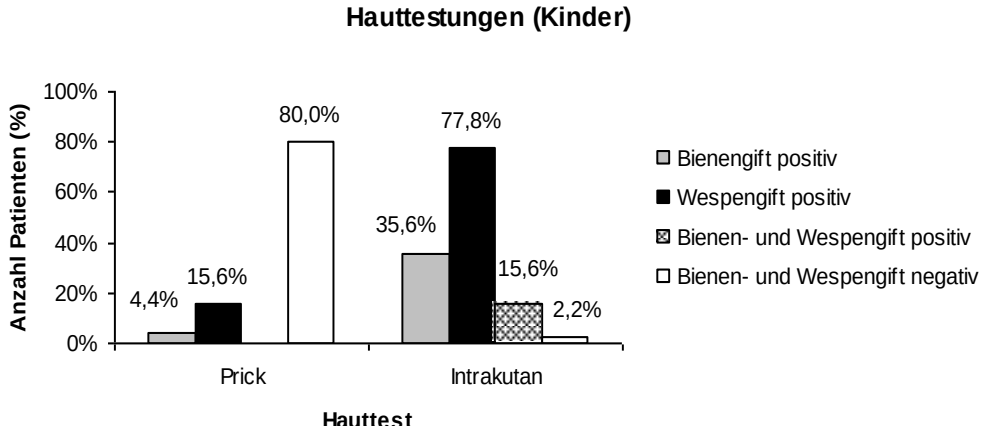

Abbildung 24: Ergebnisse der Hauttestungen bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Bei der Intrakutantestung zeigte der größte Anteil an Kindern (35 Kinder/ 77,8%) eine positive Reaktion bei der Testung mit Wespengift. 16 Kinder (35,6%) zeigten bei der Testung mit Bienengift eine positive Reaktion. 7 Kinder (15,6%) zeigten gleichzeitig bei Bienen- *und* bei Wespengift eine positive Reaktion, d.h. 28 Kinder von 45 Kindern (62,2%) zeigten für Wespengift alleine eine positive Reaktion und 9 Kinder (20%) alleine für Bienengift. Nur ein Kind (2,2%) zeigte bei keinem Insekt eine positive Reaktion.

Die Häufigkeiten der Übereinstimmungen der Ergebnisse in Prick- und Intrakutantestung zeigte die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse der Prick- und Intrakutantestung bei Kindern bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.

Prick (Gesamt Positive/Negative)	**Intrakutan (Gesamt Positive/Negative)**			
	Biene positiv (16)	**Wespe positiv (35)**	**Davon Biene&Wespe positiv (7)**	**Biene&Wespe negativ (1)**
Biene positiv (2)	2	1	1	0
Wespe positiv (7)	1	7	1	0
Biene&Wespe positiv (0)	0	0	0	0
Biene&Wespe negativ (36)	8	22	5	1

Alle Kinder (2 Kinder, 100%) die in der Pricktestung ein positives Ergebnis für Bienengift zeigten, zeigten auch in der Intrakutantestung ein positives Ergebnis für Bienengift. Auch bei allen 7 Kindern (100%) die ein positives Ergebnis in der Pricktestung für Wespengift zeigten, zeigten auch in der Intrakutantestung eine Reaktion für Wespengift.

Das Kind, welches auch in der Intrakutantestung bei keinem Insekt eine Reaktion zeigte, hatte zuvor auch nicht in der Pricktestung ein Ergebnis gezeigt.

Die Stärkegrade der positiven Hautreaktionen zeigt Abbildung 25**.**

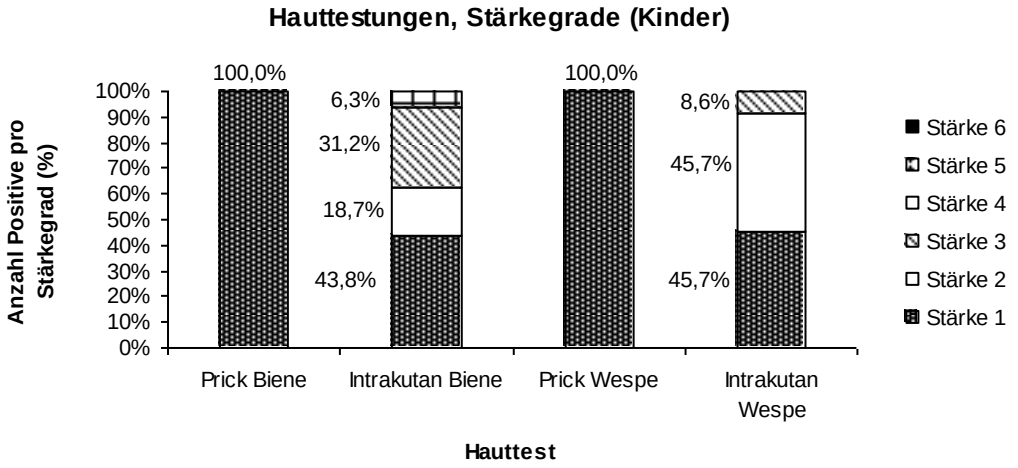

Abbildung 25: Stärkegrade der Hautreaktionen bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. Die Prozentzahlen beziehen sich auf alle überhaupt reagierenden Patienten. Patienten ohne Reaktion in den Hauttestungen wurden nicht in die Berechnung einbezogen.

Der größte Anteil (43,8%) der in der Intrakutantestung mit Bienengift positiv reagierenden Kinder zeigte eine Reaktion der Stärke 1, knapp ein Drittel (31,2%) der bei der Intrakutantestung mit Bienengift reagierenden Kinder zeigte eine Reaktion der Stärke 3. Nur ein Kind (6,3%) zeigte bei der Intrakutantestung die höchste Reaktionsstärke Grad 4 und zwar bei der Testung mit Bienengift. Bei der Intrakutantestung mit Wespengift zeigten jeweils 45,7% der reagierenden Kinder eine Reaktion der Stärke 1 und 2.

Bei den Pricktestungen (sowohl mit Bienengift als auch mit Wespengift) wurde bei allen Kindern (100%) die überhaupt eine Hautreaktion zeigten eine Reaktion der Stärke 1 dokumentiert.

3.5.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Auch bei den Erwachsenen zeigte die Mehrheit der Patienten (212 Patienten, 64,6%) in der Pricktestung weder für Bienengift noch für Wespengift eine positive Reaktion. Insgesamt 95 Patienten (29,0%) reagierten bei der Testung mit Wespengift und 33 Patienten (10,1%) bei der Testung mit Bienengift. 12 Patienten (3,7%) reagierten bei beiden Insektengiften in der Pricktestung.

Bei der Intrakutantestung zeigte der Großteil der Patienten (280 Patienten/ 85,4%) eine positive Hautreaktion bei der Testung mit Wespengift, insgesamt 101 Patienten (30,8%) zeigten bei der Testung mit Bienengift eine positive Reaktion. Darunter zeigten 65 Patienten (19,8%) bei Bienen- *und* Wespengift gleichzeitig eine Hautreaktion. 12 Patienten (3,7%) zeigten für kein Insekt eine positive Reaktion.

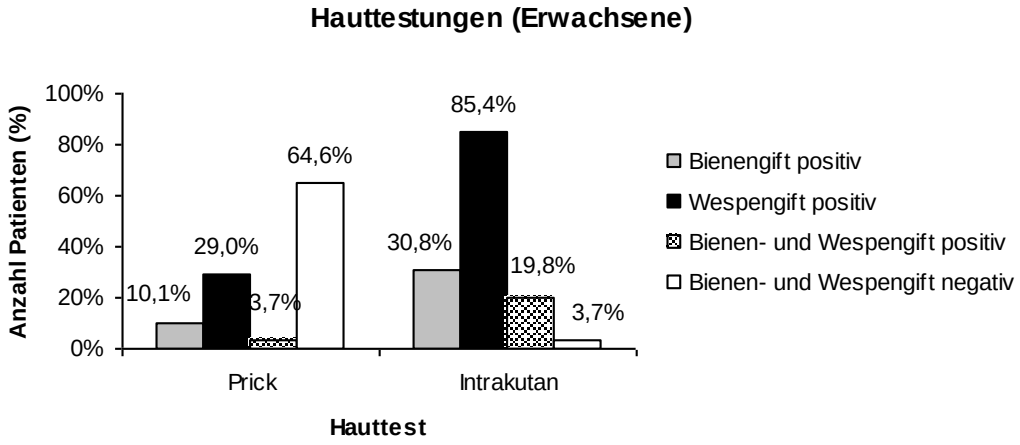

Abbildung 26: Ergebnisse der Hauttestungen bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.

Die Häufigkeiten der Übereinstimmung der Ergebnisse in der Prick- und Intrakutantestung sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 15: Vergleich der Ergebnisse der Prick- und Intrakutantestung bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Prick (Gesamt Positive/Negative)	**Intrakutan (Gesamt Positive/Negative)**			
	Biene positiv (101)	**Wespe positiv (280)**	**Biene&Wespe positiv (65)**	**Biene&Wespe negativ (12)**
Biene positiv (33)	28	20	16	1
Wespe positiv (95)	25	91	22	1
Biene&Wespe positiv (12)	9	11	8	0
Biene&Wespe negativ (212)	57	180	35	10

Die Stärkegrade der erwachsenen Patienten mit positiven Hauttests sind in der folgenden Abbildung 27 dargestellt.

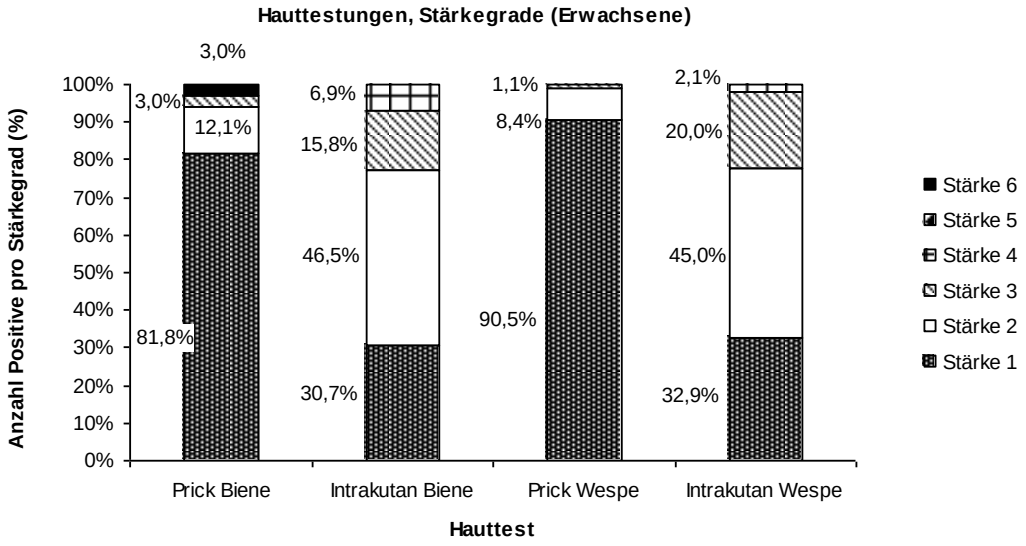

Abbildung 27: Stärkegrade der Hautreaktionen bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. Die Prozentzahlen beziehen sich auf alle überhaupt reagierenden Patienten. Patienten ohne Reaktion in den Hauttestungen wurden nicht in die Berechnung einbezogen.

Lediglich ein Patient zeigte bei der Pricktestung die höchste Reaktionsstärke (Grad 6) und zwar bei der Pricktestung mit Bienengift. Bei der Pricktestung mit Wespengift zeigte kein Patient eine Reaktion Grad 4, 5 oder 6. Sowohl bei der Pricktestung mit Bienen- (81,8%) als auch mit Wespengift (90,5%) zeigte der Großteil der Patienten mit Reaktion in der Pricktestung eine Reaktionsstärke Grad 1. Bei den Intrakutantestungen für Bienengift zeigte der größte Anteil (46,5%) der Patienten die überhaupt reagiert haben eine Reaktionen der Stärke 2. Auch bei den Intrakutantestungen mit Wespengift zeigte der größte Anteil (45%) an reagierenden Patienten einer Reaktion der Stärke 2.

3.5.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern zeigte der Großteil der Getesteten in der Pricktestung weder für Bienengift- noch für Wespengift eine positive Reaktion. Auch in der Intrakutantestung mit Bienengift zeigte der überwiegende Teil keine Reaktion.

Im Gegensatz dazu wurde bei der Intrakutantestung mit Wespengift beim überwiegenden Teil der Getesteten (Erwachsene: 85,4%, Kinder: 77,8%) eine positive Hautreaktion diagnostiziert.

Erwachsene wie auch die Kinder reagierten bei allen Hauttestungen überwiegend in den Reaktionsstärken 1 und 2 (siehe Abbildung 25 und Abbildung 27).

3.6. Bestimmung der Mastzelltryptase

3.6.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Bei den Kindern zeigten sich bezüglich der Bestimmung der Mastzelltryptase Werte zwischen 1,07μg/l und 14,20 μg/l.

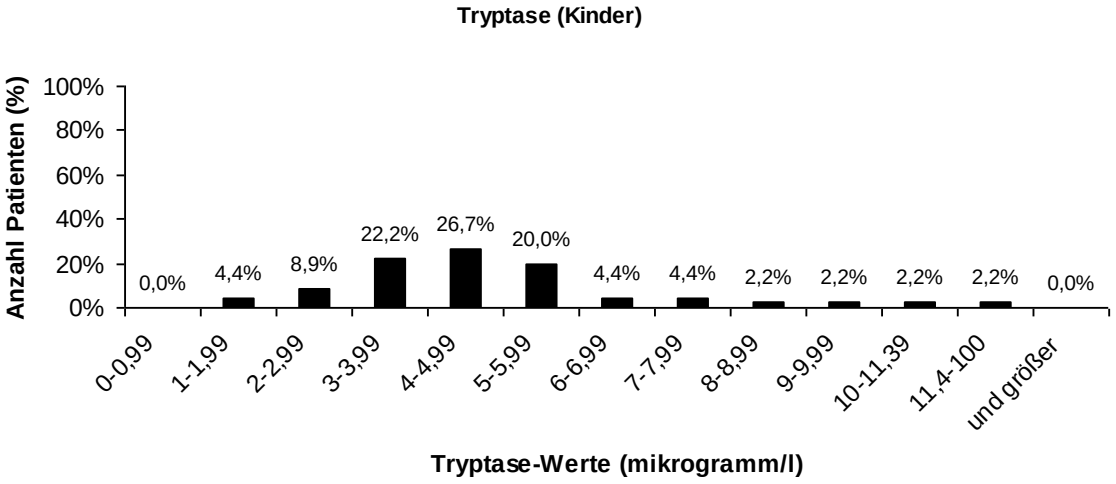

Abbildung 28: Ergebnisse der Messung der basalen Serumtryptase bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Abbildung 28 verdeutlicht, dass der prozentual größte Anteil der Kinder (26,7%) Werte zwischen 4 und 4,99 μg/l zeigte. Dabei liegt der Mittelwert bei 4,92 μg/l und der Median bei 4,45μg/l. Die Standardabweichung beträgt 2,4 μg/l. Lediglich ein Kind (2,2%) zeigte eine erhöhte Serumtryptase mit einem Wert größer 11,4 μg/l. Dieses Kind zeigte eine anaphylaktische Reaktion Grad 4 infolge eines Insektenstichs. Es war das einzige Kind unseres Auswertungskollektivs welches eine Reaktion Grad 4 nach Insektenstich zeigte.

3.6.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Bei den Erwachsenen zeigte sich eine ähnliche Verteilung wie bei den Kindern. Auch hier zeigte der prozentual größte Anteil der Patienten (20,4%) Werte zwischen 4 und 4,99 μg/l. Der Mittelwert liegt hier höher und zwar bei 6,22 μg/l, der Median bei 4,79 μg/l. Die Standardabweichung beträgt 7,26 μg/l.

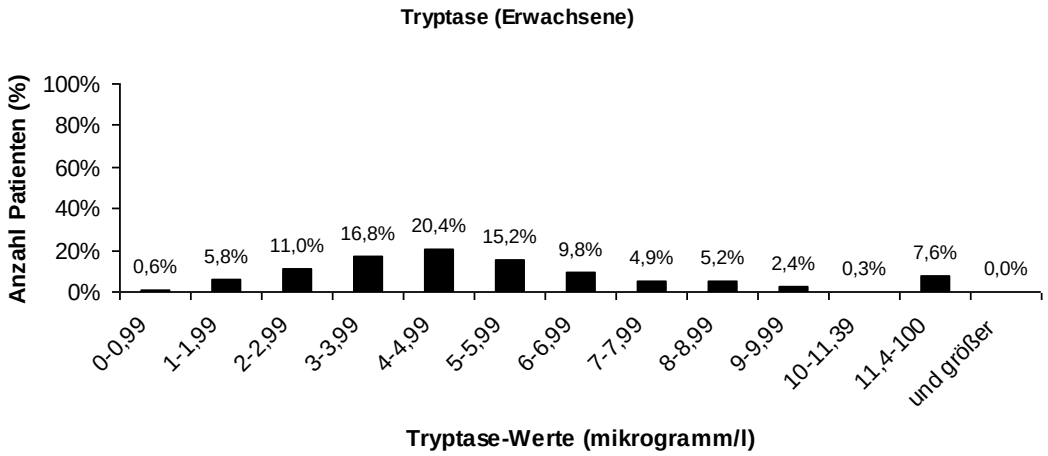

Abbildung 29: Ergebnisse der Messung der basalen Serumtryptase bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Von 25 Patienten mit erhöhter basaler Serumtrypase (11,4 µg/l) wurde bei 3 Patienten (12,0%) ein Reaktion Grad 1 nach Ring infolge eines Insektenstichs dokumentiert. Des Weiteren wurde bei 9 Patienten (36,0%) ein Reaktion Grad 2, bei 12 Patienten eine Reaktion Grad 3 (48,0%) und bei einem Patient (4,0%) eine Reaktion Grad 4 nach Ring infolge eines Insektenstichs dokumentiert. Nachfolgende Abbildung stellt den Anteil der Patienten mit erhöhter basaler Serumtryptase (in schwarz gekennzeichnet) separat zu den Patienten mit normal hoher Serumtryptase dar.

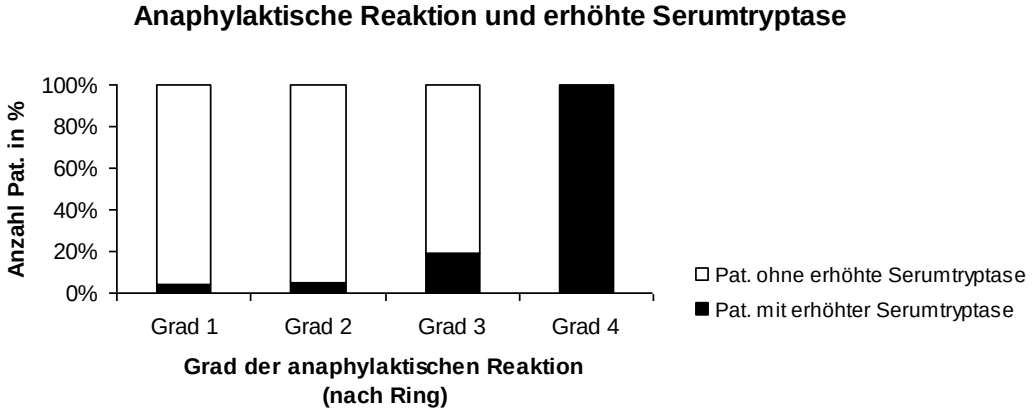

Abbildung 30: **A**naphylaktische Reaktionen nach Stichereignis erwachsener Patienten, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. Separate Betrachtung der Patienten mit (schwarz) und ohne (weiß) erhöhte basale Serumtryptase.

3.6.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Bei den Werten innerhalb der Norm (bis 11,39 µg/l) zeigte sich bei den Erwachsenen und Kindern eine ähnlich Verteilung mit einem je prozentual größten Anteil an Patienten mit Werten zwischen 4 und 4,99 µg/l.

Erhöhte Werte der Serumtryptase wurden ab 11,4 µg/l angenommen. Bei den Erwachsenen zeigte ein prozentual größerer Anteil (7,6%) als bei den Kindern (2,2%) Werte oberhalb von 11,4 µg/l.

