

**Aus der Fachrichtung Dermatologie und Allergologie  
Fachbereich 4 (Klinische Medizin)**

**der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar**

**HYMENOPTERENGIFTALLERGIE:  
DIAGNOSTIK, WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT  
DER SPEZIFISCHEN IMMUNTHERAPIE BEI 81 PATIENTEN**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2008**

**vorgelegt von Heike Laag**

**geb. am 29.06.1977, in Rodalben**

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung, Summary.....	S. 1
2. Einleitung.....	S. 4
3. Ziele der Arbeit.....	S. 5
4. Epidemiologie, Äthiopathogenese, Diagnostik und Therapie der Hymenoptereingiftallergie.....	S. 6
4.1 Epidemiologie	
4.2 Äthiopathogenese	
4.3 Diagnostik	
4.3.1 Anamnese	
4.3.2 Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper	
4.3.3 Hauttest	
4.4 Therapie der Hymenoptereingiftallergie	
4.4.1 Durchführung einer spezifischen Immuntherapie	
4.4.2 Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie	
4.5 Stichprovokation	
5. Patientenkollektiv, Untersuchungs- und Auswertungsmethoden.....	S. 17
5.1 Patientenkollektiv	
5.2 Untersuchungsmethoden	
5.3 Auswertungsmethoden	
6. Ergebnisse.....	S. 18
6.1 Compliance der Patienten	
6.2 Klinische Beschwerden der Patienten nach Bienen- und Wespenstichen	

- 6.3 Therapiebedingte Beschwerden
- 6.4 Mitführen der Notfallapotheke
- 6.5 Spezifische IgE-Werte
  - 6.5.1 Verlauf der spezifischen IgE-Werte
  - 6.5.2 Schweregrad der allergischen Reaktion und spezifisches IgE
  - 6.5.3 Spezifisches IgE und Nebenwirkungen bei der spezifischen Immuntherapie
- 6.6 Intracutantestung
  - 6.6.1 Verlauf der Intracutantestung
  - 6.6.2 Schweregrad der allergischen Reaktion und Intracutantestung
  - 6.6.3 Intracutantestung und Nebenwirkungen bei der spezifischen Immuntherapie
- 6.7 Zusammenhang zwischen Intracutantestung und spezifischem IgE
- 6.8 Reaktionen auf einen Bienen- oder Wespenstich während und nach einer SIT
- 6.9 Korrelation zwischen Feldstichereignis, spezifischem IgE-Wert und Intracutantestung
- 6.10 Verlauf der spezifischen IgG-Werte

7. Diskussion.....	S. 40
8. Literaturverzeichnis.....	S. 50
9. Danksagung.....	S. 55
10. Lebenslauf.....	S. 56
11. Anhang.....	S. 57

## **1. Zusammenfassung**

Die Hymenoptereingiftallergie stellt mit einer Prävalenz von etwa 5% in der Bevölkerung kein seltenes Problem dar. Die Betroffenen reagieren nach einem Stich durch Bienen, Wespen oder andere Hymenopteren mit teilweise lebensbedrohlichen Symptomen. Auch heute noch werden immer wieder Todesfälle durch solch eine Überempfindlichkeitsreaktion verzeichnet. Daher ist es umso wichtiger, die zur Verfügung stehenden diagnostischen und vor allem therapeutischen Möglichkeiten zu nutzen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nun einerseits mit der Effizienz der diagnostischen Mittel. Dazu gehören die Bestimmung der spezifischen IgE- und IgG-Werte, sowie die Durchführung von Hauttests, wobei es sich in diesem Fall um einen Intracutantest handelt. Zum anderen wird geprüft, ob die momentan einzige therapeutische Möglichkeit, die spezifische Immuntherapie (SIT) oder Hyposensibilisierung, einen klinischen Nutzen zeigt, wie verträglich diese Therapie ist und wie groß die Compliance der Patienten während der Behandlung ist.

Das Patientenkollektiv besteht aus 81 Insektengiftallergikern, die in der Zeit von 1993 bis 1998 an der Universitätsklinik Homburg/ Saar eine SIT begonnen haben.

Es hat sich gezeigt, dass die SIT insgesamt gut vertragen wurde, bei keinem der Patienten kam es nach Applikation des Insektengiftes zu einer schweren allergischen Reaktion.

Nach insgesamt 30 Feldstichereignissen während oder nach der SIT kam es in 83% der Fälle zu einer deutlichen Abschwächung der allergischen Reaktion. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien, so dass man von einer eindeutigen Wirksamkeit der Therapie ausgehen kann.

Obwohl es im Laufe der SIT zu einer signifikanten Verringerung der IgE-Werte und der Sensibilität im Intracutantest kam, ließ sich daraus keine eindeutige Voraussage über die Veränderung der allergischen Reaktion nach einem Stichereignis machen. Ebenso wenig konnte ein Zusammenhang zwischen den Testergebnissen und dem Grad der allergischen Reaktion vor der SIT, sowie den therapiebedingten Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Somit lässt sich nach den empfohlenen drei Jahren einer SIT kein objektiver Wert ermitteln, der eine Beendigung der Therapie rechtfertigt. Verschiedene Autoren empfehlen eine Fortführung der Behandlung bis zu fünf Jahren, andere sogar bis zu lebenslang.

Sowohl unsere Ergebnisse, als auch Resultate aus anderen Studien zeigen jedoch, dass drei Jahre wohl für die meisten Patienten ausreichen, da es in über 80% der Fälle zu einer deutlichen Abnahme der allergischen Reaktion kam. Zusätzlich steht mit der

Stichprovokation eine weitere diagnostische Möglichkeit zur Verfügung, die bisher allerdings nur selten genutzt wird.

## **Summary**

Because of a prevalence of approximately 5% in population, the hymenoptera sting allergy doesn't represent a rare problem. After a sting through bees, wasps or other hymenopteras, concerned people respond with partially life-threatening symptoms. Deaths are recorded even today by such an oversensitivity-reaction. That's why it is extremely important using the available diagnostic and above all therapeutic possibilities.

On one side the present work deals with the efficiency of the diagnostic methods including the measurement of the specific IgE- and IgG-antibodies just as the skin-test, in this case an intracutaneous test. On the other side this study wants to examine whether the only possible therapeutic opportunity, the so called specific immunotherapy (SIT) or desensitization, has a clinical benefit and rare adverse effects. Also the present work analyzes the compliance of the patients during this therapy.

The study includes 81 patients with hymenoptera sting allergy. Between 1993 and 1998 all these patients had begun a SIT at the university hospital of Homburg / Saar.

As a result the SIT was well-tolerated. None of the patients showed a severe allergic reaction after application of the insecticide.

A clear reduction of the allergic reaction has been shown in 83% of all cases after 30 field-sting events occurred during or after the SIT. Other studies have shown similar results too, so that a definite efficiency of the therapy can be assumed.

Although a significant reduction of the concentration of the specific IgE-antibodies and the sensitivity in the skin-test has been recorded during the SIT, no unambiguous prognosis could be outlined from these results concerning the change of the allergic reaction after a sting-event. Obviously there can't be shown a relationship between the test-results and the degree of the allergic reaction before the SIT as well as the adverse effects of the therapy.

As a consequence, no objective value that justifies a completion of the therapy, can be determined after the suggested three years of a SIT. Different authors recommend to continue the SIT up to five years others even up to lifelong.

However, our results and the results from other studys show that three years might be probably enough for most patients, because there was a significant reduction of allergic

reaction in over 80% of all cases. In addition to that the sting-provocation provides another diagnostic possibility which is, however, rarely used until now.

## **2. Einleitung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Bienen und Wespen und der spezifischen Immuntherapie (SIT) als Langzeittherapieform. Es soll die Effektivität der diagnostischen Mittel und der SIT, sowie die Compliance der betroffenen Patienten untersucht und dargelegt werden.

Die Geschichte der Insektengiftallergie beginnt schon sehr früh, so geht aus Hieroglyphen-Inschriften aus dem alten Ägypten hervor, daß der Pharao Menes im Jahre 2640 v. Chr. am Stich einer Wespe gestorben sein soll. Außerdem berichtet H. KÄMMERER bereits 1941 über die Möglichkeit einer spezifischen Immuntherapie mit gereinigtem Bienengift (RING, 1997).

Mit einer Prävalenz von 5% in der Bevölkerung stellt die Hymenopterengiftallergie in der heutigen Zeit kein seltenes Phänomen dar (SZLISKA, 1999). Allerdings wird die Gefahr, die von solch einer Allergie ausgeht, sowohl von Betroffenen als auch von Ärzten immer noch häufig unterschätzt (RING, 1997).

Zahlreiche Insekten können beim Menschen durch einen Stich Lokalreaktionen an der Haut hervorrufen. Diese sind in der Regel aber harmlos. Wesentlich bedeutsamer ist die systemische Reaktion auf einen Bienen- oder Wespenstich, da diese Reaktion potentiell lebensbedrohlich ist (PRZYBILLA, 1993; PRZYBILLA, 1998). Deshalb sind konsequente Diagnostik und Therapie, sowie die Aufklärung der betroffenen Patienten unerlässlich.

### **3. Ziele der Arbeit**

Den Schwerpunkt der Studie bildet die Frage, ob eine dreijährige spezifische Immuntherapie gegen Bienen- oder Wespengift eine Wirkung gezeigt hat und ob sich anhand von Laborwerten und Testergebnissen auf eine solche Wirksamkeit schließen läßt. Zu diesem Zweck wurde überprüft, ob sich bei den Patienten, die nach einer SIT erneut durch das allergieauslösende Insekt gestochen wurden, eine Verbesserung der allergischen Reaktion eingestellt hat und ob diese Veränderung der Klinik im Vergleich zu den Ausgangswerten auch mit einer Veränderung der spezifischen IgE- und IgG-Werte, sowie der Reaktionsschwelle in der Intracutantestung einhergeht.

Außerdem sollen Laborwerte und Testergebnisse bezüglich ihrer Korrelation mit verschiedenen Parametern, wie beispielsweise dem Grad der allergischen Reaktion oder dem Auftreten von Beschwerden unter der Therapie, verglichen werden.

Wichtig bei solch einer Therapie ist auch die Frage nach den Beschwerden während der Behandlung. Wurden die Injektionen gut vertragen, oder traten lokale, vielleicht sogar systemische Nebenwirkungen auf, und waren diese Beschwerden vielleicht auch der Grund, warum die Behandlung frühzeitig abgebrochen wurde?

Weiterhin stellt sich die Frage, inwieweit die Patienten, die mit einer SIT begonnen haben, bereit sind, die Therapie über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren fortzuführen. Und was sind die Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Behandlung? Diese Frage ist zum einen relevant für den einzelnen Patienten, der sich durch einen frühzeitigen Therapieabbruch seines möglichen Therapieerfolges beraubt und somit weiterhin mit dem Risiko einer erneuten anaphylaktischen Reaktion leben muß. Zum anderen sollte man hierbei auch bedenken, dass gerade eine stationäre Einleitung einer SIT einen großen Kostenfaktor darstellt, der nur dann lohnenswert ist, wenn die Betroffenen die Therapie konsequent durchhalten.