Bei Erwachsenen wurde bei den Patienten mit erhöhter basaler Tryptase im Serum am häufigsten (48%) eine anaphylaktische Reaktion Grad 3 nach Ring infolge eines Insektenstichs dokumentiert. Bei dem einen Kind mit erhöhter basaler Tryptase im Serum wurde eine Reaktion Grad 4 infolge eines Insektenstichs dokumentiert.

3.7. Bestimmung des Gesamt IgE

3.7.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Bei der Bestimmung des Gesamt IgE zeigten sich bei den Kindern Werte zwischen 10,90 und 1256,00 kU/l. Der Mittelwert aller Kinder lag bei 259,35 kU/l, der Median bei 170,00 kU/l mit einer Standardabweichung von 292,4 kU/l.

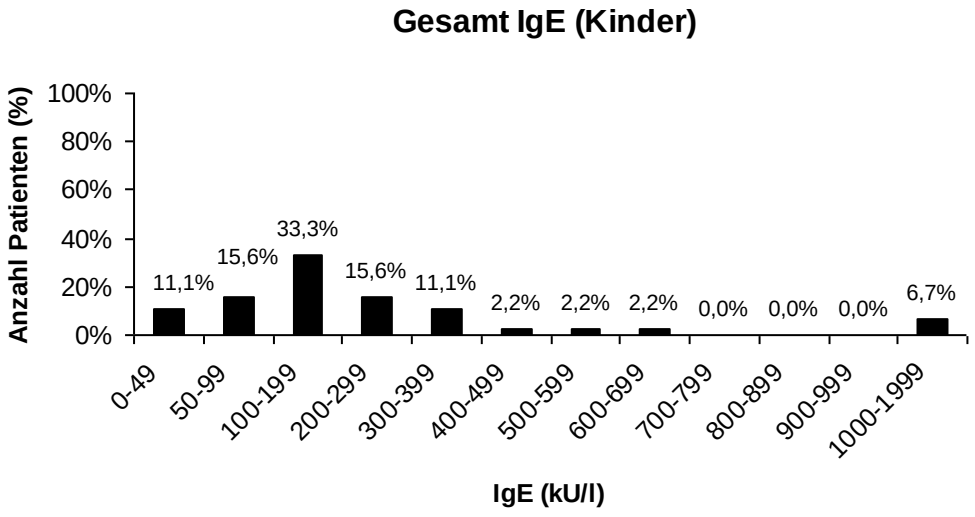

Abbildung 31: Ergebnisse des Gesamt IgE (Immunglobulin E) im CAP (carrier polymer) bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Wie in Abbildung 31 dargestellt zeigte der prozentual größte Anteil (33,30%) der Kinder Werte zwischen 0 und 199 kU/l. Zusammengefasst lagen 87,2% der Kinder bei der Gesamt IgE- Bestimmung bei Werten zwischen 0 und 399 kU/l. Nur vereinzelt zeigten Kinder Werte zwischen 400 und 699 kU/l (und zwar jeweils nur ein Kind), wohingegen kein Kind Werte zwischen 700 und 999 kU/l zeigte. Drei weitere Kinder (6,70%) zeigten dann Werte ab 1000 kU/l.

3.7.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Bei den Erwachsenen zeigten sich in der Gesamt-IgE-Bestimmung mittels ImmunoCAP Werte zwischen 1,99 kU/l und 5000,00 kU/l. Aus Abbildung 32 ist ersichtlich, dass mehr als die Hälfte (60,1%) aller Erwachsenen Werte zwischen 0 und 99 kU/l zeigten. Der Mittelwert beträgt 163,29 kU/l, der Median hingegen liegt bei 75,60. Die Standardabweichung beträgt 363,8 kU/l.

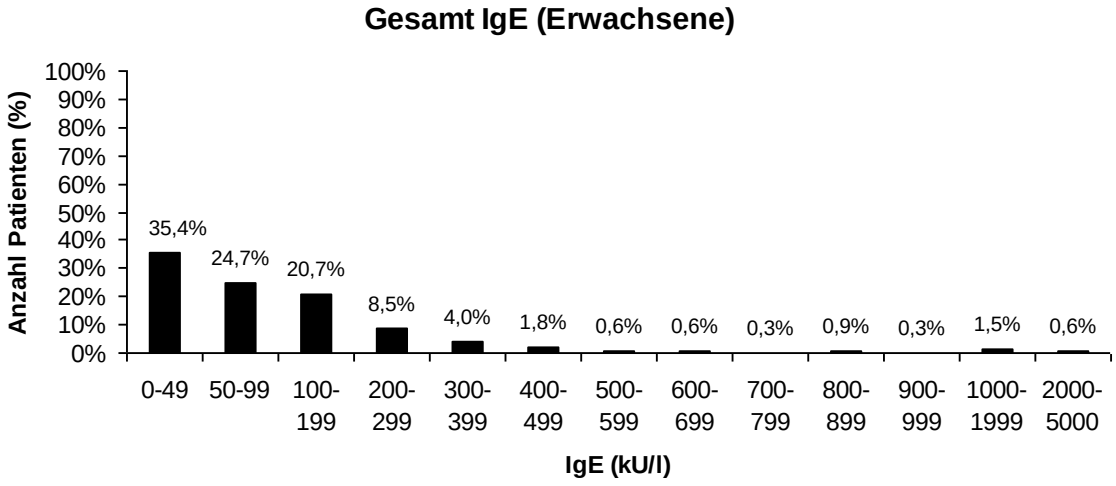

Abbildung 32: Ergebnisse des Gesamt IgE (Immunglobulin E) im CAP (carrier polymer) bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

3.7.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Beim Vergleich der Werte im CAP bezüglich Gesamt-IgE der Kinder und der Erwachsenen fällt auf, dass der Median der Werte der Kinder deutlich höher lag als bei den Erwachsenen (Kinder: Median = 170 kU/l vs. Erwachsene: Median = 75,60 kU/l).

Insgesamt zeigte sich bei den Erwachsenen zwar eine größere Streuung der Ergebnisse mit größerem Höchstwert (Höchstwert 1256 kU/l bei den Kindern vs. 5000 kU/l bei den Erwachsenen), dennoch zeigten die Kindern prozentual häufiger Werte über 400 kU/l als die Erwachsenen (Kinder in 13,3% vs. Erwachsene in 6,7%).

3.8. Ergebnisse der Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper

Bei allen Patienten wurden die spezifischen IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift mittels ImmunoCAP bestimmt. Je nach Anamnese wurde bei einem Teil der Patienten zusätzlich der ImmunoCAP Hummel, Hornisse, Ccd oder Raps bestimmt.

4.8.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Beim größten Teil der Kinder (27 Kinder/ 60,0%) waren gleichzeitig spezifische Antikörper gegen Bienengift als auch gegen Wespengift nachweisbar.

14 Kinder (31,1%) zeigten ausschließlich gegen Wespengift spezifische Antikörper, nur 4 Kinder (8,9%) zeigten ausschließlich gegen Bienengift spezifische IgE-Antikörper.

Insgesamt waren somit bei 31 der 45 Kinder (68,9%) spezifische IgE-Antikörper gegen Bienengift nachweisbar und bei nahezu allen Kindern (41 Kinder/ 91,1%) spezifische Antikörper gegen Wespengift.

Die folgende Abbildung (Abbildung 33) zeigt die Ergebnisse der Kinder im CAP Biene und Wespe. Dabei werden die Ergebnisse in den CAP-Klassen dargestellt.

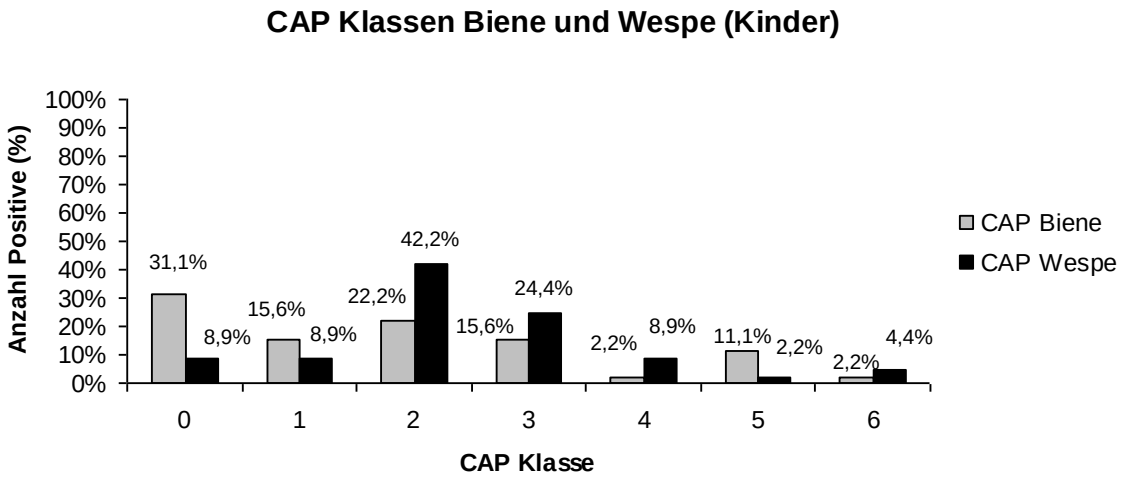

Abbildung 33: Anzahl der Patienten pro CAP-Klasse (0-6) bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. Die Ergebnisse im CAP Biene und Wespe sind getrennt dargestellt. 0 = negativer CAP für das entsprechende Insekt. CAP= carrier polymer.

Hierbei wird deutlich, dass beim ImmunoCAP Wespe deutlich höhere CAP-Klassen als bei den Testungen mit dem ImmunoCAP Biene erreicht wurden.

3.8.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Auch bei den Erwachsenen waren bei einem großen Teil der Patienten (155 Patienten, 47,3%) gleichzeitig spezifische Antikörper gegen Bienengift als auch gegen Wespengift nachweisbar.

Ein weiterer großer Teil der Patienten zeigte ausschließlich spezifische Antikörper gegen Wespengift (142 Patienten, 43,3%).

Der kleinere Anteil der Patienten zeigte entweder ausschließlich spezifische IgE-Antikörper gegen Bienengift (16 Patienten/ 4,9%) oder weder für Bienengift noch für Wespengift positive Werte (15 Patienten/ 4,6%).

Somit waren bei insgesamt 297 Patienten (90,5%) spezifische IgE-Antikörper gegen Wespengift nachweisbar und bei insgesamt 171 Patienten (52,2%) spezifische IgE-Antikörper gegen Bienengift.

Die Verteilung der CAP-Klassen der spezifischen IgE-Antikörper bezüglich Bienen- und Wespengift zeigt die nachfolgende Abbildung (Abbildung 34).

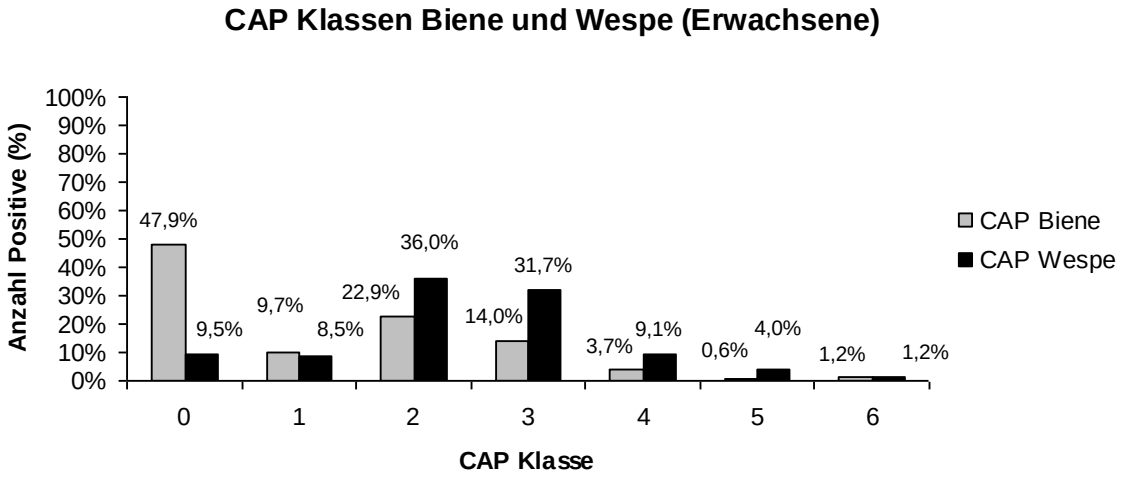

Abbildung 34: Anzahl der erwachsenen Patienten pro CAP-Klasse (0-6) bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. Die Ergebnisse im CAP Biene und Wespe sind getrennt dargestellt. 0 = negativer CAP für das entsprechende Insekt. CAP= carrier polymer.

Abbildung 34 ist zu entnehmen, dass mit dem ImmunoCAP Wespe prozentual häufiger höhere Klassen als mit dem ImmunoCAP Biene erzielt wurden. Auch wird deutlich wie häufig der ImmunoCAP Biene negativ (157 Patienten; bzw. 47,9% Klasse 0) war.

3.8.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

In unserer Population zeigten sowohl die Kinder als auch die Erwachsenen im CAP Biene und auch im CAP Wespe vorwiegend Werte der Klassen 2 oder 3, insofern sie für das entsprechende Insekt überhaupt positive Werte (CAP Klasse 1-6) zeigten.

Der CAP Biene war bei Kindern (31,1%) wie Erwachsenen (47,9%) bei einer auffallend hohen Anzahl der Patienten negativ (Klasse 0).

Sowohl prozentual häufiger höhere CAP-Klassen als auch häufiger positive Werte ergaben sich im ImmunoCAP Wespe sowohl bei Kindern wie auch bei Erwachsenen.

3.9. Vergleich der Ergebnisse im CAP mit der endgültigen Diagnosestellung des auslösenden Insekts

In der folgenden Auswertung soll nun gezeigt werden inwiefern die Ergebnisse im ImmunoCAP (Biene oder Wespe oder Biene *und* Wespe) mit der Diagnosestellung (Bienengift- oder Wespengiftallergie- oder Bienen- *und* Wespengiftallergie) übereinstimmen.

3.9.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Die Ergebnisse der Auswertung bezüglich der spezifischen Antikörper (im ImmunoCAP) bezogen auf die letztendlich gestellte Diagnose der Patienten sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 16: Letztendlich gestellte Diagnose in Bezug auf die spezifischen Antikörper im CAP (= carrier polymer) bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.

Diagnose (Anzahl Positive)	**CAP positiv/negativ (Anzahl Positive/Negative)**			
	Biene positiv (31)	**Wespe positiv (41)**	**Davon Biene und Wespe positiv (27)**	**Biene und Wespe negativ (0)**
Nur Bienengiftallergie (12)	12 (100%)	8 (66,7%)	8 (66,7%)	0 (0%)
Nur Wespengiftallergie (29)	15 (51,7%)	29 (100%)	15 (51,7%)	0 (0%)
Bienen- und Wespengiftallergie (4)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)

Alle 12 Kinder (100%) mit der Diagnose Bienengiftallergie zeigten im CAP spezifische Antikörper gegen Bienengift. Acht (66,7%) Kinder aus dieser Gruppe zeigten zusätzlich Antikörper gegen Wespengift, d.h. sie zeigten Antikörper gegen Bienen- *und* Wespengift. Nur 4 Kinder (33,3%) hatten somit ausschließlich Antikörper gegen Bienengift.

Bei den Kindern mit Wespengiftallergie zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Alle 29 Kinder mit der Diagnose Wespengiftallergie zeigten spezifische Antikörper gegen Wespengift, mehr als die Hälfte dieser Kinder (15 Kinder, 51,7%) zeigten im CAP jedoch gleichzeitig Antikörper gegen Bienen- *und* Wespengift. Lediglich 14 Kinder (48,3%) zeigten ausschließlich spezifische Antikörper gegen Wespengift.

Bei den Kindern mit der Diagnose Bienen- *und* Wespengiftallergie zeigten alle Kinder (100%) im CAP für Bienen- *und* für Wespengift positive Werte.

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenfassung über die Übereinstimmungsgüte der Ergebnisse.

Tabelle 17: Maße zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte der Ergebnisse im CAP (= carrier polymer) mit der Diagnose bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde. BG=Bienengift, WG=Wespengift.

CAP und krankheitsauslösendenes Insekt			
	BG-Allergie	**WG-Allergie**	**BG- und WG-Allergie**
Sensitivität	100%	100%	100%
Spezifität	42,2%	25%	43,9%
Gesamt-übereinstimmung	57,8%	73,3%	48,9%
Kappa-Koeffizient	0,28	0,3	0,12

Die höchste Übereinstimmung der Ergebnisse im CAP mit der Diagnose zeigte sich bei den Kindern mit Wespengiftallergie, jedoch zeigte sich hier auch die geringste Spezifität.

3.9.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Tabelle 18 stellt, wie oben bereits für die Kinder dargestellt, die Diagnosen der Erwachsenen im Vergleich zu den Ergebnissen im ImmunoCAP dar.

Tabelle 18: Letztendlich gestellte Diagnose in Bezug auf die spezifischen Antikörper im CAP (= carrier polymer) bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.

Diagnose (Anzahl Positive)	**CAP positiv/negativ (Anzahl Positive/Negative)**			
	Biene positiv (171)	**Wespe positiv (297)**	**Davon Biene und Wespe positiv (155)**	**Biene und Wespe negativ (15)**
Nur Bienengiftallergie (39)	37 (94,9%)	21 (53,8%)	21 (53,8%)	2 (5,1%)
Nur Wespengiftallergie (254)	100 (39,4%)	242 (95,3%)	100 (39,4%)	12 (4,7%)
Bienen- und Wespengiftallergie (35)	34 (97,1%)	34 (97,1%)	34 (97,1%)	1 (2,9%)

Fast alle Patienten (37 Patienten, 94,9%) mit Bienengiftallergie zeigten im CAP spezifische Antikörper gegen Bienengift. Der Großteil (56,8%) dieser 37 im CAP für Bienengift positiven Patienten zeigte jedoch zusätzlich im ImmunoCap Wespe ein positives Ergebnis. Drei Patienten (4,1%) zeigten bei keinem Insektengift positive Werte.

Auch unter den Patienten mit Wespengiftallergie (254 Patienten) zeigte der Großteil der Patienten spezifische Antikörper gegen Wespengift (95,3%). Aber auch hier zeigte knapp die Hälfte dieser Patienten (41,3%) gleichzeitig spezifische Antikörper gegen Bienengift.

Mit Ausnahme eines Patienten (2,9%) zeigten alle Patienten mit Bienen- *und* Wespengiftallergie auch spezifische Antikörper für Bienen- *und* Wespengift.

Tabelle 19: Maße zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte der Ergebnisse im CAP (= carrier polymer) mit der Diagnose bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie. Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde. BG=Bienengift, WG=Wespengift.

CAP und krankheitsauslösendenes Insekt			
	BG-Allergie	**WG-Allergie**	**BG- und WG-Allergie**
Sensitivität	94,9%	95,3%	97,1%
Spezifität	53,6%	25,7%	58,7%
Gesamt-übereinstimmung	58,5%	79,6%	62,8%
Kappa-Koeffizient	0,2	0,26	0,22

Eine Übersicht zur Übereinstimmungsgüte der Ergebnisse mit der Diagnose ist in Tabelle 19 dargestellt. Die höchste Übereinstimmung zeigte sich bei den Patienten mit Wespengiftallergie. Aufgrund eines hohen Anteils an „falsch positiven" Ergebnissen des CAP Wespengift zeigte sich jedoch in dieser Gruppe die geringste Spezifität.

3.9.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Sowohl bei den Erwachsenen wie auch bei den Kindern zeigte der Großteil der Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie auch spezifische Antikörper gegen das krankheitsauslösende Insekt.

Auffallend ist, dass sowohl bei den Kindern wie auch bei den Erwachsenen mit Diagnose Bienengiftallergie der Großteil der Patienten nicht nur gegen das krankheitsauslösende Insekt sondern zusätzlich auch spezifische Antikörper gegen Wespengift vorhanden waren. Nur bei den Erwachsenen mit Wespengiftallergie zeigte der größte Teil der Patienten (55,9%) ausschließlich spezifische Antikörper gegen Wespengift und keine zusätzlichen Antikörper gegen Bienengift.

3.10. Ergebnisse im CAST-ELISA mit Bienen- und Wespengift

3.10.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Der CAST-ELISA mit Bienen- und Wespengift wurde bei 8 der 45 Kinder (17,8%) durchgeführt. Davon zeigte die Hälfte der Kinder (50%) weder für Bienen- noch für Wespengift positive Werte. Drei Patienten (37,5%) zeigten ein positives Ergebnis für Wespengift und ein Kind (12,5%) zeigte ein positives Ergebnis für Bienengift. Kein Kind zeigte im CAST-ELISA gleichzeitig für Bienen- *und* für Wespengift ein positives Ergebnis.

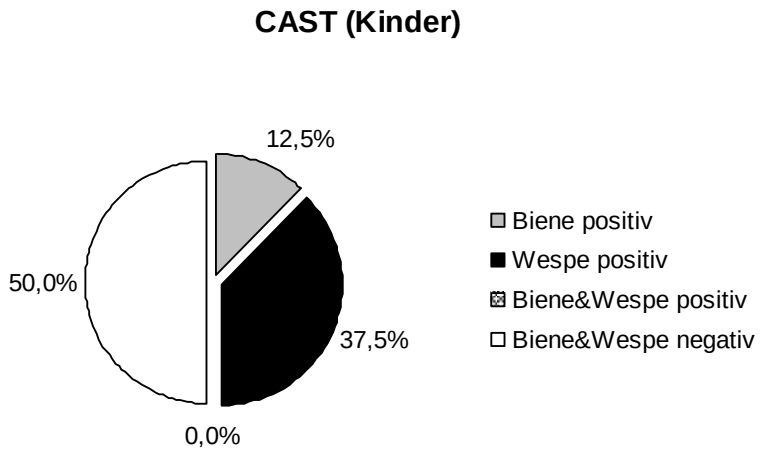

Abbildung 35: Ergebnisse im CAST-ELISA (= zelluärer Antigen-Stimulationstest) bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

3.10.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Bei den Erwachsenen wurde bei 68 der 328 Patienten (20,7%) ein CAST-ELISA durchgeführt. Der größte Anteil der Patienten (52 Patienten, 76,5%) zeigte im CAST-ELISA Wespengift ein positives Ergebnis. Bei 22 Patienten (32,4%) war der CAST-ELISA Bienengift positiv.

Bei insgesamt 18 Patienten (26,5%) ergaben sich im CAST-ELISA sowohl für Bienengift als auch für Wespengift positive Werte so dass bei nur 4 Patienten (5,9%) *ausschließlich* der CAST-ELISA für Bienengift positiv war und bei 34 Patienten (50%) *ausschließlich* für Wespengift.

12 Patienten (17,6%) zeigten weder für Bienen- noch für Wespengift ein positives Ergebnis.

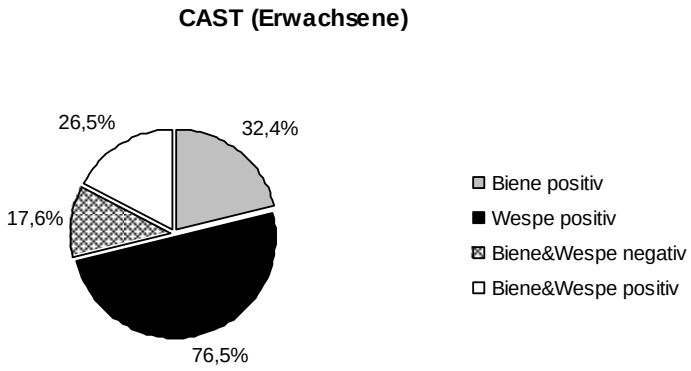

Abbildung 36: Ergebnisse im CAST-ELISA (= zellulärer Antigen-Stimulationstest) bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

3.10.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Zusammenfassend wurde der CAST-ELISA bei etwa 17,8% der Kinder und 20,7% der Erwachsenen durchgeführt. Auffallend ist, dass bei den Kindern der CAST-ELISA in 50% der Fälle für Bienen- *und* für Wespengift negativ war, bei den Erwachsenen in nur 17,6% der Fälle. Der CAST-ELISA für Wespengift war in beiden Gruppen häufiger positiv als der CAST-ELISA für Bienengift.

3.11. Vergleich der Ergebnisse im CAST-ELISA mit der Diagnosestellung

In der folgenden Untersuchung soll gezeigt werden ob und inwiefern die Ergebnisse im CAST-ELISA bezüglich Bienen- und Wespengift mit der letztendlich gestellten Diagnose übereinstimmen.

3.11.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Tabelle 20 zeigt die Auswertung bezüglich des Vergleiches der Ergebnisse im CAST-ELISA mit der Diagnosestellung bei den Kindern. Es wurden 8 von 45 Kindern (17,8%) für die Auswertungen berücksichtigt.

Tabelle 20: Gegenüberstellung der Ergebnisse im CAST-ELISA (= zellulärer Antigen-Stimulationstest) bezüglich Bienen- und Wespengift mit der Diagnosestellung bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Diagnose (Gesamt Positive/Negative)	**CAST-ELISA (Gesamt Positive/Negative)**			
	Biene positiv (1)	**Wespe positiv (3)**	**Davon Biene&Wespe positiv (0)**	**Biene&Wespe negativ (4)**
Nur Bienengiftallergie (3)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
Nur Wespengiftallergie (2)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Bienen- und Wespengiftallergie (3)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0 (0%)	1 (33,3%)

Aus obiger Tabelle ist zu entnehmen, dass kein Kind mit alleiniger Bienengiftallergie im CAST-ELISA für Bienengift ein positives Ergebnis zeigte. Alle Kinder (100%) mit letztendlich gestellter Diagnose Bienengiftallergie zeigten weder für Bienen- noch für Wespengift positive Werte.

Im Gegensatz dazu zeigten alle Kinder (100%) mit Wespengiftallergie ein positives Ergebnis im CAST-ELISA für Wespengift.

Bei den Kindern mit gleichzeitiger Bienen- *und* Wespengiftallergie zeigte jeweils ein Drittel (33,3%) im CAST-ELISA für Bienengift, ein Drittel (33,3%) im CAST-ELISA für Wespengift und das letzte Drittel (33,3%) für kein Insekt im CAST-ELISA positive Werte. Kein Kind dieser Gruppe zeigte im CAST-ELISA gleichzeitig für Bienen- *und* für Wespengift positive Werte.

Tabelle 21: Maße zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte der Ergebnisse im CAST-ELISA (= zellulärer Antigen-Stimulationstest) mit der letztendlich gestellten Diagnose bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. BG=Bienengift, WG=Wespengift. Die Werte für Bienen- und Wespengiftallergie konnten nicht bestimmt werden, da kein Kind für beide Gifte gleichzeitig positiv war.

CAST-ELISA und krankheitsauslösendes Insekt			
	BG-Allergie	**WG-Allergie**	**BG- und WG-Allergie**
Sensitivität	0%	100%	-
Spezifität	80%	83,3%	-
Gesamt-übereinstimmung	50%	87,6%	-
Kappa-Koeffizient	-0,23	0,71	-

Tabelle 21 zeigte die statistische Auswertung von Tabelle 20. Der CAST-ELISA für Wespengift zeigte bei den Wespengiftallergikern die größte Gesamt-Übereinstimmung. Der CAST-ELISA Bienengift zeigte lediglich eine hohe Spezifität mit eine Sensitivität von 0% und einer geringen Gesamtübereinstimmung von nur 50%.

3.11.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Tabelle 22 zeigt eine Übersicht der Auswertung für die Erwachsenen bezüglich der Ergebnisse im CAST-ELISA verglichen mit der letztendlich gestellten Diagnose. Es wurden 68 Patienten (20,7%) für die Auswertungen berücksichtigt.

Tabelle 22: Gegenüberstellung der Ergebnisse im CAST-ELISA (= zellulärer Antigen-Stimulationstest) bezüglich Bienen- und Wespengift mit der letztendlich gestellten Diagnose bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Diagnose (Gesamt Positive/Negative)	**CAST-ELISA (Gesamt Positive/Negative)**			
	Biene positiv (22)	**Wespe positiv (52)**	**Davon Biene&Wespe positiv (18)**	**Biene&Wespe negativ (12)**
Nur Bienengiftallergie (8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)
Nur Wespengiftallergie (39)	8 (20,5%)	30 (76,9%)	6 (15,4%)	7 (17,9%)
Bienen- und Wespengiftallergie (21)	9 (42,9%)	19 (90,5%)	9 (42,9%)	2 (9,5%)

Bei den 8 erwachsenen Patienten mit alleiniger Bienengiftallergie zeigten 5 Patienten (62,5%) im CAST-ELISA ein positives Ergebnis für Bienengift. Jedoch zeigten 3 dieser Patienten (37,5%) zusätzlich zum krankheitsauslösenden Insektengift positive Werte im CAST-ELISA für Wespengift. Somit zeigten nur 2 Patienten (25%) alleine für Bienengift ein positives Ergebnis.

30 der 39 Patienten (76,9%) mit alleiniger Wespengiftallergie zeigten im CAST-ELISA ein positives Ergebnis für Wespengift. Aber auch hier zeigte ein Teil der Patienten (6 Patienten/ 15,4%) zusätzlich für Bienengift ein positives Ergebnis. Somit ergab sich bei 24 Patienten (61,5%) ausschließlich im CAST-ELISA für Wespengift ein positives Ergebnis.

In der Gruppe der 21 Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie zeigte der größte Teil der Patienten (19 Patienten/ 90,5%) im CAST-ELISA positive Werte für Wespengift, 9 Patienten (42,9%) davon zeigten gleichzeitig für Bienen- *und* für Wespengift positive Werte. Ein kleiner Teil (2 Patienten/ 9,5%) zeigte weder für Bienen- noch für Wespengift ein positives Ergebnis.

Tabelle 23: Maße zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte der Ergebnisse im CAST-ELISA (= zellulärer Antigen-Stimulationstest) mit der letztendlich gestellten Diagnose bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. BG=Bienengift, WG=Wespengift.

CAST-ELISA und krankheitsauslösendes Insekt			
	BG-Allergie	**WG-Allergie**	**BG- und WG-Allergie**
Sensitivität	62,5%	76,9%	42,9%
Spezifität	71,5%	24,1%	80,9%
Gesamt-übereinstimmung	70,6%	54,4%	69,1%
Kappa-Koeffizient	0,19	0,01	0,25

Aus Tabelle 23 ist zu entnehmen, dass bei den Ergebnissen im CAST-ELISA die insgesamt höchste Übereinstimmung bei den Patienten mit Bienen- *und* Wespengiftallergie bestand. Die Sensitivität war bei den Patienten mit alleiniger Wespengiftallergie am höchsten.

3.11.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Bei den Kindern wie auch bei den Erwachsenen wurde der CAST-ELISA bei weniger als einem Viertel durchgeführt. Bei den Kindern wurden daher nur 17,8% und bei den Erwachsenen nur 20,7% der Patienten für diese Auswertungen eingeschlossen.

Die höchste Sensitivität des CAST-ELISA zeigte sich bei Erwachsenen wie auch bei den Kindern bei den Patienten mit Wespengiftallergie (Kinder: 100%, Erwachsene: 76,9%).

3.12. AlaBLOT und Giftkomponenten im AlaBLOT

3.12.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Bei insgesamt 29 von 45 Kindern (64,4%) wurde der AlaBLOT durchgeführt. Sechsundzwanzig (89,7%) Patienten zeigten im AlaBLOT für Wespengift ein

positives Ergebnis, sowie 18 Patienten (62,1%) für Bienengift. Bei allen Patienten, die im AlaBLOT für Bienengift ein positives Ergebnis zeigten, ergab sich gleichzeitig eine positive Reaktion für Wespengift. Dies bedeutet, kein Patient (0%) zeigte im AlaBLOT ausschließlich für Bienengift ein positives Ergebnis.

Dagegen zeigten 8 Patienten (27,6%) ausschließlich für Wespengift eine positive Reaktion. Drei Patienten (10,3%) zeigten weder für Bienen- noch für Wespengift eine positive Reaktion und insgesamt 62,1% der Kinder zeigten ein positives Ergebnis für Bienen- *und* für Wespengift.

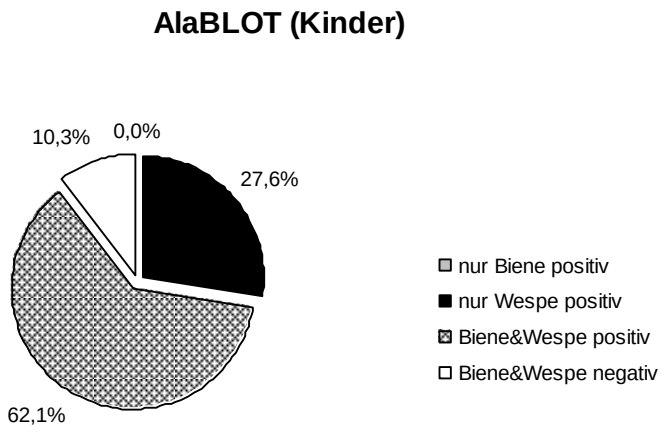

Abbildung 37: Ein AlaBLOT wurde bei 29 Kindern durchgeführt, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 2004-2007) eingeleitet wurde. Dargestellt ist der Anteil der positiven Ergebnisse für Bienen- oder Wespengift bzw. für Bienen- und Wespengift. Kein Kind (0%) wies ein negatives Ergebnis für Bienen- und Wespengift auf.

3.12.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Der AlaBLOT für Bienen- und Wespengift wurde bei 76 der 328 Erwachsenen (23,2%) durchgeführt. Mehr als die Hälfte der Patienten (49 Patienten/ 64,5%) zeigten gleichzeitig für Bienen- und für Wespengift ein positives Ergebnis. Vierzehn Patienten (18,4%) zeigten ausschließlich für Wespengift ein positives Ergebnis und ein Patient (1,3%) zeigte ausschließlich ein positives Ergebnis für Bienengift. 12 der untersuchten Patienten (15,8%) zeigten weder für Bienengift noch für Wespengift positive Werte.

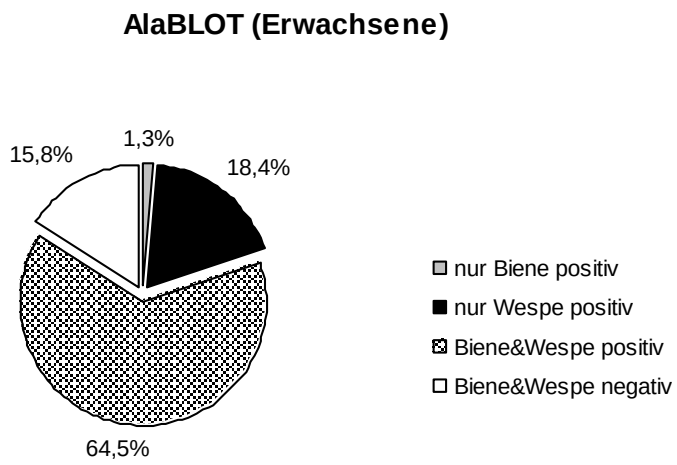

Abbildung 38: Ein AlaBLOT wurde bei 76 Erwachsenen durchgeführt, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm (von 2004-2007) eingeleitet wurde. Dargestellt ist der Anteil der positiven Ergebnisse für Bienen- oder Wespengift bzw. für Bienen- und Wespengift. Zudem der Anteil der Patienten mit negativem Ergebnis für Bienen- und Wespengift.

3.12.3. Einzelgifte im AlaBLOT bei Kindern und Erwachsenen

Abbildung 39 und stellen die Ergebnisse bezüglich der Einzelgifte (=Antigene) der Kinder und Erwachsenen gegenüber.

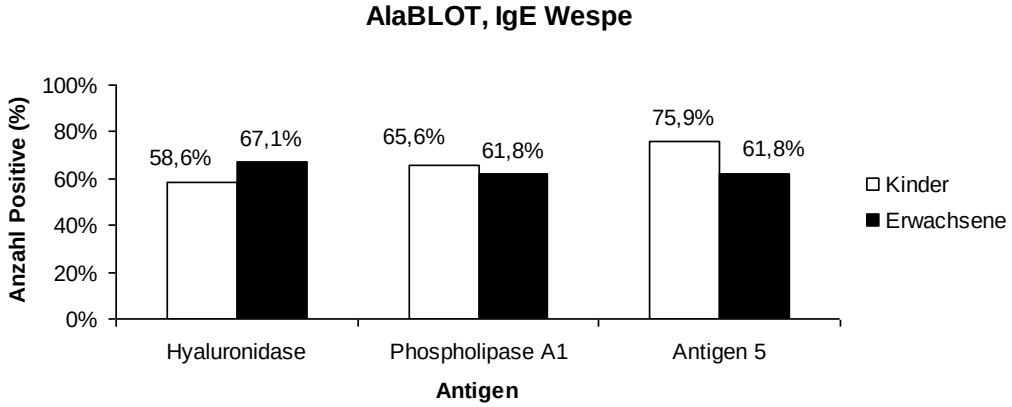

Abbildung 39: Einzelgifte im ALA-Blot IgE (Immunglobulin E) für Wespengift bei Kindern und Erwachsenen bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.

Im AlaBLOT IgE Wespe zeigte sich bei den Kindern prozentual am häufigsten eine positive Reaktion für Antigen 5, während bei den Erwachsenen am häufigsten Antikörper gegen die Hyaluronidase nachgewiesen werden konnten.

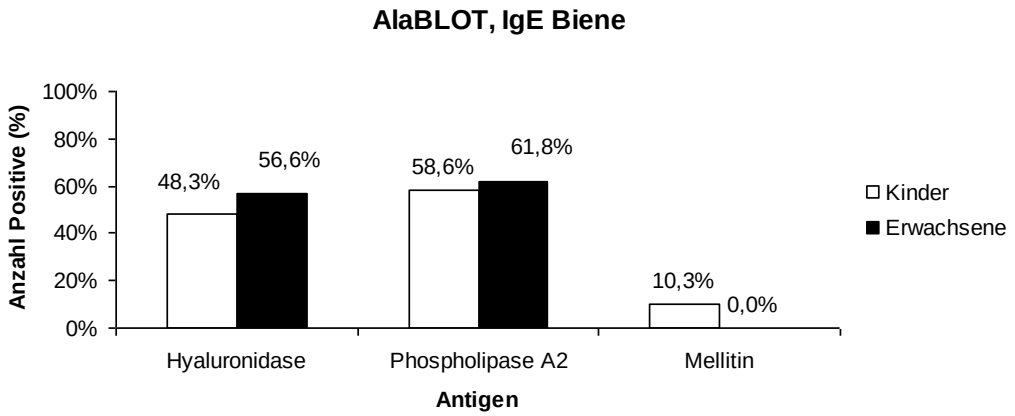

Abbildung 40: Einzelgifte im ALA-Blot IgE (Immunglobulin E) für Bienengift bei Kindern und Erwachsenen bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.

Im AlaBLOT IgE Biene zeigte sich sowohl bei den Erwachsenen wie auch bei den Kindern am häufigsten eine positive Reaktion für das Antigen Phospholipase A2. Antikörper gegen das Mellitin im Bienengift konnten bei den Erwachsenen nie nachgewiesen werden, bei den Kindern in 10,3% (3 Kinder).

3.12.4. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Vergleicht man Abbildung 37 und Abbildung 38 kann man feststellen, dass sich bei der AlaBLOT-Untersuchung insgesamt ein sehr ähnliches Ergebnismuster bei den beiden Auswertungsgruppen ergab. In beiden Gruppen konnten am häufigsten gleichzeitig Antigene im Bienen- *und* im Wespengift nachgewiesen werden (bei Kindern in 62,1%, bei Erwachsenen in 64,5%). Am zweithäufigsten konnten Antigene im AlaBLOT Wespe nachgewiesen werden. Der Unterschied in den beiden Gruppen besteht darin, dass bei den Erwachsenen in keinem Fall Mellitin nachgewiesen werden konnte, bei den Kindern jedoch in 10,3% (3 Kinder).