In der vorliegenden Arbeit soll auch gezeigt werden, ob sich die Ergebnisse bei dem untersuchten Patientengut mit den Ergebnissen anderer Studien decken.

## 4. Epidemiologie, Ätiopathogenese, Diagnostik und Therapie der Hymenoptereingiftallergie

### 4.1 Epidemiologie

Insektenstiche sind in Europa ein häufiges Ereignis. Etwa jeder zweite wird in seinem Leben mindestens einmal von einem allergierelevanten Insekt gestochen (SZLISKA, 1999). Meist verläuft ein solcher Stich harmlos und es kommt ausschließlich zu unangenehmen Lokalreaktionen, wie Rötung, Schwellung oder Juckreiz.

Nicht selten allerdings führt ein solcher Insektenstich zu einer anaphylaktischen Systemreaktion, die im schlimmsten Fall tödlich enden kann. Nach Studien der TU München müssen in Deutschland jährlich etwa 3000 Insektengiftallergiker notärztlich versorgt werden (WEHR, 1996). Die Dunkelziffer ist vermutlich erheblich höher, da die Erstversorgung häufig vom Hausarzt vorgenommen wird, oder aber die Betroffenen ohne einen Notarzt direkt in die Notfallambulanz einer Klinik gebracht werden (WEHR, 1996). Dabei kommt eine Behandlung nicht immer rechtzeitig und die Patienten geraten in einen anaphylaktischen Schock mit Herz-Kreislaufversagen. Zwischen 1990 und 1995 wurden jährlich im Schnitt 20 Todesfälle durch Insektenstiche verzeichnet (SZLISKA, 1999).

Man geht davon aus, dass in Deutschland 25 –27 % der Bevölkerung Träger spezifischer IgE-Antikörper meist gegen Bienen- oder Wespengift, seltener gegen Hornissen- oder Hummelgift sind (PRZYBILLA, 1993; SZLISKA, 1999). Dabei ist nicht geklärt, wann sich aus dieser Sensibilisierung gegenüber Insektengift eine manifeste Allergie entwickelt. Schätzungen ergaben, dass es in Deutschland etwa 3-4 Millionen Betroffene mit einer solchen Allergie gibt, das entspricht einer Prävalenz von 5% in der Bevölkerung (RING, 1997; SZLISKA, 1999).

Trotz dieser Zahlen wird nur ein geringer Teil der Patienten einer weiterführenden Aufklärung und Diagnostik, sowie einer adäquaten Therapie zugeführt. Nur wenige Ärzte, die einen solchen Notfall versorgen, klären den Patienten über weitere Risiken, die Notwendigkeit einer Notfallapotheke oder die Möglichkeit einer spezifischen Immuntherapie auf.

Studien haben ergeben, dass nur ein verschwindend geringer Teil dieser Patienten einer Allergiediagnostik zugeführt wird und nur in den seltensten Fällen eine Notfallapotheke mitgeführt wird (SZLISKA, 1999).

## 4.2 Ätiopathogenese

Unter Insektengiftallergie versteht man die allergische Sofortreaktion (IgE-vermittelte Typ-1-Reaktion) auf Insektengift, das durch Stiche oder Blutsaugen in den menschlichen Körper gelangt. Auf ein solches Stichereignis folgt nun eine abnorme Produktion von IgE-Antikörpern gegen das jeweilige Gift. Findet nach dieser ersten Sensibilisierung ein erneuter Allergenkontakt statt, kann das zu einer manifesten Allergie mit einer entsprechenden klinischen Reaktion führen (MÜLLER, 1989)

In unseren Regionen sind vor allem Mitglieder der Familien Apidae (Bienen) und Vespidae (Faltenwespen) für Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich. Wesentlich seltener kommt es zu einer Sensibilisierung gegenüber Angehörigen der Gattung Bombus (Hummeln) oder Vespa (Hornissen) (PRZYBILLA, 1993). Gelegentlich werden bei Patienten Doppelsensibilisierungen gegen Biene und Wespe gefunden (SCHLENVOIGT, MÜLLER, JÄGER, WENZ, 1996).

Alle genannten Insekten gehören zu der Gruppe der Hymenopteren, der Hautflügler, weshalb man auch von einer Hymenoptereingiftallergie spricht.

Bei einem Bienenstich werden etwa 50-100 µg, bei einem Stich durch eine Wespe rund 3-10 µg Gift abgegeben (PRZYBILLA, 1993).

Bienen- und Wespengift sind komplex zusammengesetzt. Für zytotoxische und neurotoxische Effekte verantwortlich sind vor allem Peptide und Phospholipasen. Hyaluronidasen wirken zusammen mit biogenen Aminen als „spreading factor“, das heißt sie fördern die Ausbreitung des Giftes im Körper. Die Phospholipase A<sub>2</sub> ist das wichtigste Allergen im Bienengift, in Vespidengiften sind Phospholipasen, Hyaluronidase und Antigen 5 die Hauptallergene (MÜLLER, 1989; PRZYBILLA, 1993).

Diese Antigene werden im menschlichen Körper in Peptide zerlegt, an MHC-Klasse-II-Moleküle gebunden und von antigenpräsentierenden Zellen (APZ) den T-Helferzellen angeboten. Die Lymphozyten produzieren daraufhin Zytokine, vor allem Interleukin 4, welches die B-Lymphozyten zur IgE-Produktion anregt.

Diese antigenspezifischen IgE-Antikörper binden über einen Rezeptor an Mastzellen und basophile Leukozyten. Durch Überbrückung (sogenanntes „bridging“) mindestens zweier benachbarter IgE-Moleküle durch ein bivalentes Antigen, kommt es zur Degranulation dieser Zellen und damit zur Freisetzung vasoaktiver Mediatoren. Neben Histamin, dem wichtigsten

Mediator, werden Prostaglandine, plättchenaktivierender Faktor (PAF) und Leukotriene freigesetzt.

Diese Substanzen führen innerhalb weniger Sekunden bis Minuten zur einer schweren Lokalreaktion oder zu einer sogenannten systemischen anaphylaktischen Reaktion (SAR). Die Symptome der SAR reichen von ausschließlichen Hautsymptomen (Flush, generalisierte Urtikaria, Angioödem) über Bronchospasmus und Blutdruckabfall bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Atem- und Kreislaufstillstand (FIEBIG, 1995).

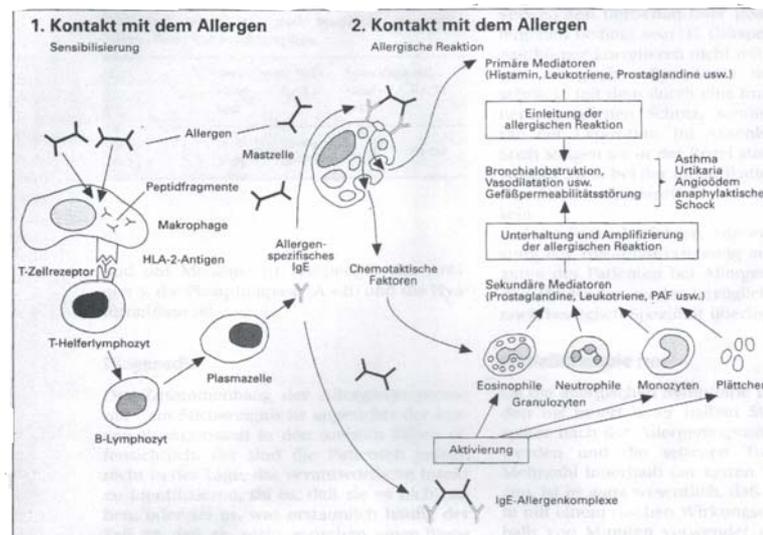


Abb.1: Sensibilisierung und allerg. Reaktion nach Allergenkontakt (aus MÜLLER, 1994)

Einteilung der allergischen Reaktion auf Hymenopterenstiche nach H.L. MÜLLER (ergänzt und leicht modifiziert nach MÜLLER (1989)):

schwere Lokalreaktion (SLR) Schwellung > 10 cm Durchmesser, länger als 24 Stunden

Allgemeinreaktion

- Grad I** generalisierte Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Angst
- Grad II** beliebige Symptome von I und mindestens zwei der folgenden: Angioödem (allein schon Grad II), Engegefühl, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe, Schwindel
- Grad III** beliebige Symptome von Grad II und mindestens zwei der folgenden: Atemnot, Giemen, Stridor (jedes allein schon Grad III), Dysphagie, Dysarthrie, Heiserkeit, Schwäche, Benommenheit, Todesangst
- Grad IV** beliebige Symptome von Grad I-III und mindestens zwei der folgenden: Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Urin-, Stuhlinkontinenz, Zyanose

## 4.3 Diagnostik

Da durch die spezifische Immuntherapie eine effektive Behandlung der Bienen- und Wespengiftallergie möglich ist, spielt die Diagnostik für die Indikationsstellung eine wesentliche Rolle.

Eine ausführliche Diagnostik besteht aus Anamnese, Hauttest und Bestimmung der spezifischen IgE- und IgG-Antikörper gegen das auslösende Gift. An manchen Kliniken wird zusätzlich ein Stichprovokationstest durchgeführt.

### 4.3.1 Anamnese

In der Diagnostik der Hymenopterenengiftallergie steht an erster Stelle die ausführliche Anamnese. Hierbei ist vor allem danach zu fragen, wann die letzte Stichreaktion auftrat, ob es schon häufiger zu solchen Ereignissen kam, welches Insekt als Auslöser beobachtet wurde, welche Symptome auftraten und welches zeitliche Intervall zwischen Stich und Reaktionseintritt lag. Außerdem sind begünstigende Faktoren (z.B.  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, Infekte) und auch konkurrierende Auslöser (z.B. Nahrungs- oder Arzneimittel) zu berücksichtigen. Dadurch können SAR weitgehend von örtlichen Reaktionen und anderen Allgemeinreaktionen abgegrenzt werden, allerdings ist man dabei auf die Objektivität der Patientenaussage angewiesen.

Der Zeitpunkt der letzten Stichreaktion ist für die weitere Diagnostik wichtig, da unmittelbar nach einem Stich möglicherweise eine Refraktärphase besteht und deshalb Hauttests und Serum-IgE-Bestimmung frühestens nach sechs Wochen erfolgen sollten (PRZYBILLA, 1998).

### 4.3.2 Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper

Man geht davon aus, daß bei einer Allergie vom Soforttyp eine übermäßige Produktion von IgE-Antikörpern stattfindet.

Mittels Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) werden diese spezifischen IgE-Antikörper im Serum bestimmt. Je nach Konzentration werden die Werte in Klassen eingeteilt, wobei hierfür verschiedene Einteilungen zur Verfügung stehen.

Dieses Verfahren erfolgt unter Anwendung der Sandwich-Methode. Dabei wird das an eine Trägersubstanz (z.B. Zellulose) gebundene Testantigen mit dem Patientenserum inkubiert. Dabei können sich die im Serum enthaltenen spezifischen Antikörper an das Antigen binden und dadurch einen Komplex bilden. In einem weiteren Schritt werden diese Immunkomplexe durch Zugabe von enzymmarkierten anti-IgE-Antikörpern nachgewiesen. Die Serumkonzentration der spezifischen IgE lässt sich mittels photometrischer Bestimmung der Immunkomplex-gebundenen Markerenzyme ermitteln (aus PSCHYREMBEL, Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage).

Andere Verfahren sind zum Beispiel Radioallergosorbentest (RAST), CAST-ELISA (Leukotrien-Stimulationstest), Basophilen-Degranulationstest, Histamin-Freisetzungstest, RAST-Inhibitionstest oder Basophilen-Aktivierungstest (BAT) (HÖXTERMANN, FREITAG, STRAUBE, SZLISKA, 1999).

Wünschenswert ist darüber hinaus die Bestimmung der spezifischen IgG-Antikörper, die ebenfalls Auskunft über stattgehabte Allergenkontakte geben können. Allerdings ist deren Konzentration nicht ausschlaggebend für die Indikationsstellung zur SIT. Auch werden sie häufig fälschlicherweise als „schützende“ Antikörper bezeichnet (PRZYBILLA, 1993).

Neuere Erkenntnisse haben ergeben, dass es noch einen weiteren Parameter gibt, dessen Bestimmung in der Diagnostik der Insektengiftallergie hilfreich sein kann. Es handelt sich dabei um die Tryptasekonzentration im Serum.

Bei einigen Patienten mit Hymenoptereingiftallergie konnte eine Mastozytose diagnostiziert werden. Bei einer Mastozytose kann es nach einem Insektenstich zu anaphylaktoiden Reaktionen kommen, ohne dass sich eine IgE-Vermittelte Sensibilisierung nachweisen lässt. Eine direkte Histaminfreisetzung aus Mastzellen durch entsprechende Substanzen im Insektengift könnte dabei eine Rolle spielen. In den meisten Fällen fehlten jedoch die typischen Hautveränderungen im Sinne einer Urticaria pigmentosa, daher auch der Ausdruck „okkulte Mastozytose“. Es hat sich nun gezeigt, dass diese Patienten erhöhte basale Serumtryptasespiegel aufweisen, so dass sich dadurch eine weitere diagnostische Möglichkeit ergibt. (BLECK, VIELUF, 1997; LUDOLPH-HAUSER, SCHÖPF, RUEFF, PRZYBILLA, 2004)

### 4.3.3 Hauttest

Bei den Hauttests wird die Reaktionsschwelle des Patienten gegenüber dem allergieauslösenden Insekt bestimmt. Hierfür stehen der Intrakutantest und der Pricktest zur Verfügung.

Beim Intrakutantest werden 0,05 ml einer Lösung mit einer Konzentration von  $10^{-6}$  µg Insektengiftprotein/ml in die Volarseite des Unterarmes intrakutan injiziert. Ist nach 15-20 Minuten keine Reaktion aufgetreten, wird die Konzentration in Zehnerpotenzen bis maximal  $10^{-1}$  µg/ml gesteigert. Als Positivkontrolle dient eine intrakutane Injektion von 0,05 ml einer 0,01%igen Histaminlösung, als Negativkontrolle eine Injektion von 0,05 ml einer isotonen Natriumchloridlösung.

Im Unterschied dazu wird beim Pricktest ein Tropfen der allergenhaltigen Lösung auf die Haut aufgebracht und danach mittels einer Lanzette in die Epidermis eingebracht. Die verwendeten Giftkonzentrationen bewegen sich hierbei zwischen 0,01 und 100 µg/ml.

Bei diesen Hauttests kann es zu systemischen anaphylaktischen Reaktionen kommen. Deshalb sollte eine Testung immer in Notfallbereitschaft durchgeführt werden. Auch ist es ratsam, Patienten mit besonderen Risikofaktoren, wie schwere Stichreaktionen oder Asthma, stationär zu testen (PRZYBILLA, 1998).

## 4.4 Therapie der Hymenoptereingiftallergie

Die Therapie dieser Insektengiftallergien besteht aus drei Säulen: der Allergenkarenz, der Pharmakotherapie und der spezifischen Immuntherapie.

Die Allergenkarenz umfasst verschiedenste Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe. Obwohl dies keinen sicheren Schutz vor einem Stich bietet, erscheint es angesichts der Tatsache, dass eine erhöhte Exposition ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer IgE-vermittelten Hymenoptereingiftallergie darstellt, doch sinnvoll, den Patienten über solche Maßnahmen aufzuklären. Dazu gehören der Verzicht auf das Tragen bunter Kleidung und das Benutzen von Parfum zur Insektenflugzeit. Die Patienten sollten sich nicht in der Nähe von Abfallkörben oder Fallobst aufhalten und keine süßen Speisen oder Getränke im Freien zu sich nehmen. Des Weiteren ist die Verwendung von Moskitonetzen zu empfehlen (PRZYBILLA, 1993).

Kommt es nun aber dennoch zu einem Stichereignis, ist meist eine Pharmakotherapie von Nöten. Dabei werden Antihistaminika, systemische Glukokortikoide und Adrenalin eingesetzt. Die notärztliche Behandlung sollte auch eine längerfristige Überwachung des Patienten beinhalten, da selbst bei raschem Abklingen der Symptome noch bis zu sechs Stunden nach dem Stich Spätreaktionen auftreten können.

Des Weiteren sollte jeder Insektengiftallergiker eine Notfallapotheke mit den oben genannten Medikamenten erhalten, die er im Falle eines weiteren Stichereignisses selbst einsetzen kann (WEHR, 1996; MEIER, MÜLLER, 1997).

Als längerfristige Therapiemöglichkeit hat sich die spezifische Immuntherapie (SIT) bewährt.

#### 4.4.1 Durchführung einer spezifischen Immuntherapie

Die SIT (oder auch Hyposensibilisierung genannt) ist eine Therapie, bei der in regelmäßigen Abständen das allergieauslösende Allergen subkutan injiziert und somit eine allmähliche Desensibilisierung erreicht wird. Dabei wird entweder Bienen- oder Wespengift verwendet, je nach Sensibilisierung. Besteht eine Allergie gegen beide Insekten, wird sowohl mit Bienen- als auch mit Wespengift behandelt (PRZYBILLA, 1998). Bei einer Sensibilisierung gegenüber Hornissen kann mit Wespengift, bei einer Reaktion auf Hummelstiche mit Bienengift desensibilisiert werden, aufgrund ähnlicher Zusammensetzung der Gifte (PRZYBILLA, 1993).

Für eine solche Immuntherapie stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Das am häufigsten verwendete Schema stellt die stationär durchgeführte Schnellhyposensibilisierung dar, bei der dem Patienten mehrmals täglich eine ansteigende Konzentration des Insektengiftes verabreicht wird. In der Regel dauert es etwa fünf Tage, bis die Erhaltungsdosis von 100 µg Gift erreicht ist, wobei bei stark exponierten Patienten oder bei einer sehr schweren anaphylaktischen Reaktion in der Anamnese die Dosis auf bis zu 200 µg erhöht werden kann. Ab diesem Zeitpunkt kann der Patient die Therapie ambulant weiterführen, so daß er zunächst im wöchentlichen Abstand, dann alle zwei, dann alle drei und am Ende alle vier Wochen eine Injektion erhält. Durch diese schnelle Konzentrationssteigerung besteht das Risiko einer erneuten anaphylaktischen Reaktion, weshalb dieses Verfahren nur unter stationären Bedingungen durchgeführt wird (PRZYBILLA, 1993; MÜLLER, 1994; WEHR, 1996; PRZYBILLA 1998).

Seltener finden die Ultra-Rush-, die konventionelle und die Depot-Hyposensibilisierung Verwendung (WEHR, 1996).

Wie der Name schon besagt, erfolgt bei der Ultra-Rush-Methode die Konzentrationssteigerung sehr schnell, so dass bereits nach sechs Stunden die Erhaltungsdosis erreicht wird (JUTEL, DAHINDEN, PICHLER, MÜLLER, 1997).

Sowohl das konventionelle als auch das Depotverfahren sehen eine langsame Dosissteigerung innerhalb mehrerer Wochen vor, so dass sich das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion sehr verringert und diese Verfahren von Anfang an ambulant durchgeführt werden können (PRZYBILLA, 1993; MÜLLER, 1994; PRZYBILLA 1998).

An der Universitätsklinik Homburg wird in der Mehrzahl der Fälle die stationäre Schnellhyposensibilisierung mit einer Dosissteigerung innerhalb von fünf Tagen durchgeführt. Dieses sogenannte „Homburger Schema“ ist in Anlehnung an das „Hamburger Schema“ entstanden.

Das „konventionelle“ oder „langsame“ Schema sieht eine Dosissteigerung innerhalb von neun Tagen vor und wird in Homburg seltener und ebenfalls unter stationären Bedingungen durchgeführt. Wohingegen beim „Depotverfahren“ die Injektionen ambulant verabreicht werden.

Die „Ultra-Rush-Methode“ wird in Homburg nicht angewendet.  
(Schemata siehe Anhang)

Eine SIT sollte unabhängig von der Art der Einleitung mindestens drei Jahre andauern (MÜLLER, 1994). Nach Beendigung der Therapie empfiehlt sich eine Abschlußtestung mittels Hauttest und spezifischer IgE-Bestimmung. Falls sich keine Verbesserung der Testergebnisse zeigt, sollte die Behandlung bis zu fünf Jahre fortgeführt werden (MÜLLER, 1994). Es gibt sogar neuere Studien, die eine konstante (vielleicht sogar lebenslange) Fortführung der Therapie empfehlen (BAENKLER, MEUSSER-STORM, EGER, 2005), insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren. Dazu gehören beispielsweise schwere Stichreaktionen, hohes Expositionsrisiko, Asthma oder kardiovaskuläre Erkrankungen (PRZYBILLA 1998; SZLISKA, 1999). Aber auch Patienten, die nicht mehr von dem allergieauslösenden Insekt gestochen wurden und somit keinen sicheren Therapieerfolg vorweisen können, als auch Betroffene, die trotz einer dreijährigen SIT weiterhin verstärkt auf ein Feldstichereignis reagieren, sollen laut dieser Studien von einer Fortführung der Behandlung profitieren.