3.13. Vergleich der Ergebnisse im AlaBLOT mit der Diagnosestellung

Analog zum Vergleich der Ergebnisse im CAST-ELISA mit der letztendlich gestellten Diagnose soll hier gezeigt werden, ob und inwiefern die Ergebnisse im AlaBLOT bezüglich Bienen- und Wespengift mit der letztendlich gestellten Diagnose übereinstimmen.

3.13.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Bei den Kindern wurden 29 Patienten (64,4%) in die Auswertung eingeschlossen.

Tabelle 24: Gegenüberstellung der Ergebnisse im AlaBLOT mit der Diagnosestellung bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Diagnose (Gesamt Positive/Negative)	**AlaBLOT (Gesamt Positive/Negative)**			
	Biene positiv (18)	**Wespe positiv (26)**	**Davon Biene&Wespe positiv (18)**	**Biene&Wespe negativ (3)**
Bienengiftallergie (7)	5 (71,4%)	5 (71,4%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)
Wespengiftallergie (18)	9 (50%)	17 (94,4%)	9 (50%)	1 (5,6%)
Bienen- und Wespengiftallergie (4)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	0 (0%)

5 von 7 Kinder (71,4%) mit der Diagnose Bienengiftallergie zeigten im AlaBLOT ein positives Ergebnis für das entsprechend krankheitsauslösende Insekt. Diese 5 Patienten zeigten jedoch alle gleichzeitig ein positives Ergebnis für Wespengift. 2 Patienten (28,6%) zeigten für kein Insektengift positive Werte.

In der Gruppe der Kinder mit Wespengiftallergie (18 Kinder) zeigten 17 Patienten (94,4%) im AlaBLOT für Wespengift und somit für das krankheitsauslösende Insekt ein positives Ergebnis. Insgesamt 9 dieser 17 Patienten (52,9%) zeigten jedoch gleichzeitig für Bienen- *und* für Wespengift ein positives Ergebnis. Ein Kind

mit der Diagnose Wespengiftallergie (5,6%) zeigte für kein Insektengift ein positives Ergebnis.

Alle Patienten (100%) mit gleichzeitiger Bienen- *und* Wespengiftallergie zeigten im AlaBLOT für Bienen- *und* für Wespengift ein positives Ergebnis.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung gibt Tabelle 25 wieder. Die höchste Gesamtübereinstimmung zeigte der AlaBLOT bei den Patienten mit Wespengiftallergie.

Tabelle 25: Maße zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte der Ergebnisse im AlaBLOT mit der Diagnose bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. BG=Bienengift, WG=Wespengift.

AlaBLOT und krankheitsauslösendenes Insekt			
	BG-Allergie	**WG-Allergie**	**BG- und WG-Allergie**
Sensitivität	71,4%	94,4%	100%
Spezifität	40,9%	18,2%	44,4%
Gesamt-übereinstimmung	48,3%	65,5%	51,7%
Kappa-Koeffizient	0,08	0,15	0,18

3.13.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Bei den Erwachsenen wurden 76 Patienten (23,2%) in die Auswertung eingeschlossen.

Tabelle 26: Gegenüberstellung der Ergebnisse im AlaBLOT mit der Diagnosestellung bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Diagnose (Gesamt Positive/Negative)	**AlaBLOT (Gesamt Positive/Negative)**			
	Biene positiv (50)	**Wespe positiv (63)**	**Davon Biene&Wespe positiv (49)**	**Biene&Wespe negativ (12)**
Bienengiftallergie (7)	4 (57,1%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)
Wespengiftallergie (45)	27 (60%)	37 (82,2%)	27 (60%)	8 (17,8%)
Bienen- und Wespengiftallergie (24)	19 (79,2%)	22 (91,7%)	18 (75%)	1 (4,2%)

Unter den 7 Erwachsenen mit Bienengiftallergie zeigten 4 der Patienten (57,1%) im AlaBLOT für Bienengift ein positives Ergebnis. Alle 4 Patienten zeigten gleichzeitig für Wespengift ein positives Ergebnis.

Bei der Gruppe der 45 Patienten mit Wespengiftallergie zeigten 37 Patienten (82,2%) im AlaBLOT für Wespengift positive Werte. Aber auch hier zeigte ein großer Anteil dieser Patienten zusätzlich für Wespengift ein positives Ergebnis (27 Patienten/ 60%) und somit gleichzeitig für Bienen- *und* für Wespengift.

18 von 24 Patienten (75%) mit Bienen- *und* Wespengiftallergie zeigten auch im AlaBLOT für Bienen- *und* für Wespengift positive Werte. Ein Patient (4,2%) zeigte weder für Bienengift, noch für Wespengift ein positives Ergebnis.

Tabelle 27: Maße zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte der Ergebnisse im AlaBLOT mit der Diagnose bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. BG=Bienengift, WG=Wespengift.

AlaBLOT und krankheitsauslösendenes Insekt			
	BG-Allergie	**WG-Allergie**	**BG- und WG-Allergie**
Sensitivität	57,1%	82,2%	75,0%
Spezifität	33,3%	16,1%	40,4%
Gesamt-übereinstimmung	35,5%	35,5%	51,3%
Kappa-Koeffizient	-0,03	-0,02	0,12

Aus Tabelle 27 ist zu entnehmen, dass die Gesamtübereinstimung der Ergebnisse im AlaBLOT mit der letztendlich gestellten Diagnose nur unzureichend war, wie auch an den niedrigen Werten des Kappa-Koeffzienten gesehen werden kann. Die größte Sensitivität zeigte sich bei den Patienten mit Wespengiftallergie (82,2%).

3.13.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei Kindern und Erwachsenen mit gleichzeitiger Bienen- *und* Wespengiftallergie auch der AlaBLOT weitgehend positiv für Bienen- *und* für Wespengift war (Sensitivität Kinder: 100%, Erwachsene 75%). Auch ein Großteil der Patienten mit Wespengiftallergie (Sensitivität: 94,4% bei den Kindern bzw. 82,2% bei den Erwachsenen) zeigte auch im AlaBLOT positive Werte bezüglich des krankheitsauslösenden Insektengifts (Wespengift). Bei den Patienten mit Bienengiftallergie zeigten sowohl die Erwachsenen wie auch die Kinder eine geringere Übereinstimmung mit den Ergebnissen im AlaBLOT bezüglich des krankheitsauslösenden Insektengifts als die Patienten mit Wespengiftallergie. Insgesamt wiesen die Kinder eine etwas höhere Übereinstimmung der Ergebnisse auf als die Erwachsenen.

3.14. Vergleich der Ergebnisse im CAP mit den Ergebnissen im CAST-ELISA und im AlaBLOT

In den Abschnitten 4.11. und 4.13. wurde gezeigt, inwiefern die Ergebnisse im CAST-ELISA und ALA-Blot mit der Diagnosestellung übereinstimmten oder andere Ergebnisse lieferten. Im folgenden Abschnitt soll nun gezeigt werden inwiefern alle drei Untersuchungen (CAP, CAST-ELISA und AlaBLOT) dieselben Ergebnisse bezüglich Bienen- und Wespegift lieferten.

3.14.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Tabelle 28 stellt eine Übersicht zum Vergleich der Ergebnisse im CAP, CAST-ELISA und AlaBLOT dar.

Sie zeigt, dass die Ergebnisse in CAP, CAST-ELISA und AlaBLOT bezüglich des krankheitsauslösenden Insekts bei keinem der Kinder mit Bienengiftallergie und bei keinem der Kinder mit gleichzeitiger Bienen- *und* Wespengiftallergie positiv waren. 2 der Kinder (6,9%) mit Wespengiftallergie zeigten in allen drei Untersuchungen ein positives Ergebnis und somit eine Übereinstimmung für Wespengift.

7 der Kinder mit Bienengiftallergie (58,3%) zeigten einzig im CAP ein positives Ergebnis für Bienengift. Bei den Kindern mit alleiniger Wespengiftallergie zeigten 15 Kinder (51,7%) gleichzeitig im CAP *und* im AlaBLOT ein positives Ergebnis für das krankheitsauslösende Insekt. Bei den Kindern mit gleichzeitiger Bienen- *und* Wespengiftallergie zeigten alle 4 Kinder (100%) sowohl im CAP als auch im AlaBLOT ein positives Ergebnis für Bienen- *und* für Wespengift.

In keinem Fall war für das krankheitsauslösende Insekt gleichzeitig der CAST-ELISA und AlaBLOT positiv wenn der entsprechende CAP-Test negativ war.

Insgesamt stimmen die Ergebnisse im AlaBLOT häufiger mit den Ergebnissen im CAP überein als die Ergebnisse im CAST-ELISA mit dem AlaBLOT.

Tabelle 28: Übersichtsdarstellung der Gegenüberstellung der Ergebnisse im CAP- mit den CAST-ELISA- und ALABlot-Werten bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde. BG= Bienengift, WG=Wespengift. CAP= carrier polymer, CAST= zellulärer Antigen-Stimulationstest.

CAP	**Pos**	**Pos**	**Pos**	**Neg**	**Neg**	**Neg**	**Neg**	**Pos**
CAST-ELISA	**Pos**	**Pos**	**Neg**	**Pos**	**Neg**	**Neg**	**Pos**	**Neg**
AlaBLOT	**Pos**	**Neg**	**Pos**	**Pos**	**Neg**	**Pos**	**Neg**	**Neg**
Diagnose								
BG-Allergie + Test BG	0 (0%)	0 (0%)	5 (41,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (58,3%)
WG-Allergie + Test WG	2 (6,9%)	0 (0%)	15 (51,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (41,4%)
BG&WG-allergie + Test BG&WG	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

3.14.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Aus Tabelle 29 ist zu entnehmen, dass alle drei Untersuchungen (CAP,CAST-ELISA und AlaBLOT) bezüglich des krankheitsauslösenden Insekts bei 2 Patienten (5,1%) mit Bienengiftallergie positiv waren, bei 22 Patienten (8,6%) mit Wespengiftallergie und bei 7 Patienten (20%) mit Bienen- und Wespengiftallergie.

Bei keinem Patient waren CAST-ELISA *und* AlaBLOT positiv während der CAP für das krankheitsauslösende Insekt negativ war. Insgesamt zeigte der AlaBLOT eine häufigere Übereinstimmung mit den Ergebnissen im CAP als der CAST-ELISA.

Bei einem Patient (0,4%) mit Wespengiftallergie und negativem CAP und CAST-ELISA konnte im AlaBLOT ein positives Ergebnis für Wespengift gezeigt werden. Bei 3 Patienten (1,2%) mit Wespengiftallergie und negativem CAP und AlaBLOT konnte im CAST-ELISA ein positives Ergebnis für das krankheitsauslösende Insekt nachgewiesen werden.

Tabelle 29: Übersichtsdarstellung der Gegenüberstellung der Ergebnisse im CAP- mit den CAST-ELISA- und AlaBLOT-Werten bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.BG=Bienengift, WG=Wespengift. CAP= carrier polymer, CAST= zellulärer Antigen-Stimulationstest.

CAP	**Pos**	**Pos**	**Pos**	**Neg**	**Neg**	**Neg**	**Neg**	**Pos**
CAST-ELISA	**Pos**	**Pos**	**Neg**	**Pos**	**Neg**	**Neg**	**Pos**	**Neg**
AlaBLOT	**Pos**	**Neg**	**Pos**	**Pos**	**Neg**	**Pos**	**Neg**	**Neg**
Diagnose								
BG-Allergie + Test BG	2 (5,1%)	3 (7,7%)	2 (5,1%)	0 (0%)	2 (5,1%)	0 (0%)	0 (0%)	30 (76,9%)
WG-Allergie + Test WG	22 (8,6%)	5 (2,0%)	14 (5,5%)	0 (0%)	8 (3,1%)	1 (0,4%)	3 (1,2%)	201 (79,1%)
BG&WG-allergie + Test BG&WG	7 (20%)	2 (5,7%)	11 (31,4%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (40%)

3.14.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Bei den Kindern und Erwachsenen zeigte sich bei jeweils nur einem kleinen Teil der Patienten in allen drei Untersuchungen ein positives Ergebnis für das krankheitsauslösende Insekt. Bei den Erwachsenen zeigte sich die größte Übereinstimmung bei der Gruppe der Patienten mit gleichzeitiger Bienen- *und* Wespengiftallergie. Weder bei den Kindern noch bei den Erwachsenen war der CAST-ELISA und AlaBLOT für das auslösende Insekt positiv wenn der CAP negativ war.

3.15. Diagnosestellung Bienen-/Wespengiftallergie oder Bienen- *und* Wespengiftallergie

3.15.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

In den Jahren 2004 bis 2007 wurde unter den 45 Kindern die Diagnose Wespengiftallergie in insgesamt 33 Fällen (73,3%) gestellt, sowie bei 16 Kindern (35,6%) die Diagnose Bienengiftallergie. Unter diesen Kindern wurde bei 4

Kindern (8,9%) die Diagnose Bienen- *und* Wespengiftallergie gestellt, so dass bei 29 Kindern (64,4%) die alleinige Diagnose Wespengiftallergie gestellt wurde und bei 12 Kindern (26,7%) die alleinige Diagnose Bienengiftallergie.

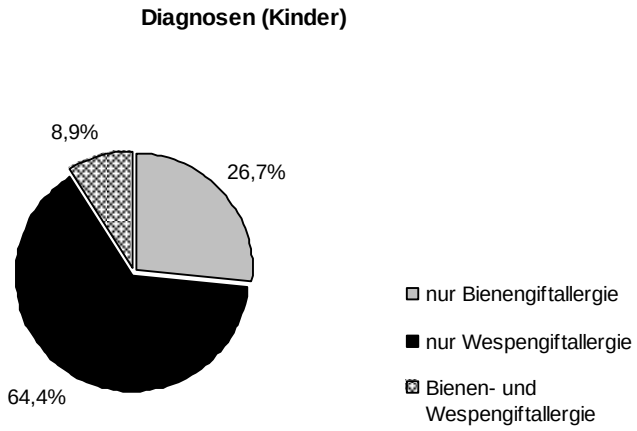

Abbildung 41: Anzahl der Kinder (in %) pro Diagnosestellung (Bienen- oder Wespengiftallergie und Anteil der Kinder mit Bienen- und Wespengiftallergie), bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Bei den 4 Kindern mit gleichzeitiger Bienen- *und* Wespengiftallergie wurde bei der Hälfte (50%, 2 Kinder) eine Doppel-Hyposensibilisierung gegen beide Insektengifte eingeleitet, bei der anderen Hälfte (2 Kinder) wurde bis zum Jahr 2007 nur die Einleitung mit Wespengift durchgeführt.

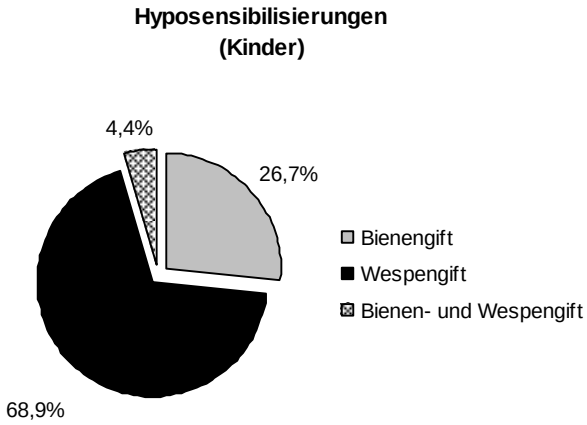

Abbildung 42: Anzahl der Kinder (in %) bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift (Bienen-, Wespen- oder Bienen- und Wespengift) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.

Insgesamt wurden unter den 45 Kindern 31 (68,9 %) Hyposensibilisierungen gegen Wespengift sowie 12 (26,7%) Hyposensibilisierungen gegen Bienengift eingeleitet. Zusätzlich wurde bei 2 (4,4%) männlichen Patienten eine Einleitung gegen Bienen- *und* gegen Wespengift durchgeführt.

3.15.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Unter den 328 Erwachsenen wurde beim Großteil der Patienten (254 Patienten/ 77,4%) die alleinige Diagnose Wespengiftallergie gestellt. Die alleinige Diagnose Bienengiftallergie wurde bei 39 Patienten (11,9%) gestellt. Bei 35 (10,7%) Erwachsenen wurde eine Doppelsensibilisierung gegen Bienen- *und* Wespengift diagnostiziert und eine Hyposensibilisierung mit Bienen- *und* Wespengift empfohlen. Somit wurde bei insgesamt 289 Patienten (88,1%) die Diagnose Wespengiftallergie gestellt und bei insgesamt 74 Patienten (22,6%) die Diagnose Bienengiftallergie.

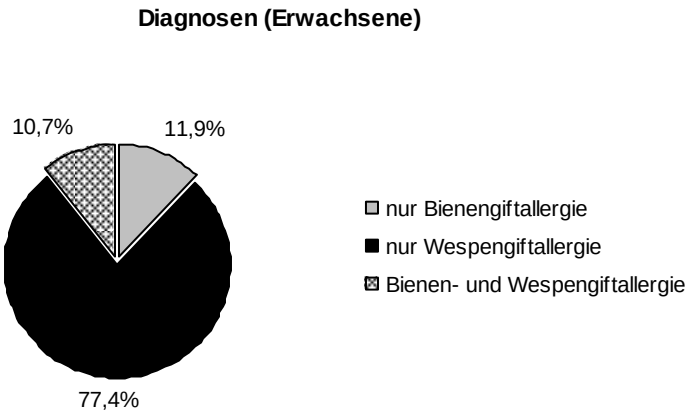

Abbildung 43: Anzahl der Erwachsenen (in %) pro Diagnosestellung (Bienen- oder Wespengiftallergie und Anteil der Kinder mit Bienen- und Wespengiftallergie), bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde.

Unter den 35 Erwachsenen mit gleichzeitiger Bienen- *und* Wespengiftallergie wurde nur bei 9 Patienten (25,7%) eine Doppelhyposensibilisierung mit Bienen- *und* mit Wespengift durchgeführt. Unter den restlichen 26 Patienten (74,3%) wurde bei der Mehrheit der Patienten (22 Patienten/ 84,6%) eine Hyposensibilisierung mit Wespengift eingeleitet und bei 4 Patienten (15,4%) wurde die Hyposensibilisierung mit Bienengift eingeleitet.

Zusammengefasst wurden bei der Gruppe der Erwachsenen 276 (84,1%) Hyposensibilisierungen gegen Wespengift eingeleitet, sowie 43 (13,1%) Hyposensibilisierungen gegen Bienengift. Lediglich bei 9 Patienten (2,7%), wurde eine Einleitung sowohl gegen Bienengift als auch gegen Wespengift durchgeführt.

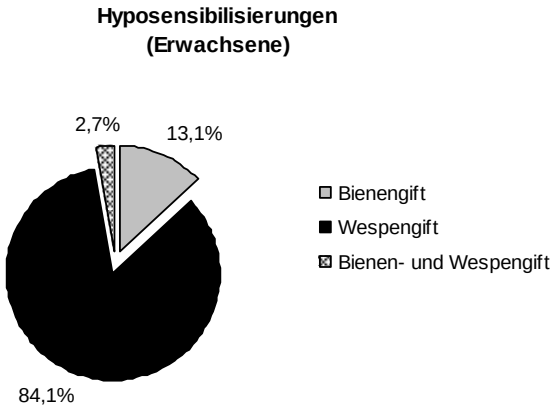

Abbildung 44: Anzahl der Erwachsenen (in %) bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift (Bienen-, Wespen- oder Bienen- und Wespengift) an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.

3.15.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Zusammenfassend wurde bei allen Kindern und Erwachsenen mit der Diagnose Bienengiftallergie oder Wespengiftallergie auch die jeweilige Einleitung mit Bienen- bzw. Wespengift durchgeführt.

Bei den Erwachsenen mit der Diagnose Bienen- und Wespengiftallergie (35 Patienten) wurde in nur 25,7% der Fälle (9 Patienten) auch eine Doppelhyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift durchgeführt, bei den 4 Kindern mit der Diagnose Bienen- und Wespengiftallergie in 50% der Fälle.

Ingesamt wurde bei Erwachsenen und Kindern häufiger eine Wespengiftallergie diagnostiziert als eine Bienengiftallergie. Bei den Kindern war der Anteil an Patienten mit Bienengiftallergie größer als bei den Erwachsenen.