In seltenen Fällen kommt es während einer spezifischen Immuntherapie, vor allem während

der Einleitungsphase, wiederholt zu schweren systemischen allergischen Reaktionen. In solchen Fällen kann eine längere Behandlungsdauer von Nutzen sein. Außerdem ist in solchen Fällen die Gabe von Antihistaminika vor einer Injektion des Insektengiftes hilfreich (BROCKOW, KIEHN, RIETHMÜLLER, VIELUF, RING, 1997; RING, PRZYBILLA, MÜLLER, 1997).

#### 4.4.2 Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie

Die Frage, wer sich einer spezifischen Immuntherapie unterziehen sollte und wer nicht, lässt sich nicht anhand eines „Punkteschemas“ beantworten. Manchmal finden sich bei Patienten mit klinisch schweren anaphylaktischen Reaktionen negative oder nur grenzwertig positive Ergebnisse von Hauttest oder spezifischer IgE-Bestimmung. Das gleiche gilt natürlich auch für den umgekehrten Fall. Aufgrund solcher falsch-negativer oder falsch-positiver Fälle, lässt sich die Entscheidung zur Durchführung einer SIT nicht allein ab einer gewissen Konzentration des spezifischen IgE im Serum oder ab einer bestimmten Reaktionsschwelle im Hauttest festlegen. Die Indikation zu einer spezifischen Immuntherapie hängt von verschiedenen Faktoren ab und ist für jeden Patienten individuell zu stellen.

Grundsätzlich ist eine solche Therapie bei jedem angezeigt, bei dem die Diagnostik eine systemische, IgE-vermittelte Soforttypreaktion auf Insektengift ergeben hat (PRZYBILLA, 1993; PRZYBILLA, 1999).

Sind bei einem Betroffenen allerdings gewisse Risikofaktoren (siehe Tabelle 1) gegeben, so sollte eine SIT nicht länger hinausgezögert werden (PRZYBILLA, 1993; Wehr 1996).

Darüber hinaus nimmt die Schwere der allergischen Reaktion im Alter zu, so dass auch bei älteren Menschen eine spezifische Immuntherapie angezeigt ist (Wehr, 1996).

Auch spielt die Gefährlichkeit des allergieauslösenden Insektes eine wichtige Rolle. So sind Wespen normalerweise wesentlich aggressiver als Bienen, die in der Regel nur zur Verteidigung ihres Nestes stechen (Wehr, 1996).

Berücksichtigen sollte man in der Indikationsstellung auch die persönliche Situation des Patienten, der häufig eine panische Angst vor Insekten hat und dessen Angst durch eine therapeutische Maßnahme stark verbessert werden kann (Wehr 1996).

Manche Kliniken empfehlen eine Immuntherapie nur bei sehr schweren SAR. In diesem Fall muß der Patient allerdings darüber aufgeklärt werden, dass es bei weiteren Stichereignissen zu einer Zunahme des Reaktionsgrades kommen kann (PRZYBILLA, 1999).

Keine Indikation besteht bei gesteigerten örtlichen Reaktionen oder bei „ungewöhnlichen“ Reaktionen auf Insektenstiche, im Rahmen von Serumkrankheit, allergischer Vaskulitis, nephrotischem Syndrom oder Thrombopenie (MÜLLER, 1994)

Bei Kindern konnte gezeigt werden, dass bei ausschließlich auf die Haut beschränkten SAR eine Zunahme des Schweregrades nach erneutem Stich unwahrscheinlich ist. Aus diesem Grund ist auch hier keine unbedingte Indikationsstellung gegeben (PRZYBILLA, 1993; MÜLLER, 1994; PRZYBILLA, 1998; PRZYBILLA, 1999).

Über die Immuntherapie in der Gravidität gibt es unterschiedliche Meinungen. PRZYBILLA (1993) schreibt, daß bei Eintritt einer Schwangerschaft eine bereits laufende Therapie nicht abgebrochen werden muß, jedoch sollte während einer Schwangerschaft keine spezifische Immuntherapie begonnen werden. SENNEKAMP (1990) rät in der Schwangerschaft grundsätzlich von einer SIT ab.

Zu den Kontraindikationen zählen verschiedene Erkrankungen (siehe Tabelle 2), sowie die Einnahme von  $\beta$ -Blockern oder ACE-Hemmern, da diese Medikamente eine anaphylaktische Reaktion verstärken können. In diesem Fall muß auf ein alternatives Pharmakon umgestiegen, oder aber von einer SIT abgesehen werden (SENNEKAMP, 1990, MÜLLER, 1994; WEHR, 1996; RING, PRZYBILLA, MÜLLER, 1997).

---

Risiko häufiger Reaktionen:

- Imkerei, Imker in der Nachbarschaft
- Berufe wie Obst- oder Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Feuerwehrmann, Landwirt usw.
- Freizeitaktivitäten wie Gärtnerei, Schwimmen, Golf, Radfahren, Motorradfahren

Risiko besonders schwerer Reaktionen:

- Schwere systemische Stichreaktion in der Anamnese ( $\geq$  Schweregrad III)
- höheres Patientenalter ( $\geq$  40 Jahre)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Asthma
- Mastozytose
- Behandlung mit  $\beta$ -Blockern oder ACE-Hemmern
- starke körperliche Belastungen, Allgemeinerkrankungen, psychische Stresssituationen, erheblicher Alkoholkonsum

---

Tab. 1: Risikofaktoren bei Insektengiftallergie (nach PRZYBILLA, 1999)

<b>Indikationen</b>	<b>Kontraindikationen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soforttypallergie mit Allgemeinreaktion und pos. diagnost. Tests (Hauttest u/o RAST)</li> <li>- Vorhandensein von Risikofaktoren</li> <li>- Einschränkung der Lebensqualität durch panische Angst vor Insekten (bei nachgewiesener Allergie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Einnahme von <math>\beta</math>-Blockern, ACE-Hemmern, Immunsuppressiva</li> <li>- maligne Erkrankungen</li> <li>- HIV-Infektion</li> <li>- komplizierte, nicht allergisch bedingte Infektionen und Entzündungsprozesse im Bereich des Reaktionsorgans (Rhinitis, Sinusitis, Bronchitis und Bronchiektasen)</li> <li>- chronische Atemwegserkrankungen</li> <li>- Lungenemphysem, Cor pulmonale</li> <li>- (Schwangerschaft)</li> <li>- Tbc, Leber- und Nierenerkrankungen, Kollagenosen, Krankheiten des rheumat. Formenkreises, Enzephalitis, Thyreoiditis</li> </ul>

Tab. 2: Indikationen und Kontraindikationen für eine SIT (nach: SENNEKAMP, 1990, MÜLLER, 1994; WEHR, 1996; RING, PRZYBILLA, MÜLLER, 1997).

#### 4.5 Stichprovokation

Zur Überprüfung des Therapieerfolges einer spezifischen Immuntherapie wird von manchen Kliniken eine Stichprovokation mit dem allergieauslösenden Insekt durchgeführt.

Dieser Test ist allerdings sehr umstritten, da das Auftreten einer lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktion nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem erfordert er einen hohen Aufwand.

Ein Grund, der für die Durchführung einer solchen Maßnahme spricht, ist der positive psychologische Effekt für den Patienten. Reagiert der Behandelte auf den Stich ohne systemische Reaktion, bedeutet das für ihn einen enormen Zugewinn an Sicherheit und Lebensqualität (WEHR, 1996).

## **5. Patientenkollektiv, Untersuchungs- und Auswertungsmethoden**

### **5.1 Patientenkollektiv**

Untersucht wurden 81 Patienten mit nachgewiesener Allergie gegen Wespen oder Bienen, davon 41 Frauen und 40 Männer.

Alle Patienten haben im Zeitraum von 1993 bis 1998 an der Universitätsklinik Homburg/Saar mit einer SIT begonnen.

Zwar lagen mir aus diesem Zeitraum insgesamt 109 Akten vor, allerdings waren von einigen Patienten weder Adresse noch Telefonnummer zu ermitteln, so dass sich die Zahl der zu befragenden Patienten auf 81 reduzierte.

Das Alter der weiblichen Patienten zum Zeitpunkt des Beginns der SIT lag zwischen 11 und 69 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 42,7 Jahre. Unter den männlichen Patienten zeigte sich eine ähnliche Altersverteilung. Die Untersuchten waren zu Beginn der SIT zwischen 7 und 67 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 40,1 Jahren.

Die SIT wurde bei 62 Patienten im Rahmen der stationären Schnellhyposensibilisierung über fünf Tage durchgeführt. In 9 Fällen kam das „konventionelle“ oder „langsame“ Schema zur Anwendung, und 10 Patienten wurden nach dem „Depot-Verfahren“ ambulant behandelt.

### **5.2 Untersuchungsmethoden**

Alle 81 Patienten wurden anhand eines selbst entworfenen Fragebogens befragt (ein Abzug des Fragebogens findet sich im Anhang). Ursprünglich sollte das Interview in einem persönlichen Gespräch stattfinden. Für die meisten Patienten stellte sich dies jedoch als ein zu aufwendiges Unterfangen dar, da viele berufstätig sind, familiäre Verpflichtungen wahrnehmen müssen oder einen weiten Anfahrtsweg haben, da die Universitätskliniken des Saarlandes diesbezüglich ein sehr großes Einzugsgebiet haben. Deshalb beschränkte sich die Befragung in 95% der Fälle auf ein Gespräch am Telefon, wozu alle Patienten sofort bereit waren.

Die Ergebnisse aus den Hauttestungen und die Serumwerte von spezifischem IgE und IgG konnten aus den Patientenakten entnommen werden, so dass sich die Untersuchten keinen weiteren Tests mehr unterziehen mußten.

Spezifisches IgE und IgG wurden mittels Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) bestimmt. Von allen 81 Patienten lagen diese beiden Werte für den Zeitpunkt vor der SIT vor. Von 37 Untersuchten waren zusätzlich spezifische IgE-Werte für den Zeitpunkt nach Beendigung der Therapie dokumentiert. Die Frage, warum nicht bei allen 81 Patienten eine Abschlußtestung durchgeführt wurde, ist leicht zu beantworten. Allein 42 der Befragten konnten die Therapie bei einem niedergelassenen Kollegen fortsetzen und sind daher im Anschluß an die SIT nicht mehr an der Uniklinik Homburg erschienen. Außerdem haben 15 Patienten die Therapie frühzeitig abgebrochen und sich dann meist nicht mehr gemeldet.

Es stellte sich nun noch das Problem, dass die spezifischen IgE-Werte in vielen Fällen vor Therapiebeginn in sogenannten EAST-Klassen und bei der Abschlußtestung in CAP-Klassen angegeben waren. Dies rührt daher, dass vor 1996 die IgE-Werte zwar auch mittels ELISA bestimmt wurden, aber die Einteilung in EAST-Klassen vorgenommen wurde (nach Pasteur). Seit 1996 gilt jedoch die Einteilung in CAP-Klassen. Um die Werte vergleichen zu können, musste eine einheitliche Einteilung vorgenommen werden. Da jedoch in allen Fällen die Werte mittels ELISA bestimmt wurden und sich ausschließlich die Klasseneinteilung geändert hatte, sind die ermittelten IgE-Werte direkt miteinander zu vergleichen (dies wurde mir mündlich von der Herstellerfirma „Pharmacia“ bestätigt). Ich habe mich daher entschieden, alle Werte in die zur Zeit gültigen CAP-Klassen einzuteilen.

<u>CAP-Klasse</u>	<u>spez.IgE (kU/l)</u>
0	< 0,35
1	0,35 – 0,7
2	0,7 – 3,5
3	3,5 – 17,5
4	17,5 – 50
5	50 – 100
6	> 100

Der Hauttest bestand aus einer Intracutantestung, die nach obengenannten Kriterien bei allen 81 Patienten durchgeführt wurde. Auch hier lag von 37 Patienten ein zweiter Wert aus der Abschlusstestung nach Beendigung der SIT vor.

### 5.3 Auswertungsmethoden

Zur Anwendung kamen der T-Test für gepaarte Stichproben mit der Berechnung von Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes, sowie die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert  $< 5\%$  angenommen.

## 6. Ergebnisse

### 6.1 Compliance der Patienten

Wie bereits erwähnt, sollte eine spezifische Immuntherapie mindestens drei Jahre konstant durchgeführt werden, um einen bestmöglichen Therapieerfolg zu erlangen. Daher ist es sinnvoll, zunächst zu überprüfen, wie viele der befragten Patienten bereit waren, die Therapie über den genannten Zeitraum durchzuführen.

Unter den 81 Befragten haben insgesamt 66 (82%) die SIT regelrecht durchgeführt. In 15 Fällen (18%) wurde die Therapie frühzeitig abgebrochen. Diese Verteilung spricht für eine gute Compliance der Patienten.

Abbildung 2 zeigt zusätzlich, dass bei 59 (83%) der Patienten mit Therapieabschluß und bei 12 (17%) mit Therapieabbruch eine stationäre Einleitung erfolgte. In 10 Fällen wurde die Therapie ambulant eingeleitet, wobei 3 (30%) dieser Patienten die SIT abgebrochen haben.

Es lässt sich somit feststellen, dass die Art der Einleitung keinen Einfluß auf das Fortführen der Therapie hat.

	Therapieabschluß	Therapieabbruch	Summe
Stationäre Einleitung	59 (83%)	12 (17%)	71 (100%)
Ambulante Einleitung	7 (70%)	3 (30%)	10 (100%)
Summe	66	15	81

Abb. 2: Zusammenhang zwischen Art der Therapieeinleitung und Therapieakzeptanz

Wie aus Abbildung 3 hervorgeht, gaben sechs Patienten (40%) auf die Frage nach den Gründen für einen Therapieabbruch zeitliche Gründe an. Dazu gehörten familiäre und berufliche Verpflichtungen, sowie fehlende Fahrgelegenheiten.

In drei Fällen (20%) wurde die Hyposensibilisierung aufgrund anderer Erkrankungen, die während der Therapie auftraten, frühzeitig beendet. Eine Patientin brach die Therapie aufgrund einer Mamma-Amputation nach Mamma-Carcinom ab, ein weiterer Patient erlitt einen Myokardinfarkt, während im dritten Fall eine Schwangerschaft als Grund für einen Abbruch genannt wurde. An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass eine Schwangerschaft keine absolute Kontraindikation für die weitere Durchführung einer bereits begonnenen SIT gegen Insektengifte darstellt.

Nur vier Patienten (27%) erklärten den Abbruch mit Beschwerden, die im Zusammenhang mit der Therapie standen. Neben verstärkten Lokalreaktionen, wie extreme Schwellung, Rötung und Schmerzen, kam es zu Schwindelanfällen, Muskelschmerzen und Erschöpfung, Urticaria und Angstanfällen.

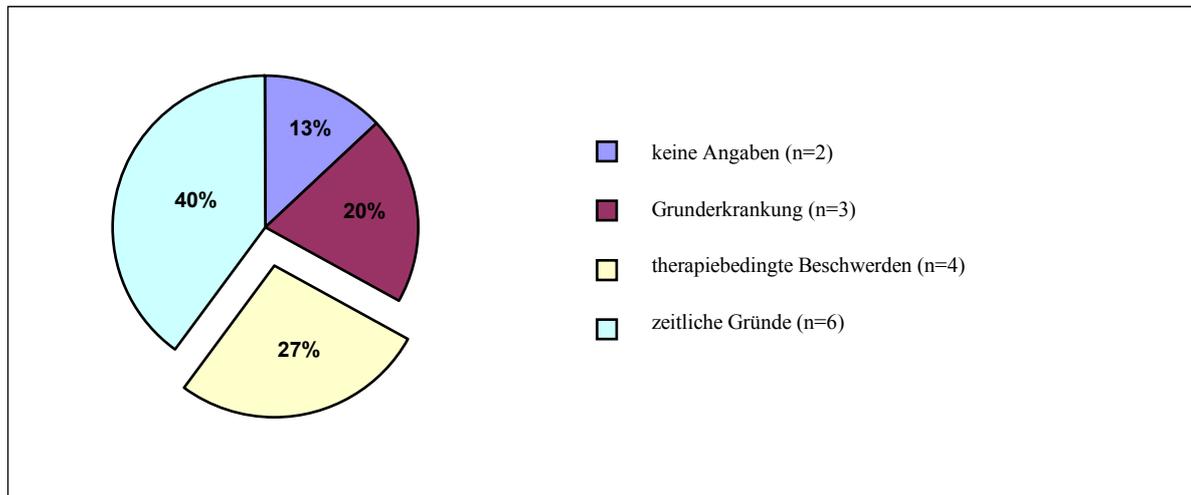


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Gründe für einen Therapieabbruch

Da einige Patienten als Begründung für einen frühzeitigen Therapieabbruch fehlende Fahrgelegenheiten angegeben haben, soll gezeigt werden, dass doch sehr viele Patienten eine Möglichkeit gefunden haben, nach der Einleitungsphase an der Universitätsklinik Homburg/Saar die SIT beim niedergelassenen Arzt vor Ort weiterzumachen.

Von den insgesamt 81 Befragten, haben sich 39 (48%) Patienten an der Uniklinik der Therapie unterzogen. 33 (41%) Personen haben die weitere Behandlung beim niedergelassenen Allergologen durchgeführt. 7 (9%) haben nach dem stationären Aufenthalt zum Hausarzt gewechselt und 2 (2%) konnten die Therapie bei anderen Fachärzten fortsetzen (HNO-Arzt, Pädiater). Dies zeigt, dass über die Hälfte der Patienten die SIT außerhalb der Uniklinik weitergeführt haben und sich dadurch die weiten Anfahrtswege ersparen konnten. Hierbei wird deutlich, dass eine fehlende Fahrgelegenheit kein Grund für einen Therapieabbruch sein muß.

Bei dieser Verteilung ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der allergischen Reaktion und dem Ort der Durchführung einer spezifischen Immuntherapie feststellen. Das heißt, es konnte nicht gezeigt werden, dass Patienten mit sehr schweren allergischen Reaktionen in der Anamnese dazu tendieren, die Therapie an einer Klinik durchzuführen, wo die therapeutischen Möglichkeiten im Falle einer anaphylaktischen Reaktion wesentlich besser wären.

## 6.2 Klinische Beschwerden der Patienten nach Bienen- und Wespenstichen

Bei allen 81 befragten Patienten wurde die allergische Reaktion auf einen Insektenstich anhand der Klassifikation nach MÜLLER (siehe 1.2) in die verschiedenen Schweregrade eingeteilt. Es handelt sich hierbei um die Reaktion bzw. Reaktionen vor Beginn der spezifischen Immuntherapie, die letztendlich zur Indikationsstellung führten.

Bei insgesamt 35 (43%) Personen zeigten sich die Symptome einer Reaktion Grad III. In 28 (35%) Fällen kam es sogar zu einer sehr schweren Reaktion Grad IV. 10 (12%) reagierten mit dem Schweregrad II, 6 (7%) mit dem Schweregrad I und nur 2 (3%) zeigten lediglich eine schwere Lokalreaktion.

In Abbildung 4 wird deutlich, dass die Schweregrade III und IV mit insgesamt 78% den größten Anteil einnehmen.

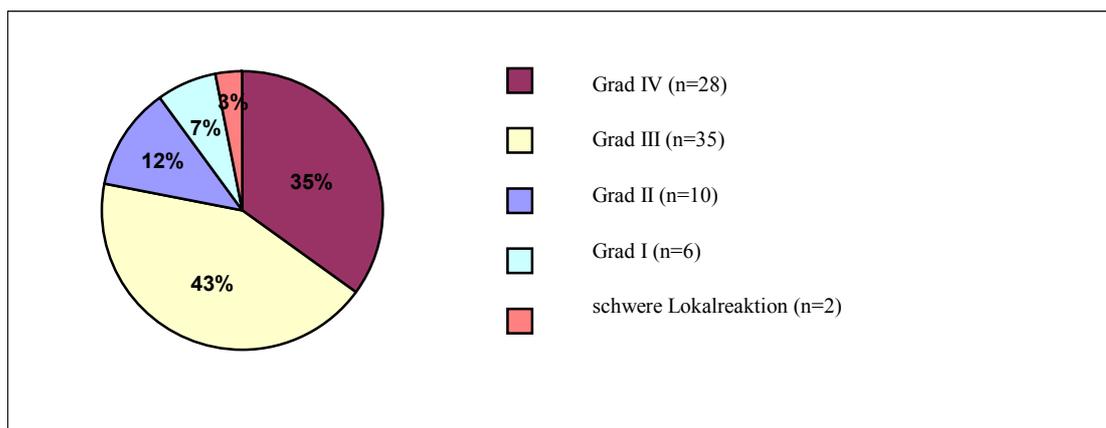


Abb. 4: Prozentuale Verteilung der Patienten nach allerg. Reaktionsgrad

## 6.3 Therapiebedingte Beschwerden

Bei einer spezifischen Immuntherapie kann es insbesondere in der Einleitungsphase zu lokalen oder gar systemischen Reaktionen kommen. Auf die Frage nach den Beschwerden im Zusammenhang mit der Therapie haben, wie Abbildung 5 zeigt, 7 (9%) von 81 Patienten keinerlei Beschwerden angegeben. 46 (57%) Personen, also der überwiegende Teil der Befragten, haben ausschließlich eine Lokalreaktion an der Injektionsstelle angegeben. Dabei handelte es sich um mehr oder minder starke Schwellungen, Rötung, Juckreiz, Überwärmung und Schmerzen. Bei 28 (34%) Patienten traten zusätzlich zu den lokalen Symptomen systemische Beschwerden auf. Im einzelnen waren dies Übelkeit, Schwindel, Schüttelfrost, Tachykardie, Blutdruckschwankungen, thorakales Druckgefühl, Urticaria, Globusgefühl,

Atemnot, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kribbelparästhesien, Muskelschmerzen und Angstanfälle. Insgesamt handelte es sich jedoch meist um milde, nicht behandlungsbedürftige Reaktionen.