3.16. Art der Einleitung der Hyposensibilisierung (U-Rush oder Rush/Konventionell)

Für die folgenden Auswertungen wurden die Patienten die eine Einleitung mittels Rush- oder konventionellem Protokoll erhalten haben zusammengefasst. Im Folgenden steht „konventionelle Hyposensibilisierung“ für beide Protokolle und Patientengruppen. Dem gegenübergestellt wurden die Patienten, bei welchen die Einleitung der Hyposensibilisierung mit dem U-Rush-Protokoll erfolgte.

3.16.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

Die Einleitung zur Hyposensibilisierung erfolgte beim Bienengift in allen 14 Fällen (100%) durch eine U-Rush-Hyposensibilisierung. Bei den Kindern mit Wespengiftallergie erfolgte in 31 Fällen (93,9%) die Einleitung mittels U-Rush und bei 2 Kindern (6,1%) mittels konventioneller Einleitung.

3.16.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

Die Einleitungen zur Hyposensibilisierung erfolgten gegen Bienengift in 43 Fällen (82,7%) durch eine U-Rush-Hyposensibiliserung sowie in 9 Fällen (17,3%) durch eine konventionelle Hyposensibilisierung.

Bei den Wespengiftallergikern erfolgte bei 264 der Erwachsenen (92,6%) eine U-Rush-Hyposensibilisierung und bei 21 Patienten (7,4%) eine konventionelle Einleitung der Hyposensibilisierung.

3.16.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen wurde die Einleitung der SIT jeweils häufiger mittels U-Rush als mittels konventioneller Methode durchgeführt. Bei den Kindern wurde eine konventionelle Einleitung ausschließlich bei Patienten mit Wespengiftallergie durchgeführt, bei den Erwachsenen wurde eine konventionelle Einleitung der SIT häufiger bei Patienten mit Bienengiftallergie durchgeführt.

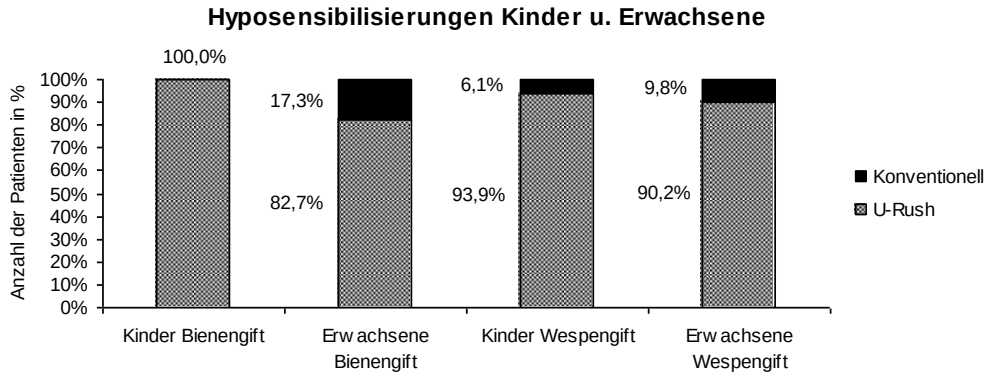

Abbildung 45 Gegenüberstellung der Art der Einleitung der Hyposensibilisierung bei Kindern und Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde. U-Rush= Ultra-Rush.

Zusammengefasst wurde bei den Erwachsenen die SIT bei insgesamt 30 Patienten (8,9%) mittels konventioneller Hyposensibilisierung eingeleitet sowie bei 2 Kindern (4,2%). Somit wurde bei den Erwachsenen häufiger eine konventionelle Einleitung durchgeführt als bei Kindern.

3.17. Anaphylaktische Reaktionen unter Hyposensibilisierung

3.17.1. Auswertung für die Gruppe der Kinder (6-16 Jahre)

In den ausgewerteten Jahren 2004 bis 2007 wurde während der Einleitung der Hyposensibilisierung bei 2 Kindern (4,3%) eine anaphylaktische Reaktion dokumentiert.

Unter den 14 Einleitungen mit Bienengift (mit ALK-SQ 801) zeigte ein weibliches Kind (7,1%) eine anaphylaktische Reaktion nach Ring Grad 1 mit Übelkeit und Fieber. Es handelte sich bei der Einleitung um eine U-Rush-Einleitung. Die Einleitung wurde abgebrochen und konnte zu einem späteren Zeitpunkt komplikationslos fortgesetzt werden.

Unter den Einleitungen mit Wespengift reagierte im Verlauf ein männliches Kind (3,2%) 90 min nach Applikation des Wespengifts (ALK-SQ 802) mit Atemnot sowie Juckreiz und Rötung an der Einstichstelle. Diese Reaktion im Verlauf einer U-Rush-Einleitung wurde als Ring Reaktion Grad 2 eingestuft. Die Einleitung wurde abgebrochen und zu einem späteren Zeitpunkt komplikationslos fortgesetzt.

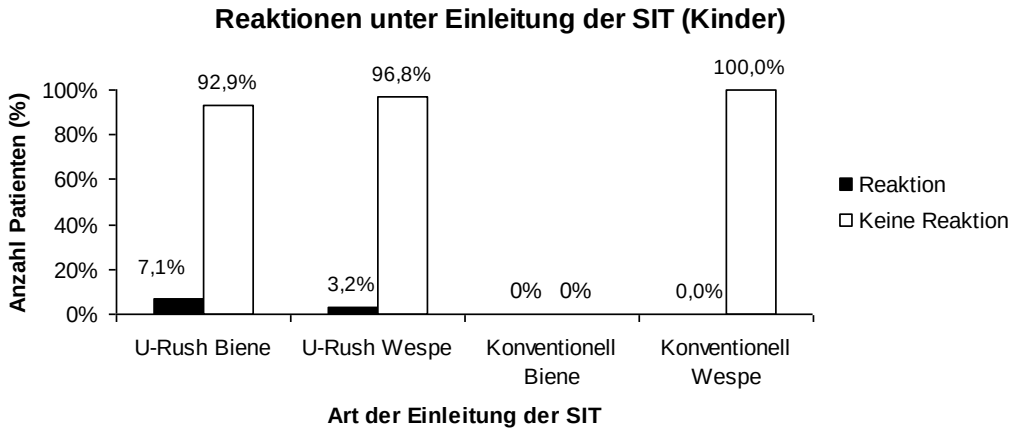

Abbildung 46: Anaphylaktische Reaktionen unter Einleitung der SIT bei Kindern, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm, von 2004-2007 eingeleitet wurde. SIT = spezifische Immuntherapie.

3.17.2. Auswertung für die Gruppe der Erwachsenen (ab 17 Jahre)

In der Gruppe der Erwachsenen wurde bei insgesamt 17 (5,0%) Patienten unter 337 Hyposensibilisierungen eine anaphylaktische Reaktion dokumentiert. Dabei handelte es sich in 16 Fällen (94,1%) um eine anaphylaktische Reaktion Grad 1, in einem Fall (5,9%) um eine anaphylaktische Reaktion Grad 2.

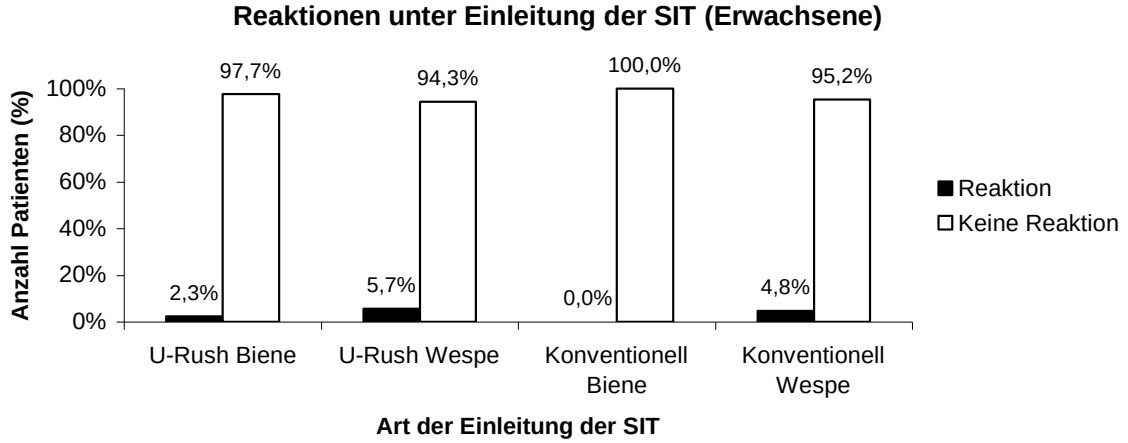

Abbildung 47: Anaphylaktische Reaktionen unter Einleitung der SIT (= spezifische Immuntherapie) bei Erwachsenen, bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm von 2004-2007 eingeleitet wurde. U-Rush= Ultra-Rush.

Unter den 52 Einleitungen mit Bienengift (ALK-SQ 801) kam es bei einem weiblichen Patient (1,9%) zu einer anaphylaktischen Reaktion Grad 1 nach Ring. Es handelte sich um eine U-Rush-Einleitung.

Des Weiteren zeigten 16 (6 männliche, 9 weibliche) Patienten (5,6%) unter den 285 Einleitungen mit Wespengift eine anaphylaktische Reaktion. Fünfzehn dieser Patienten (93,8%) reagierten unter Einleitung mittels U-Rush. Davon reagierten 14 Patienten (93,3%) mit einer Ring Reaktion Grad 1, sowie ein Patient (6,7%) mit einer Ring Reaktion Grad 2. Ein Patient (6,25%) reagierte unter der konventionellen Einleitung mit Wespengift, die als Ring Reaktion Grad 1 eingestuft wurde.

Die Art der anaphylaktischen Reaktion bei den insgesamt 16 Patienten die unter Einleitung mit Wespengift reagierten ist in Abbildung 48 dargestellt. Die Haut war in 75 % der Fälle betroffen. An zweiter Stelle steht die Herz-Kreislaufreaktion mit 37,5 %, danach der Gastrointestinaltrakt mit 25,0%. Am seltensten waren die Atemwege betroffen (18,8%).

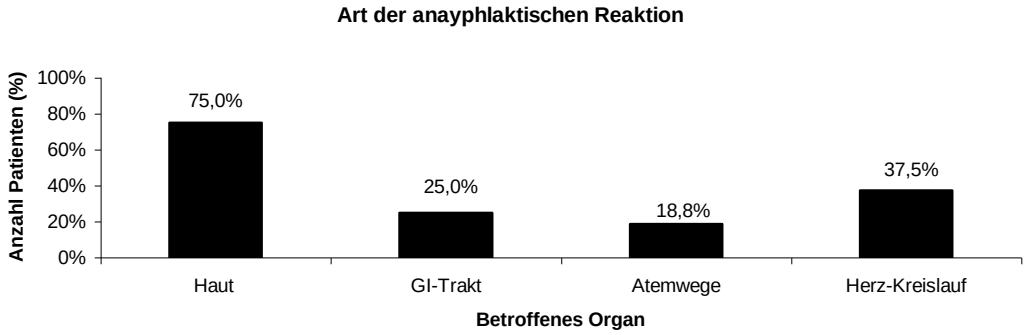

Abbildung 48: Art der anaphylaktischen Reaktion der Erwachsenen unter Einleitung der Hyposensibilisierung mit Wespengift (16 Patienten), bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde. GI = Gastrointestinaltrakt.

3.17.3. Zusammenfassung und Vergleich Kinder und Erwachsene

Insgesamt traten während der Einleitung der SIT bei 2 Kindern (4,3%) und bei 17 Erwachsenen (5,0%) eine anaphylaktische Reaktionen auf. Somit gab es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen.

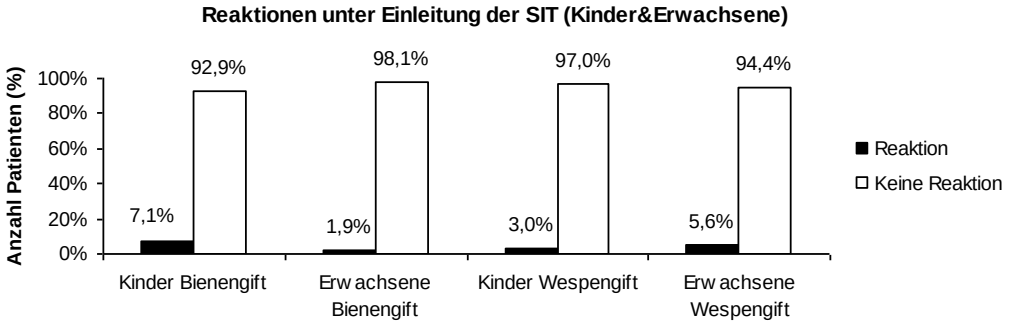

Abbildung 49: Vergleich der anaphylaktischen Reaktionen unter Einleitung der SIT (= spezifische Immuntherapie) bei Kindern und Erwachsenen (ohne Berücksichtigung der Art der Einleitung der SIT), bei denen eine spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eingeleitet wurde.

Bei den Erwachsenen reagierten die Patienten häufiger unter Einleitung mit Wespengift (5,6%) als unter Einleitung mit Bienengift (1,9%). Bei den Kindern hingegen zeigte sich eine anaphylaktische Reaktion unter Einleitung mit Bienengift in 7,1% während es unter der Einleitung mit Wespengift in 3,0% zu Reaktionen kam.

Bei den Kindern wurden alle (100%) anaphylaktischen Reaktionen während einer U-Rush-Einleitung dokumentiert. Auch bei den Erwachsenen wurde bei nahezu allen Patienten (94,1%) eine anaphylaktische Reaktion unter Einleitung mittels U-Rush dokumentiert. Bei einem Patient (5,9%) wurde unter einer konventionellen Einleitung eine anaphylaktische Reaktion verzeichnet.

Insgesamt wurden bei Erwachsenen und Kindern ausschließlich Reaktionen nach Ring Grad 1 und Grad 2 diagnostiziert.

4. Diskussion

4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Jede Studie unterscheidet sich in ihrem Patientenkollektiv (zum Beispiel in Alter der Patienten, Anteil männlicher/weiblicher Patienten), was den Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien grundsätzlich in gewissen Maß einschränkt.

Unser Auswertungskollektiv war bei der Gruppe der Erwachsenen ein bezüglich der Geschlechtsverteilung relativ ausgewogenes Kollektiv mit 171 Frauen und 157 Männer (Anteil Frauen: 52,1% Männer: 47,9%). Dabei war der größte Anteil der Patienten zwischen 40 und 49 Jahre alt. Das mittlere Alter sowie der Median betrug in dieser Gruppe 46 Jahre. Auch andere Studien die zum Vergleich der Ergebnisse herangezogen wurden beinhalteten ein ausgewogenes Geschlechtsprofil [77], was sich positiv auf die Aussagekraft der Studien auswirkt.

Bei den 45 Kindern wurden mehr männliche (73,3%) als weibliche (26,7%) Patienten in unsere Auswertungen eingeschlossen. Durch diesen Unterschied könnten mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede die Ergebnisse einschränken. Das mittlere Alter und der Median lagen bei 12 Jahren. Auch in anderen Studien mit Kindern wurden mehr männliche als weibliche Kindern eingeschlossen, das mittlere Alter lag jedoch meist etwas niedriger [102] [101].

Bezüglich der Aussagekraft des Vergleichs der Erwachsenen vs. Kinder im Patientenkollektiv dieser Dissertation muss beachtet werden, dass 328 Erwachsene, jedoch nur 45 Kinder in die Auswertungen einbezogen wurden. Somit handelt es sich um zwei Vergleichsgruppen mit erheblich unterschiedlicher Größe, so dass ein Vergleich beider Gruppen nur in eingeschränktem Maße möglich ist.

Betrachtet man im Allgemeinen die Anzahl der Patienten in den beiden ausgewerteten Gruppen dieser Dissertation erscheint ein Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien durchaus sinnvoll (s. Tabelle 30).

Tabelle 30: Vergleich der Größe des Patientenkollektivs verschiedener Studien.

Autoren (erster und letzter Autor)	Studie	Anzahl Kinder	Anzahl Erwachsene	Publ.Jahr [Referenz]
Birnbaum, J. Vervloet, D.	Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors.	51	207	2003 [9]
Brehler, R. Luger, T.	Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections	0	1055	2000 [12]
Golden, D. B. Lichtenstein, L.M.	Insect sting allergy with negative venom skin test responses	0	307	2001 [32]
Golden,. Lichtenstein, L.M.	Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy	512	0	2004 [30]
Laurent, J. Herman, D.	Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy	0	97	1997 [51]
Valentine, M. D. Lichtenstein, L.M.	The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings	242	0	1990 [114]
Steiss, J. O. Lindemann, H.	A modified ultrarush insect venom immunotherapy protocol for children	43	0	2006 [110]

4.2. Anamnese des auslösenden Insekts und Vergleich Anamnese mit späterer Diagnosestellung

Bei den Kindern unseren Kollektivs konnte am häufigsten das die anaphyaktische Reaktion auslösende Insekt nicht identifiziert werden (44,4%), am zweithäufigsten wurde die Wespe (28,9%) als reaktionsauslösendes angegeben. Im Vergleich dazu wurde bei den Erwachsenen die Wespe am häufigsten (53,3%) als Auslöser

einer anaphylaktischen Reaktion angegeben. Jedoch konnte bei den Erwachsenen am zweithäufigsten keine Angabe zum auslösenden Insekt (30,5%) gemacht werden. Dies und die Verwechslung der Insekten ist ein häufig in der Literatur angegebenes Problem, das die Diagnose besonders bei Patienten mit zusätzlich unklaren Haut- und Bluttests sehr schwierig gestaltet [93]. Daher ist es unerlässlich eine genaue und ausführliche Anamnese zu erheben und zum Beispiel auch die Gegebenheiten und die Jahreszeit während des Stichereignisses zu erfragen [75].

Auch die Tatsache, dass bei denjenigen Patienten des Erwachsenenkollektivs die das auslösende Insekt identifizieren konnten die Anamnese der Patienten bezüglich des auslösenden Insekts mit der letzendlichen Diagnose in 96,9% bzw. 100% (bei Bienen- bzw. Wespengiftallergie) übereinstimmte, bestärkt die Wichtigkeit der Anamneseerhebung. Darüberhinaus lag die Übereinstimmung mit der letzendlich gestellten Diagnose bei den Kindern welche das auslösende Insekt identifizieren konnten sogar bei 100%. Einschränkend ist hierbei zu erwähnen, dass die Anamnese eine Rolle bei der Diagnosestellung gespielt hat.

4.3. Grad der anaphylaktischen Reaktion (nach Ring)

Bezüglich der Stärke der anaphylaktischen Reaktionen wurde sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen eine anaphylaktische Reaktion Grad 2 nach Ring sowohl insgesamt als auch bei jedem Insekt im Einzelnen am häufigsten dokumentiert. Insgesamt zeigten die Erwachsenen jedoch prozentual häufiger schwere Reaktionen (Grad 3 und 4 nach Ring) als die Kinder (19% vs. 9%). Dieselbe Beobachtung wurde auch im Rahmen anderen Studien gemacht [100, 101].

Laut einer Studie von Golden et al. soll es bei über 60% der Kinder mit anaphylaktischer Reaktion nach Insektenstich im Rahmen der Sofortreaktion lediglich zu einer alleinigen Hautmanifestation kommen, während dies bei nur 15% der Erwachsenen der Fall sein soll [29]. Daraus könnte man schließen, dass bei Kindern eine andere Pathogenese eine Rolle spielen könnte.

Zusammengefasst scheint es so, dass bei 80% der Patienten die Haut bei einer anaphylaktischen Reaktion nach Insektenstich mindestens mitbeteiligt ist [29,

101]. Eine Herz- Kreislaufbeteiligung trat in einer großen Studie bei über 60% der Erwachsenen (davon bei 50% mit Bewusstseinsverlust) auf, bei Kindern hingegen selten. Respiratorische Symptome wurden bei etwa 50% der Erwachsenen und Kinder beschrieben [55].