Anzumerken ist dabei, dass unter den 10 Patienten mit einer ambulanten Therapieeinleitung 2 Personen keine Nebenwirkungen und 8 ausschließlich lokale Beschwerden verspürten.

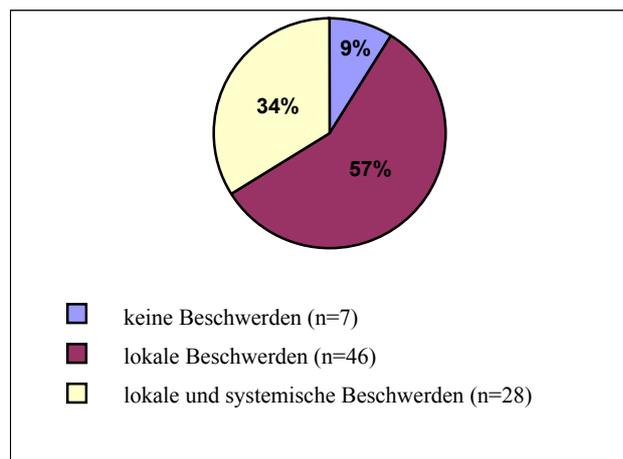
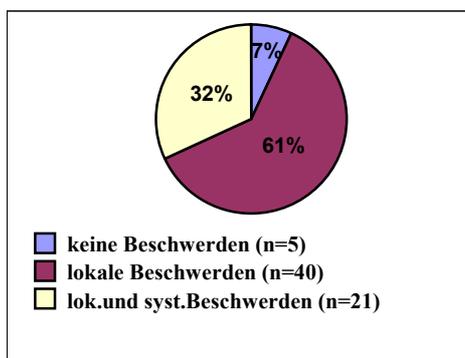
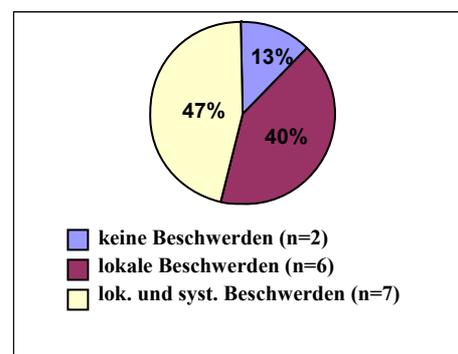


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der im Rahmen der Hyposensibilisierung auftretenden Beschwerden

Teilt man die Patienten entsprechend Therapieabschluß und Therapieabbruch in zwei Gruppen ein (Abbildung 6), so stimmt die Graphik bei den Personen mit mindestens dreijähriger Therapiedauer mit der des Gesamtkollektivs überein. Die Verteilung bei Therapieabbruch ist dahingehend verändert, dass nun in 47% (7 Personen) der Fälle lokale und systemische Beschwerden und bei 40% (6 Personen) nur lokale Symptome auftraten. Zwei Patienten (13%) berichteten über keinerlei Beschwerden.



**Therapieabschluß**



**Therapieabbruch**

Abb. 6: Im Rahmen der SIT auftretende Beschwerden bei Therapieabschluß bzw. Therapieabbruch

Betrachtet man die therapiebedingten Beschwerden im Zusammenhang mit der Art der Einleitung der SIT, so ergibt sich folgende Verteilung: von den 62 Patienten, die nach dem schnellen Schema behandelt wurden, berichteten 5 (8%) über keinerlei Beschwerden, 34 (55%) über lokale und 23 (37%) über lokale und systemische Nebenwirkungen. Bei den 9 Patienten mit langsamem Schema hatten 4 (44%) lokale und 5 (56%) lokale und systemische Beschwerden. In den 10 Fällen, in denen eine ambulante Einleitung vorgenommen wurde, zeigten 2 (20%) Patienten keinerlei Nebenwirkungen, 8 (80%) nur lokale und kein Patient lokale und systemische Nebenwirkungen.

Manche Autoren berichten darüber, dass es unter der spezifischen Immuntherapie in seltenen Fällen zum Auftreten einer Kälteurticaria kommen kann.

Auf die Frage hin, ob sich unter der Therapie eine solche Sensibilisierung entwickelt hat, antwortete von den 81 Befragten nur 1 Patient mit ja.

#### 6.4 Mitführen der Notfallapotheke

Alle 81 Patienten haben bereits zu Beginn der SIT ein Notfallset erhalten. Dieses sollte nicht nur in der Zeit der Therapie sondern auch nach Abschluß einer solchen immer bei sich getragen werden, da eine erneute allergische Reaktion auf ein Sticheignis nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann.

Auf die Frage hin, ob die Notfallapotheke weiterhin mitgeführt wird, antworteten 52 (64%) mit ja und 29 (36%) mit nein. Wie Abbildung 7 zeigt, ergab sich bei männlichen und weiblichen Patienten eine unterschiedliche Verteilung. Bei den Frauen tragen insgesamt 80% (33 Personen) ihr Notfallset immer noch bei sich, nur 20% (8 Personen) tun dies nicht mehr.

Bei den Männern nehmen 19 (47%) Patienten ihre Medikamente noch mit sich, 21 (53%) haben die Notapotheke nicht mehr dabei.

	Mitführen	kein Mitführen	Summe
Weiblich	33	8	41
Männlich	19	21	40
Summe	52	29	81

Abb. 7: Geschlechtsspezifische Akzeptanz der Notfallapotheke nach Beendigung der SIT

## 6.5 Spezifische IgE-Werte

### 6.5.1 Verlauf der spezifischen IgE-Werte

Wie bereits erwähnt wurde bei 37 Patienten das spezifische IgE sowohl vor Beginn der spezifischen Immuntherapie, als auch nach Abschluß der Therapie bestimmt. Diese beiden Werte wurden jeweils miteinander verglichen. Eine Verbesserung oder Verschlechterung wurde erst dann angenommen, wenn sich der zweite Wert um mindestens eine CAP-Klasse vom ersten Wert unterschied.

Wie Abbildung 8 zeigt, hat sich das spezifische IgE bei 16 (43%) Patienten nicht verändert. In 5 (14%) Fällen kam es zu einer Verschlechterung der Werte um eine CAP-Klasse. Bei 13 (35%) Personen hat sich das IgE um eine CAP-Klasse verbessert, bei 2 (5%) um zwei CAP-Klassen und bei 1 (3%) um drei CAP-Klassen.

Der T-Test für verbundene Stichproben ergab für die Differenz zwischen CAP-Klasse vor Therapiebeginn und CAP-Klasse nach Beendigung der SIT einen Mittelwert von 0,43 mit dem Standardfehler des Mittelwertes von 0,14. Es konnte damit eine signifikante Verbesserung der Werte im Verlauf der Therapie errechnet werden ( $p \leq 5\%$ ).

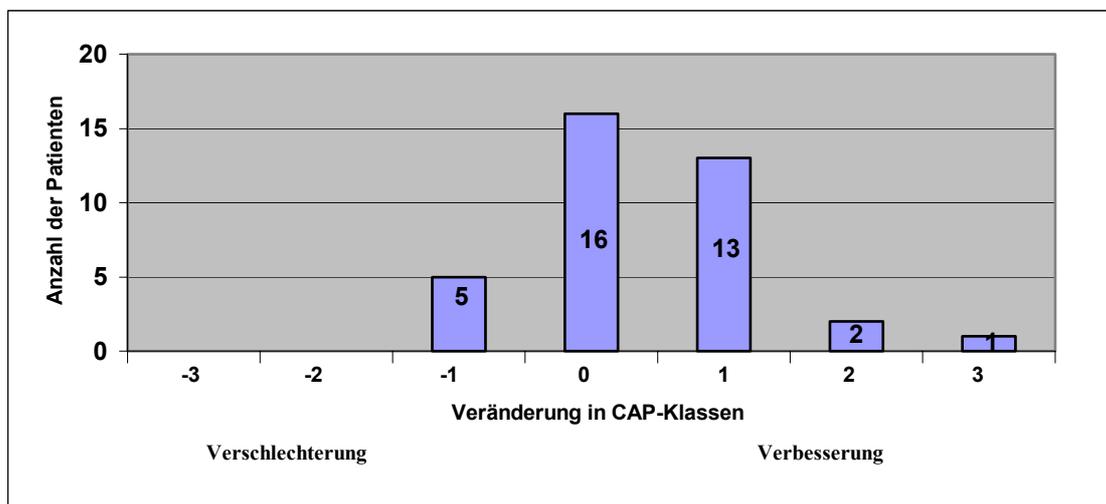


Abb. 8: Vergleich der spezifischen IgE-Werte vor und nach der SIT

## 6.5.2 Schweregrad der allergischen Reaktion und spezifisches IgE

In Abbildung 9 soll gezeigt werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Reaktion (nach MÜLLER), mit der die Patienten vor einer Hyposensibilisierung auf einen Insektenstich reagiert haben, und den spezifischen IgE-Werten, die ebenfalls vor Beginn der Therapie gemessen wurden, besteht. Das heißt, ob sich bei sehr starken Stichreaktionen auch eine entsprechend hohe IgE-Konzentration im Serum nachweisen lässt, bzw. ob bei schwacher Reaktion niedrige IgE-Werte gemessen werden. Die IgE-Konzentrationen wurden in CAP-Klassen angegeben.

Unter den 81 Befragten ergab sich folgende Verteilung: 2 Patienten reagierten mit einer schweren Lokalreaktion, davon wurde bei 1 (1%) eine CAP-Klasse 3 und bei 1 (1%) eine CAP-Klasse 5 nachgewiesen. Unter den Personen mit einer Reaktion Grad I, zeigten 2 (2%) eine CAP-Klasse 2, 3 (4%) eine CAP-Klasse 3 und 1 (1%) eine CAP-Klasse 4. Bei der Reaktion Grad II verteilten sich 2 (2%) Personen auf CAP-Klasse 2, 7 (9%) auf CAP-Klasse 3 und 1 (1%) auf CAP-Klasse 6. Bei Schweregrad III wurde bei 1 (1%) Patienten eine CAP-Klasse 1 gemessen, bei 8 (10%) eine CAP-Klasse 2, bei 17 (21%) eine CAP-Klasse 3, bei 7 (9%) eine CAP-Klasse 4 und bei 2 (2%) eine CAP-Klasse 5. Unter den Patienten mit Schweregrad IV, zeigten 1 (1%) eine CAP-Klasse 0, 3 (4%) Personen eine CAP-Klasse 1, jeweils 9 (12%) eine CAP-Klasse 2 bzw. 3, 5 (6%) Patienten eine CAP-Klasse 4 und 1 (1%) eine CAP-Klasse 5.