Auch in unserer Auswertung war die Haut bei Kindern und Erwachsenen das am häufigsten mitbetroffene Organ (Mitbeteiligung bei Kindern und Erwachsenen in je über 90%). Zusätzlich konnten unsere Auswertungen die häufigere Beteiligung das Herz-Kreislaufsystem bei Erwachsenen bestätigen (52,7% bei Erwachsenen vs. 40% bei Kindern). Auch der Anteil der Patienten mit Beteiligung der Atemwege zeigte eine Übereinstimmung mit den bisher publizierten Daten (Atemwegsbeteiligung bei 48,9% der Kinder und 52,7% der Erwachsenen).

Interessanterweise zeigten Erwachsene und Kinder prozentual häufiger schwere Reaktionen bei der Gruppe der Patienten mit Wespengiftallergie. Als Ursache könnte die unterschiedliche Giftzusammensetzung diskutiert werden und eine damit verbundene unterschiedliche Allergenfähigkeit. Auch hier muss beachtet werden, dass mehr Patienten mit Wespengiftallergie als Patienten mit Bienengiftallergie in die Auswertungen einbezogen wurden.

4.4. Ergebnisse der Hauttestungen

Verschieden Studien ergaben, dass bei Kindern Hauttests in 76 – 87% positiv (je nach Studie und Hauttest) für das auslösende Insekt sind [54, 101]. Golden et al. zeigte zum Beispiel in einer Studie mit Erwachsenen dass von 307 Patienten mit anaphylaktischer Reaktion nach Insektenstich 99 Patienten (32%) keine Reaktion in den Hauttestungen zeigte [32]. Harries et al. publizierten bereits 1984 dass der Pricktest um etwa den Faktor 1000 weniger empfindlich zu sein scheint als der Intrakutantest [37].

Auch in unseren Auswertungen zeigte sich bei der Intrakutantestung bezüglich Bienen- und Wespengift bei Kindern und Erwachsenen eine deutlich höhere Anzahl an positiv gestesteten Patienten als bei der Pricktestung. Bei der Pricktestung zeigte sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen ein größerer Anteil an Patienten negative Testergebnisse für beide Insektengifte (Kinder: 80%, Erwachsene: 64,6%) als beim Intrakutantest (Kinder: 2,2%,

Erwachsene: 3,7%). Da in dieser Studie nur Patienten mit gesicherter Insektengiftallergie ausgewertet wurden, muss es sich bei den Patienten mit negativen Testergebnissen für beide Insektengifte um falsch negative Ergebnisse handeln. Grundsätzlich muss man sich die Frage stellen inwiefern die Pricktestung daher sinnvoll ist. Insbesondere bei Kindern (in unseren Auswertungen 80% „falsch negative“ Ergebnisse) muss abgewogen werden ob man ausschließlich die Intrakutantestung zur Diagnosestellung durchführt. Im Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie [93] werden zwar beide Tests empfohlen, es wird aber bereits eine Empfehlung gegeben, falls ausschließlich Intrakutantests durchgeführt werden. Diese Empfehlung beinhaltet, dass die Konzentrationen der Intrakutantestungen in diesem Fall um den Faktor 100-1000 niedriger gewählt werden sollten [93].

Grundsätzlich ist außerdem bei den Auswertungen der Hauttestungen zu beachten, dass die Interpretation „positives/negatives“ Ergebnis bei nur schwachen Reaktionen in gewissem Rahmen auch vom Untersucher abhängig ist. Zusätzlich können sowohl die Stichtiefe- als auch die Stichtechnik zu einer Veränderung der Ergebnisse führen.

4.5. Mastzelltryptase

Insbesondere bei Patienten mit Mastozytose stellt die Insektengiftallergie und eine damit verbundene anaphylaktische Reaktion eine lebensbedrohliche Situation dar. Sowohl die SIT als auch Insektengifttestungen müssen unter stationären Bedingungen sowie weiteren Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. Prämedikation mit H1- und H2-Antihistaminika erfolgen. Daher ist es essentiell die Patienten mit möglicher Mastozytose zu ermitteln indem die Mastzelltryptase bei allen Patienten mit anaphylaktischer Reaktion nach Insektenstich bestimmt wird. Zudem haben Patienten mit erhöhter basaler Serumtryptase (sowohl mit [56] oder ohne [36] gesicherte Mastozytose) ein besonders hohes Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen. Laut Przybilla [74] sollten Kinder mit erhöhter Serumtryptase und systemischer Soforttypreaktion auf einen Insektenstich sogar auch dann eine SIT erhalten werden wenn sie als Stichreaktion eine alleinige systemische Hautreaktion zeigten. Für Patienten mit Mastozytose wird eine sehr lange oder

auch lebenslange Immuntherapie [89] mit einer Erhaltungsdosis von 200 µg/l Insektengift oder auch mehr empfohlen [90].

Bei der Auswertung der Kinder unseren Patientenkollektivs (6-16 Jahre) lag der Mittelwert der Mastzelltryptase bei 4,92 µg/ml, das geometrische Mittel bei 4,4 µg/l. Die Standardabweichung betrug 2,4 µg/l, die 95. Perzentile lag bei 9,33 µg/l. Bei einem Kind (2,2%) lag die basale Serumtryptase über 11,4 µg/l

Bei den Erwachsenen lag der Mittelwert bei 6,22 µg/l, das geometrische Mittel bei 4,84 µg/l, die Standardabweichung betrug 7,26 µg/l und die 95. Perzentile lag bei 14,9 µg/l. 25 der Erwachsenen (7,6%) zeigten eine erhöhte basale Tryptasekonzentration im Serum (Serumtryptase > 11,4 µg/l).

Die Firma Phadia gibt für die Ergebnisse im ImmunoCAP Tryptase für gesunde Patienten ab 4 Jahren einen Norm-Wert von 3,8 µg/l für das geometrisches Mittel an und für die 95. obere Perzentile einen Wert von 11,4 µg/l. Das geometrische Mittel unserer Patienten lag somit sowohl bei den Kindern wie auch bei den Erwachsenen über dem von Phadia angegebenen Wert. Die 95. Perzentile lag bei den Kindern niedriger, bei den Erwachsenen höher als die Referenzangaben der Firma Phadia.

Die höheren Mittel-Werte in unserem Patientenkollektiv sind zum einen dadurch erklärbar, dass die Patienten zumeist nach Stichereignis untersucht wurden und die Serumtryptase-Spiegel nach schwerer allergischer Reaktion kurzfristig ansteigen können [13]. Zum anderen stammen die Grenzwerte der Firma Phadia aus einer Studie mit *gesunden* Patienten. In unserem Patientenkollektiv zeigten 25 der Erwachsenen (7,6%) und ein Kind (2,2%) eine erhöhte basale Tryptasekonzentration im Serum (Serumtryptase > 11,4 µg/l). Somit ist es verständlich, dass die Mittel-Werte unseren Kollektivs über den „Normwerten“ liegen. Bezüglich der Aussage, dass Patienten mit erhöhter basale Serumtryptase zu schwereren anaphylaktischen Reaktionen neigen ist hier anzumerken, dass das Kind mit erhöhter Serumtryptase eine Reaktion nach Ring Grad 3 nach einem Wespenstich zeigte, wobei unter allen Kindern bei nur 4 Kindern eine anaphylaktische Reaktion Grad 3 dokumentiert wurde. Somit macht das eine Kind 25% der Kinder mit Reaktion Grad 3 nach Ring aus. Bei den 25 Erwachsenen mit erhöhter basaler Serumtrypase (11,4 µg/l) wurde bei 3 Patienten (12,0%) eine

Reaktion Grad 1 nach Ring infolge eines Insektenstichs dokumentiert, bei 9 Patienten (36,0%) ein Reaktion Grad 2, bei 12 Patienten eine Reaktion Grad 3 (48,0%) und bei einem Patient (4,0%) eine Reaktion Grad 4 nach Ring infolge eines Insektenstichs. Somit zeigt sich auch hier eine Tendenz zu schwereren anaphylaktischen Reaktionen. Vergleicht man insbesondere die Verteilung der Stärkegrade der anaphylaktischen Reaktionen nach Insektenstich der Patienten mit und ohne erhöhte Serumtryptase zeigt sich die in der Literatur beschriebene Tendenz zu schwereren anaphylaktischen Reaktionen. Interessant wäre hier gewesen diejenigen Patienten mit gesicherter systemischer oder kutaner Mastozytose zu untersuchen.

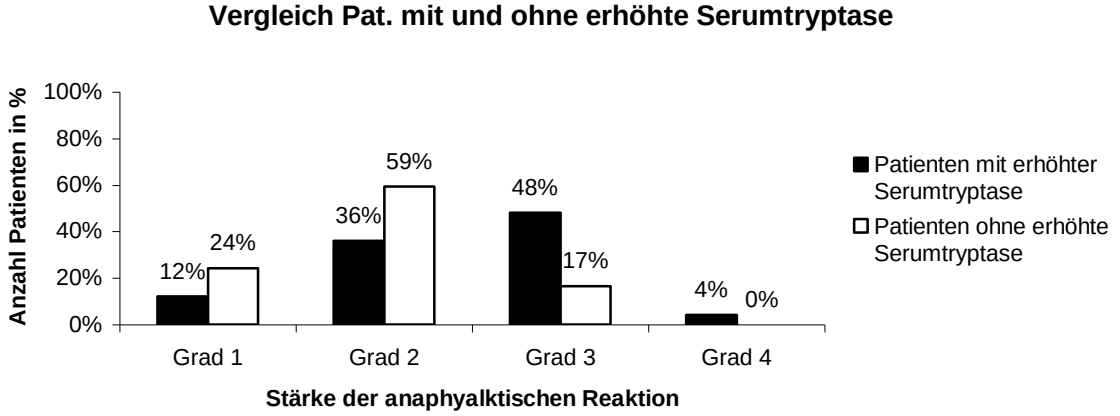

Abbildung 50: Darstellung der Stärkegrade der anaphylaktischen Reaktion nach Insektenstich. Separat für die Patienten mit erhöhter basaler Serumtryptase (schwarz) und für die Patienten mit normal hoher basaler Serumtryptase (weiß).

4.6. Gesamt IgE

Die Bestimmung des Gesamt-IgE dient üblicherweise zum Atopie-Screening, ist jedoch nicht atopiespezifisch (Erhöhung auch bei Immundefekten, Parasitosen etc.). Grundsätzlich sind erhöhte Werte jedoch als Zeichen einer allergischen Disposition bzw. Atopie zu werten. Die Höhe des Gesamt-IgE ist alterabhängig und steigt beim Nichtallergiker von <0,5 kU/l im Säuglingsalter bis zum frühen Schulkindalter mit Maximalwerten bis ca. 330 kU/l an und fällt dann wieder ab. Im Erwachsenenalter werden bei Gesunden Werte <100 kU/l erwartet [73].

Mehr als die Hälfte der Erwachsenen (60,1%) unseren Kollektivs zeigte Werte zwischen 0 und 99 kU/l mit einem Median bei 75,60 kU/l und einer

Standardabweichung von 363,8kU/l. Bei den Kindern lag der Median höher (170,0 kU/l) mit einer Standardabweichung von 292,4kU/l. Ein Grund dafür, dass bei Kindern und Erwachsenen ein Großteil der Patienten Normwerte zeigte könnte sein, dass bei Insektengiftallergie sehr häufig normale Gesamt IgE-Werte auftreten [73]. Die im Median etwas höheren Werte bei den Kindern könnten hingegen zum einen altersbedingt sein, zum anderen aber auch auf eine atopische Veranlagung der Kinder unseren Kollektivs hinweisen. Um diese Annahme zu erhärten müsste jedoch eine gezielte Anamnese nach den Erkrankungen des atopischen Formenkreises (Rhinokonjunktivitis allergica, allergisches Asthma bronchiale, atopisches Ekzem [65]) gemacht werden, sowie weitere Tests bezüglich verschiedener, vor allem inhalativer Allergene durchgeführt werden. Ob und inwiefern eine atopische Veranlagung eine Rolle bei Patienten mit Insektengiftallergie spielt ist umstritten. Birnbaum et al. sahen nach einer Studie in der atopischen Disposition keinen Risikofaktor für eine Insektengiftallergie [96], wohingegen Schäfer et al. [8] aufgrund einer Feldstudie Hinweise für Zusammenhang zwischen Sensibilisierung für Insektengifte und Atopie sahen.

Grundsätzlich ist die Bestimmung des Gesamt-IgE essentiell da die Reaktivität in Haut- als auch in Bluttests bei Patienten mit Atopie verstärkt sein soll [76]. Somit ist es sinnvoll die Haut- und Bluttestergebnisse mit dem Wissen des Gesamt-IgE-Werts zu interpretieren.

4.7. Spezifische IgE-Antikörper

Spezifische IgE-Antikörper bei Patienten mit Bienengiftallergie wurden in Anhängigkeit der jeweiligen Studien bei 70-100% der Patienten gefunden, bei Patienten mit Wespengiftallergie bei 56-87,5% der Patienten [77]. In der hier vorliegenden Auswertung zeigten jedoch bei den Kindern sowohl alle Wespengiftallergiker (100%) als auch alle Bienengiftallergiker (100%) spezifische Antikörper gegen das krankheitsauslösende Insekt. Auch bei den Erwachsenen zeigten nahezu alle Patienten mit Wespengiftallergie spezifische Antikörper gegen das krankheitsauslösende Insekt (95,3%) ebenso wie die Patienten mit Bienengiftallergie (94,9%). Jedoch zeigte jeweils etwa die Hälfte der Patienten (bei Bienengiftallergie häufiger als bei Wespengiftallergie/ bei Kindern häufiger als

bei Erwachsenen) zusätzlich zum krankheitsauslösenden Insekt spezifische Antikörper gegen das nicht krankheitsauslösende Insekt. Folglich zeigten bei den Kindern nur 33,3% der Bienengiftallergiker und 48,3% der Wespengiftallergiker ausschließlich spezifische Antikörper gegen das krankheitsauslösende Insekt (bei den Erwachsenen 41,5% der Bienengiftallergiker und 55,9% der Wespengiftallergiker).

Eine mögliche Erklärung für den hohen Anteil an „falsch positiven“ Reaktionen ist, dass bei einem Teil der Patienten zwar gegen das nicht krankheitsauslösende Insekt eine Sensibilisierung vorliegt, diese jedoch klinisch ohne Relevanz ist [73]. „Falsch Positiv“ bedeutet hier also, dass eine Typ-I-Sensibilisierung vorlag, jedoch keine Typ-I-Allergie. Ein weiterer Grund könnten Kreuzreaktionen zwischen Hyaluronidasen und/oder Kohlenhydratepitopen (CCDs) von Bienen- und Wespengift sein [40]. Die Spezifität könnte sich dabei im letzteren Fall durch Einsatz eines CCD-haltigen Allergens und reziproke Inhibitionstets erhöhen [46].

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass für unsere Auswertungen der CAP bereits ab Klasse 1 für das jeweilige Insekt als positiv gewertet wurde. Man müsste dahingehend untersuchen, inwiefern sich die Ergebnisse bezüglich der „falsch positiven“ Wertungen verändern, wenn man den CAP ab Klasse 2 oder 3 positiv bewertet. In unserem Patientenkollektiv zeigten jedoch sowohl die Kinder als auch die Erwachsenen im CAP Wespe vorwiegend Werte der Klassen 2 und 3. Der ImmunoCAP Biene war bei Kindern wie auch Erwachsenen bei einer auffallend hohen Anzahl der Patienten negativ (Klasse 0). Dies ist in erster Linie durch die geringere Anzahl der Bienengiftallergiker in unserem Kollektiv zu erklären.

4.8. Ergebnisse im CAST-ELISA

Bei den hier untersuchten Patienten (68 Erwachsene, 8 Kinder) ergab der CAST-ELISA für Bienengiftallergie eine Sensitivität von 62,5% (Spezifität: 71,5%) bei den Erwachsenen und 0% bei den Kindern (Spezifität: 80%). Bei Wespengiftallergie ergab sich bei den Erwachsenen eine Sensitivität von 76,9% (Spezifität: 24,1%), bei den Kindern 100% (Spezifität: 83,3%).

Bei unserem Kollektiv scheint bei Erwachsenen (und Kindern) die Sensitivität des CAST-ELISA für Wespengiftallergie höher zu sein als für Bienengift. Andere Studien hingegen konnten insgesamt eine etwas höhere Sensitivität von 73-100% (Spezifität: 67-93%) bei Bienengiftallergie und eine geringere Sensitivität von 68-96% (Spezifität: 63-100%) bei Wespengiftallergie zeigen [16, 43, 57, 98]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch unser Patientenkollektiv bedingt sein, da deutlich mehr Wespengiftallergiker als Bienengiftallergiker in die Auswertungen eingeschlossen wurden. Zudem kann, aufgrund des sehr kleinen Auswertungskollektivs, bei den Kindern (n=8), höchstens eine Tendenz, aber keine allgemein gültige Aussage über die Qualität des CAST-ELISA gemacht werden.

Obwohl alle ausgewerteten Patienten für mindestens ein Insekt positive Werte hätten zeigen müssen, konnte bei 17,6% der Erwachsenen für kein Insekt ein positives Ergebnis nachgewiesen werden (und bei 50% der Kinder). Bei diesen Patienten könnte es sich um so genannte Non-Responder handeln, die trotz vorhandenem zellulärem IgE nicht in der Lage sind, nach IgE-vermittelter Stimulation Mediatoren freizusetzen (5-15% der Zellspender) [80].

Zusammenfassend war festzustellen, dass der CAST-ELISA zwar beim Großteil der Patienten für das krankheitsauslösende Insekt ein positives Ergebnis zeigte, jedoch war die Anzahl der „falsch positiven“ Ergebnisse zum Teil erheblich und somit die Testgüte des CAST-ELISA deutlich eingeschränkt. Dabei ist allerdings zu bemerken, dass im Jahr 2007 aufgrund einer laufenden Studie von Scherer et al. [97] sowohl der cut-off erhöht als auch die Allergenkonzentration zur Stimulation verringert wurde, um Sensitivität und Spezifität zu verbessern. Unsere Ergebnisse konnten zwar rückwirkend an den neuen cut-off angepasst werden, die Stimulationskonzentration konnte jedoch nicht rückwirkend verändert werden. Theoretisch könnte man daraus schließen, dass es beim Großteil unseren Patientenguts (bis Mitte 2007) zu einer höheren Anzahl an „falsch positiven“ Ergebnissen gekommen war, als ab Juli 2007 mit zusätzlich verminderter Stimulationskonzentration. Um dies zu bestätigen müsste man eine erneute Auswertung mit einem Kollektiv ab Juli 2007 vornehmen.

4.9. Giftkomponenten im AlaBLOT

Grundsätzlich ist vorweg zu den Bestimmungen der Einzelgiftkomponenten im AlaBLOT zu sagen, dass eine Differenzierung der Antikörpersignale nicht immer einfach durchzuführen war. Besonders Mellitin, das im Bienengift enthaltene Antikörpersignal, war aufgrund seines niedrigen Molekulargewichts schwer von der Startlinie abzugrenzen. Die Auswertungen waren somit zu einem Teil von der Betrachtung des Untersuchers abhängig und nur reduziert objektiv.

Bezüglich der Einzelgifte zeigte sich im Wespengift bei den Kindern am häufigsten eine positive Reaktion für Antigen 5, bei den Erwachsenen für die Hyaluronidase. Die Hyaluronidase des Wespengifts ist ein Glykoprotein mit 47% Sequenzhomologie zur Hyaluronidase im Bienengift. Eine Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass es sich bei der Hyaluronidase nur um ein Minorantigen handelt und sich bei 50% der Wespengift-Hyaluronidase-positiven Patienten eine spezifische Kreuzreaktivität nachweisen lässt [41]. Dies würde den hohen Anteil an Erwachsenen (28,2%) mit gleichzeitig positiven Antikörpersignalen für Bienen- und Wespengift erklären.

Beim Bienengift zeigte sich sowohl bei den Erwachsenen wie auch bei den Kindern am häufigsten eine positive Reaktion für die Phospholipase A2. Dies war zu erwarten, da die Phopholipase A2 das wichtigste Einzelallergen im Bienengift ist [73], während nur ca. 3% der Bienengiftallergiker gegen Mellitin sensibilisiert sind [84]. Mellitin war bei 10,3% der ausgewerteten Kinder nachzuweisen, jedoch bei keinem der erwachsenen Patienten (0%). Aufgrund der geringen Größe der Gruppe der Patienten bei welchen ein AlaBLOT durchgeführt wurde ist daraus jedoch keine allgemeingültige Aussage zu treffen.