Die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ergab  $r = -0,196$ , demnach besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen spezifischem IgE und dem Schweregrad der allergischen Reaktion.

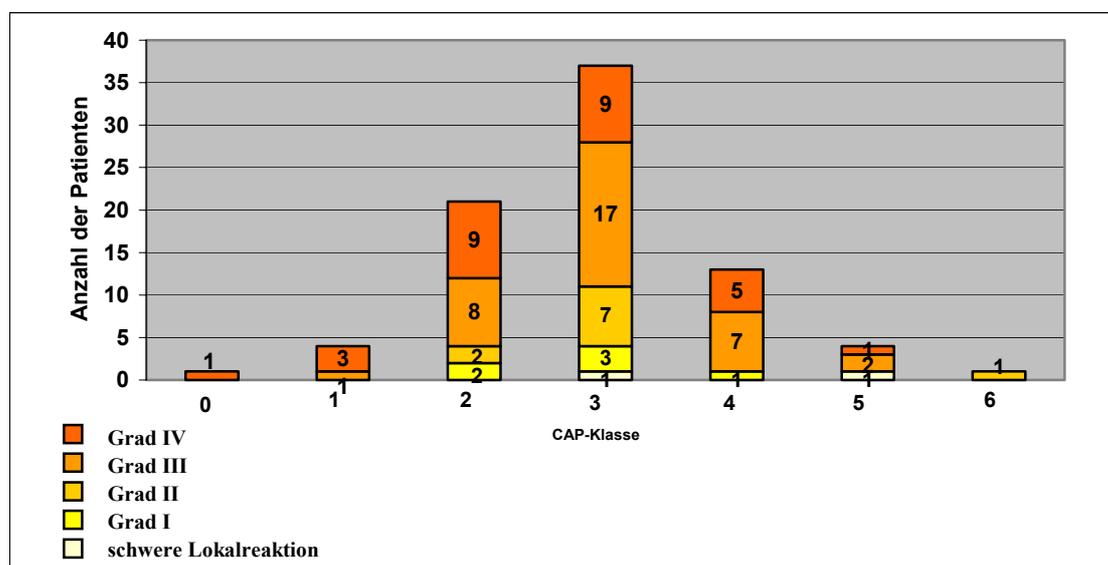


Abb. 9: Vergleich zwischen Schweregrad der allerg. Reaktion und IgE-Konzentration (in CAP-Klassen)

### 6.5.3 Spezifisches IgE und Nebenwirkungen bei der spezifischen Immuntherapie

Hier wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen spezifischem IgE im Serum und den Beschwerden, die bei der spezifischen Immuntherapie auftraten, besteht. Dies würde bedeuten, dass ein Patient mit niedrigen IgE-Konzentrationen keine oder nur geringe Nebenwirkungen während der Behandlung verspüren würde, während eine Person mit hohen IgE-Werten starke Beschwerden hätte. Dabei wurden wiederum die gemessenen RAST-Ergebnisse vom Zeitpunkt vor der Therapie verwendet. Die Werte sind in CAP-Klassen angegeben. Die Patienten wurden je nach Art der Beschwerden in drei Gruppen eingeteilt. In die erste Gruppe kamen nur die Personen ohne Nebenwirkungen, zur zweiten Gruppe zählen die Patienten mit ausschließlich lokalen Beschwerden und die dritte Gruppe enthält die Allergiker, die sowohl lokal als auch systemisch auf die Therapie reagiert haben. Die verschiedenen lokalen und systemischen Symptome wurden bereits erwähnt.

Der Vergleich zwischen spezifischem IgE und den aufgetretenen Beschwerden ergab folgendes Ergebnis (siehe Abbildung 10): Unter den 7 Patienten, die keinerlei Nebenwirkungen beklagten, wurde bei 1 (14%) eine CAP-Klasse 0 gemessen und bei jeweils 3 (43%) eine CAP-Klasse 2 bzw. 3. Bei den Personen mit ausschließlich lokalen Beschwerden wurde in 1 (2%) Fall eine CAP-Klasse 1 nachgewiesen, in 12 (26%) Fällen CAP-Klasse 2, bei 23 (50%) Patienten CAP-Klasse 3, bei 8 (18%) eine CAP-Klasse 4 und bei je 1 (2%) Person CAP-Klasse 5 bzw. 6. In der Gruppe der Patienten mit lokalen und systemischen Nebenwirkungen zeigt sich eine Verteilung wie folgt: unter den 28 Personen entfielen 3 (11%) auf die CAP-Klasse 1, 6 (21%) auf die CAP-Klasse 2, 11 (39%) auf die CAP-Klasse 3, 5 (18%) Personen auf die CAP-Klasse 4 und 3 (11%) Patienten auf die CAP-Klasse 5.

	<b>keine NW</b>	<b>lokale NW</b>	<b>lok. + syst.</b>
<b>CAP 0</b>	1 (14%)	0	0
<b>CAP 1</b>	0	1 (2%)	3 (11%)
<b>CAP 2</b>	3 (43%)	12 (26%)	6 (21%)
<b>CAP 3</b>	3 (43%)	23 (50%)	11 (39%)
<b>CAP 4</b>	0	8 (18%)	5 (18%)
<b>CAP 5</b>	0	1 (2%)	3 (11%)
<b>CAP 6</b>	0	1 (2%)	0
	<b>7 (100%)</b>	<b>46 (100%)</b>	<b>28 (100%)</b>

Abb. 10: Vergleich zwischen IgE-Konzentration und Nebenwirkungen während der SIT

Die tabellarische Darstellung zeigt deutlich, dass die Stärke der Therapienebenwirkungen keinesfalls von der Konzentration des spezifischen IgE abhängt. Das bedeutet, es ist nicht zu erwarten, dass beispielsweise Patienten mit einer hohen IgE-Konzentration besonders stark auf das applizierte Insektengift reagieren.

## 6.6 Intracutantestung

### 6.6.1 Verlauf der Intracutantestung

Mit den Ergebnissen aus der Intracutantestung wurde ähnlich verfahren wie mit den spezifischen IgE-Werten. Bei den 37 Patienten, von denen sowohl ein Testergebnis vom Zeitpunkt vor Beginn der spezifischen Immuntherapie, als auch vom Zeitpunkt nach Abschluß der Therapie vorlag, wurden diese beiden Werte miteinander verglichen. Eine Veränderung wurde dann angenommen, wenn sich der zweite Wert um mindestens eine Logarithmusstufe vom ersten unterschied. Erbrachte beispielsweise die Intracutantestung vor der Therapie eine Reaktion bei  $10^{-4}$  µg/ml und nach der Therapie bei  $10^{-1}$  µg/ml, so wäre das eine Verbesserung um drei Logarithmusstufen, also würde man den Patienten in der Graphik bei +3 ansiedeln.

Abbildung 11 zeigt nun die Verteilung unter den genannten 37 Patienten. In 5 (13%) Fällen kam es zu keiner Änderung in der Intracutantestung. Bei 3 (8%) Personen verschlechterte sich der Wert um eine Stufe. Bei 13 (35%) Patienten zeigte sich eine Verbesserung um eine Logarithmusstufe, bei 5 (13%) um zwei Stufen, bei 1 (3%) Person um drei Stufen. In 4 (11%) Fällen kam es zu einer Verbesserung um vier und in 3 (8%) Fällen um fünf Stufen. Bei je 1 (3%) Person führte die Therapie zu einer Verbesserung um sechs bzw. sieben Stufen und bei 1 (3%) Patienten sogar um acht Logarithmusstufen.

Der T-Test für verbundene Stichproben ergab für die Differenz zwischen Intracutantestung vorher und Intracutantestung nachher einen Mittelwert von  $10^{-2,03}$  mit dem Standardfehler des Mittelwertes von  $10^{0,37}$ . Es konnte eine signifikante Verbesserung der Werte im Verlauf der Therapie errechnet werden ( $p \leq 5\%$ ).