4.10. Vergleich der Ergebnisse im CAP mit den Ergebnissen im CAST-ELISA und im AlaBLOT

Nur einem kleinen Teil der Patienten zeigte sich in allen drei Untersuchungen ein positives Ergebnis für das krankheitsauslösende Insekt. Ein Grund dafür ist, dass bei nur einem kleinen Teil der Patenten auch alle 3 Untersuchungen durchgeführt wurden.

Weder bei den Kindern noch bei den Erwachsenen waren der CAST-ELISA *und* der AlaBLOT für das auslösende Insekt positiv wenn der entsprechende ImmunoCAP negativ war. Dies zeigt eine hohe Spezifität des CAP bezüglich des krankheitsauslösenden Insekts.

Bei den Erwachsenen konnte bei einem kleinen Teil (0,4%) mit Wespengiftallergie und negativem CAP und CAST-ELISA im AlaBLOT ein positives Ergebnis für Wespengift gezeigt werden, ebenso konnte bei 1,2% der Erwachsenen mit Wespengiftallergie und negativem CAP und AlaBLOT im CAST-ELISA ein positives Ergebnis für das krankheitsauslösende Insekt nachgewiesen werden. Analog dazu konnten andere Autoren bei Patienten mit fehlendem Nachweis für spezifische IgE-Antikörper und negativem Hauttest im CAST-ELISA eine positive Reaktion nachweisen [16, 43]. Bei Kindern konnte in unseren Auswertungen ein derartiges Ergebnis nicht gezeigt werden.

Insgesamt zeigte der AlaBLOT bei Kindern und Erwachsenen eine höhere Übereinstimmung mit den Ergebnissen im CAP als der CAST-ELISA. Dabei ist zu beachten, dass der CAST-ELISA vor allem bei Kindern (17,8%) aber auch bei Erwachsenen (20,7%) weniger häufig durchgeführt wurde als der AlaBLOT (Kinder: 64,4%, Erwachsene: 23,2%).

4.11. Diagnosestellung

Bei unserem Patientenkollektiv (Erwachsene und Kinder zusammen) wurde deutlich häufiger die Diagnose Wespengiftallergie als die Diagnose Bienengiftallergie gestellt (Erwachsene: 88,1% Wespengiftallergie vs. 22,6% Bienengiftallergie; Kinder: 73,3% Wespengiftallergie vs. 35,6% Bienengiftallergie). Auch in der Literatur wird beschrieben, dass bei Erwachsenen wie auch bei Kindern eine Wespengiftallergie häufiger vorkommt als die Bienengiftallergie [29, 101]. Möglicherweise ist die wichtigste Ursache hierfür das aggressivere Stechverhalten der Wespen und die damit häufigeren Stiche durch Wespen.

Bei Kindern scheint jedoch laut einiger Autoren, wie zum Beispiel Schuberth et al. [101], die Bienengiftallergie prozentual häufiger aufzutreten als bei Erwachsenen. Unsere Daten konnten letztere Beobachtung bestätigen (s.o.).

Bezüglich der Geschlechtsverteilung geben einige Autoren an, dass bei Erwachsenen wie auch bei Kindern eine Insektengiftallergie häufiger beim männlichen Geschlecht als beim weiblichen Geschlecht auftritt [55, 64, 101]. Als Ursache dafür werden zum Beispiel berufliches Umfeld (Männer häufiger Imker als Frauen) oder die Freizeitgestaltung angegeben. Passend dazu zeigte sich in der Gruppe der ausgewerteten Kinder ein deutlich größerer Anteil an männlichen Kindern. Unter den Erwachsenen wurde jedoch eine SIT häufiger bei Frauen als Männern eingeleitet. Da in unserem Kollektiv aber nur diejenigen Patienten eingeschlossen wurden, bei welchen auch eine Hyposensibilisierung eingeleitet wurde, ist es nur bedingt möglich, auf die Geschlechtsverteilung bei Insektengiftallergie im Allgemeinen zu schließen, da nicht bei allen Patienten, die sich in unserer Klinik mit Insektengiftallergie vorstellt haben auch eine Hyposensibilisierung durchgeführt wurde.

4.12. Spezifische Immuntherapie und Nebenwirkungen der spezifischen Immuntherapie

Die Literatur zu den systemischen Nebenwirkungen zeigt eine sehr große Spannbreite. Sturm et al. fassten 2003 26 Studien zur Verträglichkeit der SIT von 1978 bis 2001 zusammen, dabei wurden Häufigkeiten von systemischen Nebenwirkungen bei 0-67,3% der Patienten erfasst [112]. Durchschnittlich kam es bei 11,2% der konventionellen Protokolle, in 25,6% bei Rush-Protokollen und in 11,3% bei U-Rush-Protokollen zu systemischen Nebenwirkungen. Aktuellere Studien zu U-Rush-Protokollen zeigten systemische Nebenwirkungen bei den Behandelten mit einer Häufigkeit zwischen 7% und 13% [9, 99].

Insgesamt traten in unserer Untersuchungsgruppe systemische anaphylaktische Reaktionen während der Einleitung der Hyposensibilisierung bei 4,3% der Kinder und bei 5,0% der Erwachsenen auf. Bei keinem Patient kam es zum Vollbild eines allergischen Schocks. Somit zeigten Erwachsene und Kinder ähnlich häufig systemische Nebenwirkungen.

Zu den anaphylaktischen Reaktionen bei Kindern unter Einleitung einer SIT gibt es nur wenige Daten. Steiss et al. führten beispielsweise bei 38 Kindern (4-18 Jahre) eine Ultrarush-Hyposensibilisierung durch, wobei 25,6% der Kinder mit verstärkter

Lokalreaktion (Erythem > 5 cm) und keiner der Patienten systemisch reagierte [110]. Eine Studie von Birnbaum et al. zur Ultrarush-Hyposensibilisierung mit Kindern (n= 51; Alter: 9,2 +/- 3,41 Jahre) und Erwachsenen (n= 207; Alter 40,62 +/- 14,00 Jahre) zeigte ähnlich wie in unserer Auswertungsgruppe keinen signifikanten Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern in Bezug auf systemische Sofortreaktionen (11,2% der Erwachsenen vs. 10,8% der Kinder). Auch zeigten bei den von uns ausgewerteten Daten sowohl Kinder wie auch Erwachsene ausschließlich milde anaphylaktische Reaktionen Grad 1 und 2 (nach Ring).

Bezüglich der Reaktionen unter U-Rush vs. Reaktionen unter konventioneller Schnelleinleitung zeigten sich bei unseren Patienten häufiger anaphylaktische Reaktionen unter dem U-Rush-Protokoll (Kinder 100% unter U-Rush, Erwachsene 94,1% unter U-Rush). Da eine konventionelle Einleitung jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten, nämlich bei 4,1% der Kinder und 8,9% der Erwachsenen erfolgte erscheint ein Vergleich der beiden Einleitungsprotokolle nicht aussagekräftig. Insbesondere da lediglich bei 2 Kindern unter 45 Kindern (4,4%) die eine Einleitung mittels U-Rush-Protokoll erhielten eine systemische Reaktionen protokolliert wurde.

Systemische anaphylaktische Reaktionen wurden in verschiedenen Studien bisher häufiger bei Bienen- als bei Wespengifthyposensibilisierungen beobachtet [9, 60, 94]. Rueff et al. empfahlen sowohl 2005 [87] als auch 2008 [91] eine Ultra-Rush-Hyposensibilisierung lediglich bei Wespengiftallergie durchzuführen, eine SIT bei Bienengiftallergie mittels U-Rush sei hinsichtlich systemischer Nebenwirkungen nicht günstig. Insbesondere verweisen Rueff et al. auf ihre eigene Arbeit aus dem Jahr 2001 [12, 88] sowie auf eine Arbeit von Brehler et al. aus dem Jahr 2000 [12]. Bei beiden Arbeiten traten systemische Nebenwirkungen während der Ultra-Rush-Einleitung bei Patienten die mit Bienengift behandelt wurden häufiger auf als bei Patienten die mit Wespengift behandelt wurden.

Bei den Patienten unserer Auswertung kam es bei den Erwachsenen (unabhängig vom Einleitungsprotokoll) häufiger zu einer systemisch anaphylaktischen Nebenwirkung während der Einleitung mit Wespengift (5,6%) als während der Einleitung mit Bienengift (1,9%). Dabei muss jedoch beachtetet werden, dass unter den 337 Einleitungen 285 (84,6%) mit Wespengift und 52 (15,5%)

Einleitungen mit Bienengift durchgeführt wurden und somit ein ungleiches Verhältnis besteht.

Tabelle 31: Übersicht der anaphylaktischen Reaktionen unter Einleitung der SIT bei den Erwachsenen. SIT= spezifische Immuntherapie. U-Rush= Ultra-Rush.

Art der Einleitung	Anzahl der Patienten mit systemischer Reaktion	Anzahl der Patienten ohne Reaktion	Patienten Gesamt
Bienengift alle Einleitungen	1 (1,92%)	51 (98,08%)	52
Wespengift alle Einleitungen	16 (5,61%)	269 (94,39%)	285
Bienengift U-Rush	1 (2,33%)	42 (97,67%)	43
Bienengift „konventionell“	0 (0%)	9 (100%)	9
Wespengift U-Rush	15 (5,68%)	249 (94,32%)	264
Wespengift „konventionell“	1 (4,76%)	20 (95,24%)	21

Hinsichtlich der U-Rush Protokolle reagierte bei den Erwachsenen 1 Patient von 43 (2,3%) während der U-Rush-Einleitung mit Bienengift und 15 Patienten von 264 Patienten (5,7%) während der Einleitung mit Wespengift. Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und Ergebnissen anderer Studien ist auch hier das Überwiegen der Einleitungen mit Wespengift (264 Patienten U-Rush-Protokoll mit Wespengift vs. 43 Patienten U-Rush Bienengift).

Bei den Kindern wurde analog zur Literatur eine anaphylaktische Reaktion häufiger während der Einleitung mit Bienengift (1 Kind von 14/ 7,1%) als während der Einleitung mit Wespengift (1 Kind von 33/ 3,0%) beobachtet.

Zu beachten ist hier dass eine Einleitung der SIT mit Bienengift bei Kindern prozentual häufiger durchgeführt wurde als bei den Erwachsenen (Kinder 26,7% vs. Erwachsene 13,1%) was die Unterschiede bei den Erwachsenen und Kindern erklären könnte.

Tabelle 32: Übersicht der anaphylaktischen Reaktionen unter Einleitung der SIT bei den Kindern. SIT= spezifische Immuntherapie. U-Rush= Ultra-Rush.

Art der Einleitung	Anzahl der Patienten mit systemischer Reaktion	Anzahl der Patienten ohne Reaktion	Patienten Gesamt
Bienengift alle Einleitungen	1 (7,14%)	13 (92,86%)	14
Wespengift alle Einleitungen	1 (3,13%)	32 (96,97%)	33
Bienengift U-Rush	1 (7,14%)	13 (92,86%)	14
Bienengift „konventionell“	-	-	0
Wespengift U-Rush	1 (3,33%)	30 (96,77%)	31
Wespengift „konventionell“	0 (0,0%)	2 (100,00%)	2

Zusammenfassend lässt sich aus den Beobachtungen schließen, dass sowohl bei den Erwachsenen wie auch bei den Kindern eine systemische anaphylaktische Reaktion während der Einleitung der SIT selten war (Kinder: 4,3%, Erwachsene 5,0%) und darüber hinaus die Reaktionen eher mild (Kinder alle Grad 1 (100%), Erwachsene 94,1% Grad 1 und 5,9% Grad 2) verliefen. Die Empfehlung von Rueff et al. eine U-Rush-Einleitung nur mit Wespengift nicht aber mit Bienengift durchzuführen kann anhand unserer Daten nicht unterstützt werden.

5. Zusammenfassung

Bei anaphylaktischen Reaktionen nach Insektenstichen kommt es in Deutschland zu etwa 20 Todesfällen pro Jahr. Somit kann der Nachweis einer Insektengiftallergie und die hochwirksame spezifische Immuntherapie (SIT) von lebensrettender Bedeutung sein.

Ziel der Arbeit war es Patienten mit Insektengiftallergie bei denen in der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm in den Jahren 2004-2007 eine spezifischen Immuntherapie eingeleitet wurde hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Anamnese des auslösenden Insekts und Grad der allergischen Reaktion zu analysieren. Es wurden die Ergebnisse der Hauttestungen und der in-vitro-Diagnostik ausgewertet. Insbesondere wurden dabei Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen analysiert und die Verträglichkeit der SIT bewertet. Es wurden 45 (6-16 Jahre) Kinder und 328 Erwachsene (17-73 Jahre) eingeschlossen.

Die Auswertung ergab, dass nur in Zusammenschau aus Anamnese, den verschiedenen Hauttestungen und der Labordiagnostik die Diagnose bezüglich Bienen- oder Wesengiftallergie korrekt gestellt werden konnte. Insbesondere in der serologischen Diagnostik bereiteten kreuzreaktive Kohlenhydratseitenketten Probleme. Durch Anwendung erweiterter in vitro Testverfahren wie Westernblot (AlaBLOT) oder den CAST-ELISA konnte in Einzelfällen das auslösende Insekt eingegrenzt werden.

Unterschiede bei Erwachsenen und Kindern zeigten sich in mehreren Bereichen. Zum einer bei der Identifikationen des auslösenden Insekts: Kinder konnten deutlich seltener als Erwachsene das auslösende Insekt identifizieren (Kinder: nicht identifiziertes Insekt in 44,4%, Erwachsene in 30,5%). Bei Kindern wurde häufiger als bei Erwachsenen die Diagnose Bienengiftallergie gestellt (Kinder: 16 Patienten/ 35,6% Diagnose Bienengiftallergie, Erwachsene: 39 Patienten/ 11,9%). Darüber hinaus tendierten Kinder zu leichteren Reaktionen nach Insektenstichen. Erwachsene zeigten verhältnismäßig häufiger schwere Reaktionen (Grad 3 und 4 Ring) als Kinder: 19,2% der Erwachsenen vs. 8,9% der Kinder.

Die spezifische Immuntherapie stellt (bei ausreichender Abwägung der Kontraindikationen/Risikofaktoren), insbesondere auch bei Kindern, eine sichere

und vor allem nebenwirkungsarme Therapie dar: Allergische Reaktionen in unter Einleitung der SIT (alle Protokolle) zeigten sich lediglich bei 4,3% der Kinder und 5,0% der Erwachsenen. In keinem Fall kam es zum Vollbild des allergischen Schocks. Insbesondere auch die Hyposensibilisierung nach dem Ultra-Rush Protokoll ist bei Kindern sicher durchzuführen (Anaphylaktische Reaktion bei 2 Kindern (4,3%) und 16 Erwachsenen (4,9%) mit maximaler Reaktion Grad 2 nach Ring.

Bei der Gegenüberstellung von Erwachsenen und Kindern bezüglich der verschiedenen Testsysteme zeigten sich Unterschiede in der Testung mittels AlaBLOT. Sensibilisierungen gegen das Mellitin im Bienengift konnte bei den Erwachsenen nicht nachgewiesen werden, bei den Kindern in 10,3% (3 Kinder). Zudem zeigte sich bei den Kindern häufiger eine Sensibilisierung gegen das Antigen 5 des Wespengiftes, während bei den Erwachsenen am häufigsten Antikörper gegen die Hyaluronidase nachgewiesen werden konnten. Einschränkend bei der Aussagekraft dieser Gegenüberstellung war jedoch die unterschiedliche Gruppengröße. Auch die Literaturrecherche zeigte die bisher ungenügende Betrachtung der Kinder als eigenständige Gruppe, so dass hier noch weiterer Forschungsbedarf besteht.

Zusammenfassend gibt es aktuell trotz Etablierung neuerer serologischer Methoden keinen Test durch den alleine eine Insektengiftallergie diagnostiziert werden kann, insbesondere wenn das auslösende Insekt nicht erkannt wurde. Vorstellbar für die Zukunft wäre zur Verbesserung der Diagnostik bei nicht erkanntem Insekt eine IgE (Immungloblulin E) – Diagnostik mit rekombinanten Allergenen die frei von kreuzreaktiven Kohlenhydratseitenketten sind.

6. Literaturverzeichnis

1. Akdis, C. A., T. Blesken, M. Akdis, B. Wuthrich,K. Blaser, *Role of interleukin 10 in specific immunotherapy.* J Clin Invest, 102: 98-106.(1998)
2. Akdis, C. A., T. Blesken, D. Wymann, M. Akdis,K. Blaser, *Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants.* Eur J Immunol, 28: 914-925.(1998)
3. Alk Scherax Hamburg, Informationsbroschüre,*ALK SQ Insektengiftpräparate* Wedel, 2008
4. Altmeyer, P. *Enzyklopädie der Dermatologie,Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin*. 25.10.2009 cited 2009 25.10.2009; Available from: http://132.187.10.79/.(2008)
5. Barnard, J. H., *Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States.* J Allergy Clin Immunol, 52: 259-264.(1973)
6. Bellinghausen, I., J-P. Allam, T. Bieber, N. Nivak,J. Saloga, *Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie.* Allergo Journal, 16: 566-569.(2007)
7. Bellinghausen, I., G. Metz, A. H. Enk, S. Christmann, J. Knop,J. Saloga, *Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects.* Eur J Immunol, 27: 1131-1139.(1997)
8. Birnbaum, J., D. Vervloet,D. Charpin, *Atopy and systemic reactions to hymenoptera stings.* Allergy Proc, 15: 49-52.(1994)
9. Birnbaum, J., M. Ramadour, A. Magnan,D. Vervloet, *Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors.* Clin Exp Allergy, 33: 58-64.(2003)
10. Borelli, S., M. D. Anliker, C. Bucher,B. Wüthrich, *CAST-ELISA in der Verlaufskontrolle der spezifischen Immuntherapie mit Hymenopterengiften: Endauswertung einer prospektiven Studie über drei Jahre.* Allergo Journal, 12: 69-70.(2003)
11. Bousquet, J., P. Braquemond, J. Feinberg, B. Guerin, H. Maasch,F. B. Michel, *Specific IgE response before and after rush immunotherapy with a standardized allergen or allergoid in grass pollen allergy.* Ann Allergy, 56: 456-459.(1986)
12. Brehler, R., H. Wolf, B. Kutting, J. Schnitker,T. Luger, *Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections.* J Allergy Clin Immunol, 105: 1231-1235.(2000)
13. Brockow, K.,J. Ring, *Mastozytose - Ursache anphylaktoider Reaktionen.* Allergo Journal, 143-152.(2006)
14. Bühlmann, Laboratories. *CAST 2000*. 2007 cited 2009 25.10.2009; Available from: http://www.buhlmannlabs.ch/core/allergy/cast-2000/.(2007)
15. Bühlmann Laboratories, Informationsbroschüre *CAST-2000-ELISA Cellular Antigen Stimulation Test*, 6-9,Schönenbuch, Switzerland, 2006
16. Cahen, Y. D., F. E. Maly,B. Wuthrich, *Cellular Antigen Stimulation Test (CAST) - Verwendbarkeit in der Diagnostik von Insektengiftallergien.* Schweiz Med Wochenschr, 127: 5-11.(1997)
17. Day, J. H., D. L. Buckeridge,A. C. Welsh, *Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in sting-threatened individuals.* J Allergy Clin Immunol, 93: 691-705.(1994)
18. De Weck, A. L.,M. L. Sanz, *Cellular allergen stimulation test (CAST) 2003, a review.* J Investig Allergol Clin Immunol, 14: 253-273.(2004)

19. De Weck, A. L., B.M. Stadler, A. Urwyler, H.U. Wehen,R.P. Bühlmann, *Cellular antigen stimulation test (CAST). A new dimension in allergy diagnosis.* ACI (American Concrete Insitute) News, 9-14.(1993)
20. DPC (Diagnostic Products Corp) Biermann GmbH, Informationsbroschüre,2008,*Allergiediagnostik AlaBLOT*,Bad Naunheim
21. DPC (Diagnostic Products Corp) Biermann GmbH, Informationsbroschüre,*AlaBLOT Specific IgG*, 7, 9,Bad Nauheim, 2005
22. Edwards, R., *Social Wasps, their biology and control*. 151-155. East Grinstead: Rentokil Limited. (1980)
23. Firma Bühlmann, Schönenbuch/Allschwil,*CAST-2000-ELISA Cellular Antigen Stimulation Test*, 6-7,Schönenbuch/Allschwil 2006
24. Fischer, P. ,R. Külzer, *Zur Prävalenz der Insektengiftallergie in Deutschland.* Allergo Journal, 2: 53-56.(1993)
25. Furukawa, K., R. Tengler, A. L. De Weck,F. E. Maly, *Simplified sulfidoleukotriene ELISA using LTD4-conjugated phosphatase for the study of allergen-induced leukotriene generation by isolated mononuclear cells and diluted whole blood.* J Investig Allergol Clin Immunol, 4: 110-115.(1994)
26. Gleich, G. J., E. M. Zimmermann, L. L. Henderson,J. W. Yunginger, *Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study.* J Allergy Clin Immunol, 70: 261-271.(1982)
27. Goldberg, A.,R. Confino-Cohen, *Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis.* J Allergy Clin Immunol, 100: 182-184.(1997)
28. Golden, D. B., A. Kagey-Sobotka, M. D. Valentine,L. M. Lichtenstein, *Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol, 67: 370-374.(1981)
29. Golden, D. B., *Insect allergy in children.* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 6: 289-293.(2006)
30. Golden, D. B., A. Kagey-Sobotka, P. S. Norman, R. G. Hamilton,L. M. Lichtenstein, *Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy.* N Engl J Med, 351: 668-674.(2004)
31. Golden, D. B., *Insect sting anaphylaxis.* Immunol Allergy Clin North Am, 27: 261-272.(2007)
32. Golden, D. B., A. Kagey-Sobotka, P. S. Norman, R. G. Hamilton,L. M. Lichtenstein, *Insect sting allergy with negative venom skin test responses.* J Allergy Clin Immunol, 107: 897-901.(2001)
33. Golden, D. B., D. G. Marsh, A. Kagey-Sobotka, L. Freidhoff, M. Szklo, M. D. Valentine,L. M. Lichtenstein, *Epidemiology of insect venom sensitivity.* Journal of the American Medical Association, 262: 240-244.(1989)
34. Green, A. W., R. E. Reisman,C. E. Arbesman, *Clinical and immunologic studies of patients with large local reactions following insect stings.* J Allergy Clin Immunol, 66: 186-189.(1980)
35. Grouven, U., R. Bender, A. Zigler,S. Lange, *Der Kappa-Koeffizient.* Dtsch Med Wochenschr, e65-e68.(2007)
36. Haeberli, G., M. Bronnimann, T. Hunziker,U. Muller, *Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy.* Clin Exp Allergy, 33: 1216-1220.(2003)

37. Harries, M. G., D. M. Kemeny, L. J. Youlten, M. M. Mills,M. H. Lessof, *Skin and radioallergosorbent tests in patients with sensitivity to bee and wasp venom.* Clin Allergy, 14: 407-412.(1984)
38. Hartmann, K., T. Biedermann, K. Brockow, J. Grabbe, H.-P. Horny, U. Lippert, M. Maurer, M. Raithel, E. Rietschel, F. Rueff,K. Soltar, *Mastozytose.* Allergo Journal, 18: 196-207.(2009)
39. Hartmann, K.,D. D. Metcalfe, *Pediatric mastocytosis.* Hematol Oncol Clin North Am, 14: 625-640.(2000)
40. Hemmer, W., *Cross-reactivity to honeybee and wasp venom.* Hautarzt, 59: 194-199.(2008)
41. Hemmer, W., C. Jin, M. Focke, R. Jarisch,F. Altmann, *Zum allergologischen Stellenwert der Wespengift-Hyaluronidase.* Allergo Journal, 17: 6.(2008)
42. Hipler, U. C., A. Bauer, G. Schlenvoigt,P. Elsner, *Untersuchungen zur Verlaufskontrolle der Hyposensibilisierung mit Hilfe des Zellantigenstimulationstest (CAST).* Allergologie, 24: 9-13.(2000)
43. Hipler, U. C., S. Schliemann-Willers, A. Bauer,P. Elsner, *Bedeutung des zellulären Antigenstimualtionstests (CAST) am Beispiel der Diagnostik von Insektengiftallergien.* Allergo Journal, 14: 510.(2005)
44. Horny, H. P., K. Sotlar,P. Valent, *Mastocytosis: state of the art.* Pathobiology, 74: 121-132.(2007)
45. Hunt, K. J., M. D. Valentine, A. K. Sobotka, A. W. Benton, F. J. Amodio,L. M. Lichtenstein, *A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity.* N Engl J Med, 299: 157-161.(1978)
46. Jappe, U., M. Raulf-Heimsoth, M. Hoffmann, G. Burow, C. Hubsch-Muller,A. Enk, *In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition.* Allergy, 61: 1220-1229.(2006)
47. Jutel, M., W. J. Pichler, D. Skrbic, A. Urwyler, C. Dahinden,U. R. Muller, *Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures.* J Immunol, 154: 4187-4194.(1995)
48. Jutel, M., M. Akdis, K. Blaser,C. A. Akdis, *Are regulatory T cells the target of venom immunotherapy?* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 5: 365-369.(2005)
49. King, T. P.,M. D. Spangfort, *Structure and biology of stinging insect venom allergens.* Int Arch Allergy Immunol, 123: 99-106.(2000)
50. Kleine-Tebbe, J., K.-Ch. Bergmann, F. Friedrichs, T. Fuchs, K. Jung, L. Klimek, J. Kühr, W. Lässig, U. Lepp, B. Niggemann, J. Rakoski, W. Rebien, H. Renz, J. Saloga, J. Simon, H. Sitter, Ch. Virchow,M. Worm, *Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen.* Allergo Journal, 15: 56-74.(2006)
51. Laurent, J., J. M. Smiejan, E. Bloch-Morot,D. Herman, *Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy.* Allergy, 52: 94-96.(1997)
52. Light, W. C., R. E. Reisman, M. Shimizu,C. E. Arbesman, *Clinical application of measurements of serum level of bee venom-specific IgE and IgG.* J Allergy Clin Immunol, 59: 247-253.(1977)
53. Lin, R. Y., L. B. Schwartz, A. Curry, G. R. Pesola, R. J. Knight, H. S. Lee, L. Bakalchuk, C. Tenenbaum,R. E. Westfal, *Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study.* J Allergy Clin Immunol, 106: 65-71.(2000)

54. Lockey, R. F., P. C. Turkeltaub, C. A. Olive, I. A. Baird-Warren, E. S. Olive,S. C. Bukantz, *The Hymenoptera venom study. II: Skin test results and safety of venom skin testing.* J Allergy Clin Immunol, 84: 967-974.(1989)
55. Lockey, R. F., P. C. Turkeltaub, I. A. Baird-Warren, C. A. Olive, E. S. Olive, B. C. Peppe,S. C. Bukantz, *The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data.* J Allergy Clin Immunol, 82: 370-381.(1988)
56. Ludolph-Hauser, D., F. Rueff, C. Fries, P. Schopf,B. Przybilla, *Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings.* Lancet, 357: 361-362.(2001)
57. Maly, F. E., S. Marti-Wyss, S. Blumer, I. Cuhat-Stark,B. Wuthrich, *Mononuclear blood cell sulfidoleukotriene generation in the presence of interleukin-3 and whole blood histamine release in honey bee and yellow jacket venom allergy.* J Investig Allergol Clin Immunol, 7: 217-224.(1997)
58. Müller, A., A. Krebs,Amiet F., *Bienen: Mitteleuropäische Gattungen, Lebensweise, Beobachtung.* München: Naturbuch-Verlag. (1997)
59. Müller, Axel, *Insektengiftalergie*, 90-91, aus *Allergologie*. Elsevir Gmbh: München. (2006)
60. Muller, U., A. Helbling,E. Berchtold, *Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety.* J Allergy Clin Immunol, 89: 529-535.(1992)
61. Müller, U., H. Mosbech, P. Blaauw, S. Dreborg, H. J. Malling, B. Przybilla, R. Urbanek, E. Pastorello, M. Blanca, J. Bousquet,Et Al., *Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings.* Clin Exp Allergy, 21: 281-288.(1991)
62. Müller, U., H. Mosbech, W. Aberer, S. Dreborg, P. Ewan, G. Kunkel, H. J. Malling, B. Przybilla,D. Vervloet, *Adrenaline for emergency kits.* Allergy, 50: 783-787.(1995)
63. Müller, U. ,H. Mosbech, *Position Paper:Immunotherapy with hymenoptera venoms.* Allergy: European Journal for allergy & Clinical Immunology, 48: 186, 137- 146 (1993)
64. Novembre, E., A. Cianferoni, R. Bernardini, M. Veltroni, A. Ingargiola, E. Lombardi,A. Vierucci, *Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features.* Clin Exp Allergy, 28: 834-838.(1998)
65. O.A. *Roche Lexikon Medizin*. cited 2008 5.9.2008; 5.Auflage:Available from: http://www.gesundheit.de/roche/.(2008)
66. O.A. *CAST 2000*. cited 2009 25.10.2009; Available from: http://www.buhlmannlabs.ch/core/allergy/cast-2000/.(2007)
67. Pauwels, R. A., G. F. Joos,J. C. Kips, *Leukotrienes as therapeutic target in asthma.* Allergy, 50: 615-622.(1995)
68. Phadia,*Prinzip des ImmunoCAP, Informationsbroschüre*, 2008
69. Phadia, *Testprinzip des Immuno CAP*. 2011, Phadia.
70. Pierkes, M., I. Bellinghausen, T. Hultsch, G. Metz, J. Knop,J. Saloga, *Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T cells.* J Allergy Clin Immunol, 103: 326-332.(1999)
71. Powrie, F., R. Correa-Oliveira, S. Mauze,R. L. Coffman, *Regulatory interactions between CD45RBhigh and CD45RBlow CD4+ T cells are important for the balance between protective and pathogenic cell-mediated immunity.* J Exp Med, 179: 589-600.(1994)

72. Przybilla, B., J. Ring, B. Griesshammer,O. Braun-Falco, *Rush hyposensitization with Hymenoptera venoms. Tolerance and results of therapy.* Dtsch Med Wochenschr, 112: 416-424.(1987)
73. Przybilla, B., J. Ring,K.-Ch. Bergmann, *Praktische allergologische Diagnostik*. p. 155-275. Darmstadt: Steinkopff. (2000)
74. Przybilla, B., *Leserbrief- Stellungsnahme.* Allergo Journal, 15: 113.(2006)
75. Przybilla, B., F. Rueff, T. Fuchs, Ch. Pfeiffer, G. Carus, J. Rakoski, W. Stolz,D. Vieluf, *Insektengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI).* Allergo Journal, 13: 186-190.(2004)
76. Przybilla, B., J. Ring,B. Grieshammer, *Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy.* Allergy, 46: 570-576.(1991)
77. Przybilla, B., J. Ring,B. Griesshammer, *Diagnostische Befunde bei Hymenopterengiftallergie. Zur Bedeutung von Anamnese, Hauttest und RAST. .* Allergologie, 12: 192-202.(1989)
78. Rak, S., O. Lowhagen,P. Venge, *The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients.* J Allergy Clin Immunol, 82: 470-480.(1988)
79. Reimers, A.,U. Müller, *Labordiagnostik bei der Insektengiftallergie.* Laboratory Medicine, 26: 115-119.(2002)
80. Renz, H., W. M. Becker, A. Bufe, J. Kleine-Tebbe, M. Raulf-Heimsoth, J. Saloga, T. Werfel,M. Worm, *In vitro allergy diagnosis. Guideline of the German Society of Asthma and Immunology in conjunction with the German Society of Dermatology.* J Dtsch Dermatol Ges, 4: 72-85.(2006)
81. Renz, H., W. M. Becker, A. Bufe, J. Kleine-Tebbe, M. Raulf-Heimsoth, J. Saloga, T. Werfel,M. Worm, *In-vitro-Allergiediagnostik. Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG.* J Dtsch Dermatol Ges, 4: 72-85.(2006)
82. Ring, J., K. Brockow, D. Duda, T. Fuchs, I. Huttegger, A. Kapp, L. Klimek,Müller U., *Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen.* Allergo Journal, 16: 420-434.(2007)
83. Ring, Johannes, *Angewandte Allergologie*. 2. Aufl. ed., 140-141 München: MMV Medizin Verlag. (1988)
84. Ring, Johannes, *Angewandte Allergologie*. 2. Auflage ed., 122. München: MMV Medizin Verlag. (1988)
85. Ring, Johannes., *Angewandte Allergologie*. 2. Auflage ed., 106. München: MMV Medizin Verlag. (1988)
86. Rueff, F.,B. Przybilla, *Venom immunotherapy: adverse reactions and treatment failure.* Allergy Clin Immunol, 4: 307-311.(2004)
87. Rueff, F.,B. Przybilla, *Nebenwirkungen und Erfolg der Insektengifthyposensibilisierung.* Allergo Journal, 14: 560-568.(2005)
88. Rueff, F.,B. Przybilla, *Ultrarush immunotherapy in patients with Hymenoptera venom allergy.* J Allergy Clin Immunol, 107: 928-929.(2001)
89. Rueff, F., M. Placzek,B. Przybilla, *Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy.* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 6: 284-288.(2006)
90. Rueff, F., A. Wenderoth,B. Przybilla, *Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses.* J Allergy Clin Immunol, 108: 1027-1032.(2001)
91. Rueff, F.,B. Przybilla, *Insektengifthyposensibilisierung. Nebenwirkungen und Therapieerfolg.* Der Hautarzt., 200-205.(2008)

92. Rueff, F., B. Przybilla, U. Muller,H. Mosbech, *The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology.* Allergy, 51: 216-225.(1996)
93. Rueff, F., B. Przybilla, T. Fuchs, H. Gall, J. Rakoski, W. Stolz,D. Vieluf, *Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI).* Allergo Journal, 458-472.(2000)
94. Rzany, B., B. Przybilla, R. Jarisch, W. Aberer, R. Dietschi, B. Wuthrich, B. Buhler, P. Frosch, J. Rakoski, H. Kiehn,Et Al., *Clinical characteristics of patients with repeated systemic reactions during specific immunotherapy with hymenoptera venoms. A retrospective study.* Allergy, 46: 251-254.(1991)
95. Sampson, A. P., *The leukotrienes: mediators of chronic inflammation in asthma.* Clin Exp Allergy, 26: 995-1004.(1996)
96. Schäfer, T.,B. Przybilla, *IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy.* Allergy, 51: 372-377.(1996)
97. Scherer, K., J. M. Weber, T. M. Jermann, A. Krautheim, E. Tas, E. V. Ueberschlag, M. Cammarata,A. J. Bircher, *Cellular in vitro assays in the diagnosis of Hymenoptera venom allergy.* Int Arch Allergy Immunol, 146: 122-132.(2008)
98. Scherer, K., J. M. Weber, T. M. Jermann, A. Krautheim, D. Keefe, A. L. Weck,A. J. Bircher, *The use of cellular in vitro assays in the diagnosis of Hymenoptera venom allergy.* Allergy Clin Inmmunol, 115: 108.(2005)
99. Schiavino, D., E. Nucera, E. Pollastrini, T. De Pasquale, A. Buonomo, F. Bartolozzi, C. Lombardo, C. Roncallo,G. Patriarca, *Specific ultrarush desensitization in Hymenoptera venom-allergic patients.* Ann Allergy Asthma Immunol, 92: 409-413.(2004)
100. Schuberth, K. C., L. M. Lichtenstein, A. Kagey-Sobotka, M. Szklo, K. A. Kwiterovich,M. D. Valentine, *Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children.* J Pediatr, 102: 361-365.(1983)
101. Schuberth, K. C., L. M. Lichtenstein, A. Kagey-Sobotka, M. Szklo, K. A. Kwiterovich,M. D. Valentine, *An epidemiologic study of insect allergy in children. I. Characteristics of the disease.* J Pediatr, 100: 546-551.(1982)
102. Schuetze, G. E., J. Forster, P. J. Hauk, K. Friedl,J. Kuehr, *Bee-venom allergy in children: long-term predictive value of standardized challenge tests.* Pediatr Allergy Immunol, 13: 18-23.(2002)
103. Schwartz, H. J., C. Sutheimer, M. B. Gauerke,J. W. Yunginger, *Hymenoptera venom-specific IgE antibodies in post-mortem sera from victims of sudden, unexpected death.* Clin Allergy, 18: 461-468.(1988)
104. Schwartz, L. B., D. D. Metcalfe, J. S. Miller, H. Earl,T. Sullivan, *Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis.* N Engl J Med, 316: 1622-1626.(1987)
105. Secrist, H., C. J. Chelen, Y. Wen, J. D. Marshall,D. T. Umetsu, *Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals.* J Exp Med, 178: 2123-2130.(1993)
106. Seebach, J.D., C. Bucher, M. D. Anliker, P. Schmid-Grendelmeier,B. Wüthrich, *Ameisengift: eine seltene Ursache für allergische Reaktionen in der Schweiz.* Schweiz Med Wochenschrift, 130: 1805-1813.(2000)
107. Settipane, G. A., G. J. Newstead,G. K. Boyd, *Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population.* J Allergy Clin Immunol, 50: 146-150.(1972)

108. Sperr, W. R., J. H. Jordan, M. Fiegl, L. Escribano, C. Bellas, S. Dirnhofer, H. Semper, I. Simonitsch-Klupp, H. P. Horny,P. Valent, *Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease.* Int Arch Allergy Immunol, 128: 136-141.(2002)
109. Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn,email vom 10.07.2008,Bonn
110. Steiss, J. O., B. Jodicke,H. Lindemann, *A modified ultrarush insect venom immunotherapy protocol for children.* Allergy Asthma Proc, 27: 148-150.(2006)
111. Strupler, W. , B. Wüthrich,Ch. Schindler, *Prävalenz der Hymenopterengift-Allergien in der Schweiz.* Allergo Journal, 6: 7-11.(1997)
112. Sturm, G., B. Kränke,W. Aberer, *Rush, Ultrarush, Maximarush - ein sinnvoller Wettlauf?Ein Aufruf zu vereinheitlichten gemeinsamen Schemata.* Allergo Journal, 12: 66-67.(2003)
113. Tunget, C. L.,R. F. Clark, *Invasion of the 'killer' bees. Separating fact from fiction.* Postgrad Med, 94: 92-94, 97-98, 101-102.(1993)
114. Valentine, M. D., K. C. Schuberth, A. Kagey-Sobotka, D. F. Graft, K. A. Kwiterovich, M. Szklo,L. M. Lichtenstein, *The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings.* N Engl J Med, 323: 1601-1603.(1990)
115. Wagner, N., D. Fritze, B. Przybilla, M. Hagedorn,F. Rueff, *Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis.* Int Arch Allergy Immunol, 146: 162-163.(2008)
116. Wypych, J. I., C. J. Abeyounis,R. E. Reisman, *Analysis of differing patterns of cross-reactivity of honeybee and yellow jacket venom-specific IgE: use of purified venom fractions.* Int Arch Allergy Appl Immunol, 89: 60-66.(1989)

Danksagung

Meinem Doktorvater Herr Professor Dr. Weiss gilt mein herzlichster Dank für die freundliche Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Betreuung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit. Ich habe mich sehr über die freundschaftliche und angenehme Atmosphäre unseres Zusammenarbeitens gefreut.

Vor allem möchte ich meiner Familie danken, ohne die mein Studium und diese Doktorarbeit niemals möglich gewesen wäre. Sie haben mich die ganze Zeit bestärkt die Arbeit auch nach dem Studium zu Ende zu schreiben und daher widme ich ihnen diese Arbeit. Insbesondere möchte ich meinem Bruder Dr. Michael Schachtner danken für die allzeit bereitwillige Hilfe bei allen technischen Computerfragen und „Formatierungs-Problemen“.
Meinen Freunden möchte ich für die mentale Unterstützung und Motivation besonders in der letzten Phase der Arbeit danken.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dipl. –Ing. H. Scholz sowie der gesamten allergologischen Abteilung und der Laborabteilung der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm danken für die Hilfe bei der Datensuche und für die Hilfestellung bei allen anderen Fragen.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.