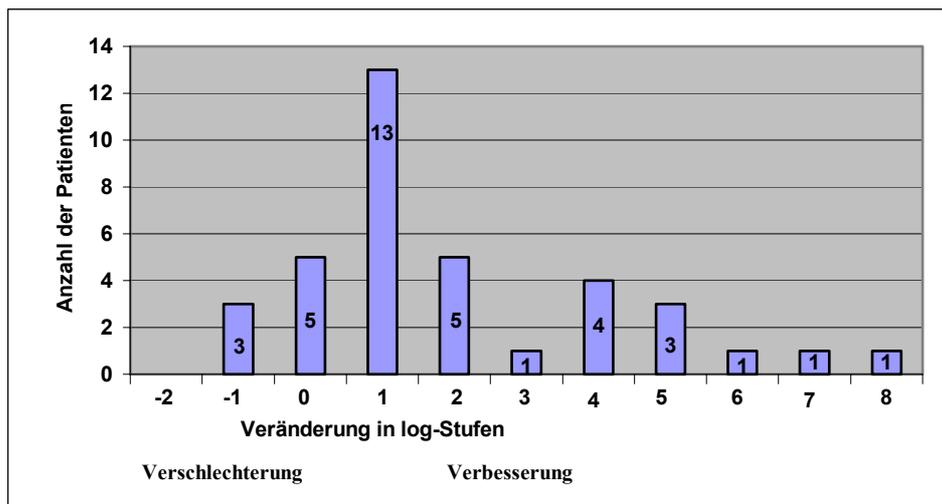


Abb. 11: Vergleich der Ergebnisse der IC-Testung vor und nach der SIT

### 6.6.2 Schweregrad der allergischen Reaktion und Intracutantestung

So wie die spezifischen IgE-Werte sollen auch die Ergebnisse aus der Intracutantestung mit dem Schweregrad der allergischen Reaktion (nach MÜLLER) verglichen werden. Dazu dienen die Ergebnisse der Hauttestung von allen 81 befragten Patienten. Sowohl Reaktionsgrad, als auch Testergebnisse beziehen sich auf den Zeitraum vor Beginn einer SIT. Abbildung 12 zeigt die entsprechende Verteilung: jeweils 1 (1%) Patient mit einer schweren Lokalreaktion wies im Intracutantest eine Sensibilisierung bei  $10^{-7}$  µg/ml bzw. bei  $10^{-3}$  µg/ml auf. Bei Schweregrad I reagierten 1 (1%) Person bei  $10^{-10}$  µg/ml, 1 (1%) bei  $10^{-8}$  µg/ml, 1 (1%) bei  $10^{-6}$  µg/ml, 2 (2%) bei  $10^{-4}$  µg/ml und 1 (1%) bei  $10^{-3}$  µg/ml. Unter den Personen mit einer Reaktion Grad II, ergab sich in 2 (2%) Fällen eine Hauttestschwelle von  $10^{-7}$  µg/ml, in 3 (4%) Fällen von  $10^{-6}$  µg/ml, bei jeweils 2 (2%) Personen kam es zu einer Reaktion bei einer Konzentration von  $10^{-4}$  µg/ml bzw.  $10^{-2}$  µg/ml und in 1 (1%) Fall bei  $10^{-1}$  µg/ml. Die Patienten mit einem Schweregrad III zeigten folgende Verteilung: 1 (1%) reagierte im Test bei  $10^{-6}$  µg/ml, 2 (2%) reagierten bei  $10^{-5}$  µg/ml, 6 (8%) bei  $10^{-4}$  µg/ml, 8 (11%) bei  $10^{-3}$  µg/ml, 15 (19%) bei  $10^{-2}$  µg/ml und 3 (4%) bei  $10^{-1}$  µg/ml. Bei den Patienten mit einer allergischen Reaktion Grad IV zeigten 2 (2%) Personen bei einer Giftmenge von  $10^{-8}$  µg/ml eine positive Reaktion, 2 (2%) Patienten bei  $10^{-6}$  µg/ml, ebenfalls 2 (2%) bei  $10^{-5}$  µg/ml, 1 (1%) bei  $10^{-4}$  µg/ml, 7 (10%) bei  $10^{-3}$  µg/ml, 8 (11%) reagierten bei  $10^{-2}$  µg/ml, 4 (6%) bei  $10^{-1}$  µg/ml und 2 (2%) Personen wiesen keine positive Reaktion im Hauttest auf.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergab einen Wert von  $r = 0,383$ . Das heißt, dass zwischen dem Schweregrad der Reaktion und den Ergebnissen der Intracutantestung keine Korrelation besteht.

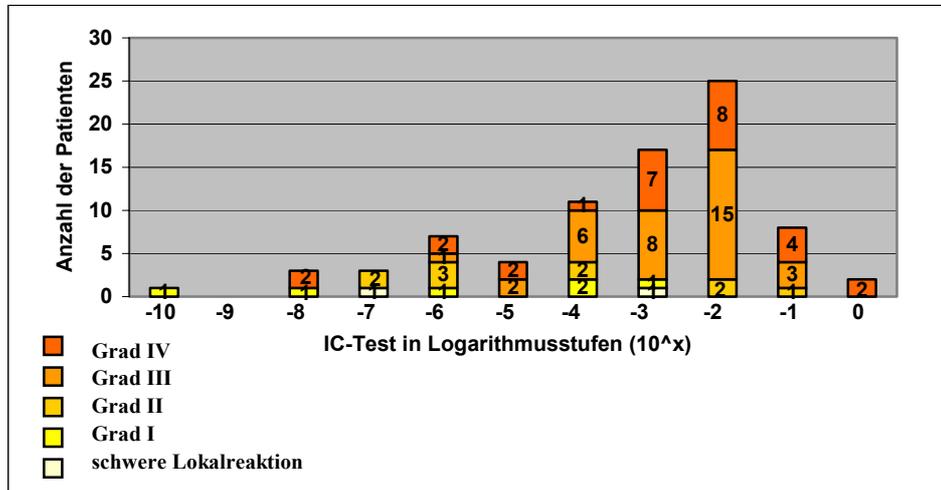


Abb. 12: Vergleich zwischen Schweregrad der allerg. Reaktion und den Werten in der IC-Testung

### 6.6.3 Intracutantestung und Nebenwirkungen bei der spezifischen Immuntherapie

Hier soll überprüft werden, ob die Sensibilität im Hauttest mit den Therapiebeschwerden bei der SIT im Zusammenhang steht. Dies würde bedeuten, dass ein Patient, der in der Intracutantestung bereits bei geringen Giftkonzentrationen positiv reagiert, während der spezifischen Immuntherapie vermehrt Nebenwirkungen verspürt. Entsprechend hätte ein Patient, der im Hauttest erst bei hohen Dosen des Insektengiftes eine Reaktion zeigt, weniger mit therapiebedingten Beschwerden zu rechnen. Analog dem Vergleich von spezifischem IgE und Nebenwirkungen bei der Hyposensibilisierung, wurden auch hier die Patienten in drei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob keine, nur lokale oder lokale und systemische Symptome aufgetreten sind. Die Ergebnisse der Intracutantestung beziehen sich auf den Zeitpunkt vor Therapiebeginn. Die angegebenen Werte bezeichnen die jeweilige Giftkonzentration, bei der eine positive Hautreaktion aufgetreten ist.

Abbildung 13 zeigt, dass von den 7 Personen, die keine Nebenwirkungen beklagten, 1 (14%) Patient keinerlei Reaktion im Hauttest zeigte, 3 (44%) reagierten bei einer Konzentration von  $10^{-2}$   $\mu\text{g/ml}$  und jeweils 1 (14%) bei  $10^{-4}$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10^{-5}$   $\mu\text{g/ml}$  und  $10^{-6}$   $\mu\text{g/ml}$ . Unter den

51 Patienten, die lediglich über lokale Beschwerden während der Behandlung berichteten, war in 1 (2%) Fall das Testergebnis negativ, 7 (15%) Personen zeigten eine Sensibilisierung bei  $10^{-1}$  µg/ml, 11 (24%) bei  $10^{-2}$  µg/ml, ebenfalls 11 (24%) Patienten bei  $10^{-3}$  µg/ml und 6 (13%) bei  $10^{-4}$  µg/ml. 1 (2%) Patient reagierte bei einer Konzentration von  $10^{-5}$  µg/ml, 4 (9%) bei  $10^{-6}$  µg/ml, 1 (2%) bei  $10^{-7}$  µg/ml und 3 (7%) bei  $10^{-8}$  µg/ml. In 1 (2%) Fall kam es bereits bei einer Giftmenge von  $10^{-10}$  µg/ml zu einer positiven Reaktion.

Die Verteilung der Patienten mit lokalen und systemischen Nebenwirkungen sieht wie folgt aus: 1 (4%) Personen zeigten eine Sensibilisierung bei  $10^{-1}$  µg/ml, 11 (40%) bei  $10^{-2}$  µg/ml, 6 (21%) bei  $10^{-3}$  µg/ml und 4 (14%) bei  $10^{-4}$  µg/ml. Jeweils 2 (7%) Patienten zeigten eine positive Reaktion bei  $10^{-5}$  µg/ml,  $10^{-6}$  µg/ml und  $10^{-7}$  µg/ml.

	<b>keine NW</b>	<b>Lokale NW</b>	<b>Lok. + syst.</b>
<b>neg.</b>	1 (14%)	1 (2%)	0
<b><math>10^{-1}</math> µg/ml</b>	0	7 (15%)	1 (4%)
<b><math>10^{-2}</math> µg/ml</b>	3 (44%)	11 (24%)	11 (40%)
<b><math>10^{-3}</math> µg/ml</b>	0	11 (24%)	6 (21%)
<b><math>10^{-4}</math> µg/ml</b>	1 (14%)	6 (13%)	4 (14%)
<b><math>10^{-5}</math> µg/ml</b>	1 (14%)	1 (2%)	2 (7%)
<b><math>10^{-6}</math> µg/ml</b>	1 (14%)	4 (9%)	2 (7%)
<b><math>10^{-7}</math> µg/ml</b>	0	1 (2%)	2 (7%)
<b><math>10^{-8}</math> µg/ml</b>	0	3 (7%)	0
<b><math>10^{-9}</math> µg/ml</b>	0	0	0
<b><math>10^{-10}</math> µg/ml</b>	0	1 (2%)	0
	7 (100%)	46 (100%)	28 (100%)

Abb. 13: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der IC-Testung und den Nebenwirkungen während der SIT

In der Abbildung wird deutlich, dass kein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Intracutantestung und den Nebenwirkungen bei der SIT besteht. Folglich kann man zum Beispiel nicht von einer sehr niedrigen Reaktionsschwelle im Hauttest auf eine übermäßige klinische Reaktion während der Therapie schließen.

## 6.7 Zusammenhang zwischen Intracutantestung und spez. IgE

Es stellt sich nun die Frage, ob eine Korrelation zwischen der Reaktion in der Intracutantestung und der Höhe des spez. IgE besteht. Könnte man demnach also sagen, dass ein Patient, der schon bei geringen Dosierungen im IC-Test positiv reagiert auch entsprechend hohe IgE-Werte im Labor aufweist?

In Abbildung 14 wird ersichtlich, dass es bei den 81 untersuchten Patienten in 1 (1%) Fall bereits bei einer Giftmenge von  $10^{-10}$  µg/ml zu einer Hautreaktion kam. Bei diesem Patienten wurde eine CAP-Klasse 4 nachgewiesen. 3 (4%) Patienten reagierten bei  $10^{-8}$  µg/ml, in der Bestimmung der spez. IgE-Werte ergab sich dabei eine CAP-Klasse 3. Bei den insgesamt 3 Fällen, die eine Sensibilisierung bei  $10^{-7}$  µg/ml zeigten, wurden bei je 1 (1%) Patienten die CAP-Klassen 2, 3 und 5 gemessen. Bei 4 (5%) der 7 Patienten mit einer Hauttestschwelle von  $10^{-6}$  µg/ml, wurde eine CAP-Klasse 3 nachgewiesen, in den übrigen 3 Fällen ergaben sich bei jeweils 1 (1%) Person die CAP-Klassen 1, 2 und 4. Bei einer Insektengiftmenge von  $10^{-5}$  µg/ml reagierten 4 Personen, davon zeigten 3 (4%) eine CAP-Klasse 3 und 1 (1%) eine CAP-Klasse 2. Unter den 11 Patienten mit einer positiven Reaktion bei  $10^{-4}$  µg/ml ergab sich in der IgE-Bestimmung folgende Verteilung: in 1 (1%) Fall wurde eine CAP-Klasse 1 nachgewiesen, bei 2 (3%) die CAP-Klasse 2, bei 7 (9%) die CAP-Klasse 3 und bei 1 (1%) die CAP-Klasse 4. Jeweils 4 (5%) Personen mit einer Hauttestschwelle von  $10^{-3}$  µg/ml zeigten eine CAP-Klasse 2 bzw. 4, 8 (10%) Patienten eine CAP-Klasse 3 und 1 (1%) Patient eine CAP-Klasse 5. In 25 Fällen reagierten die Patienten bei einer Insektengiftmenge von  $10^{-2}$  µg/ml, dabei wurde bei 1 (1%) eine CAP-Klasse 1 bestimmt, bei 7 (9%) eine CAP-Klasse 2, bei 9 (12%) eine CAP-Klasse 3, bei 5 (6%) eine CAP-Klasse 4, bei 2 (2%) eine CAP-Klasse 5 und bei 1 (1%) eine CAP-Klasse 6. 8 Personen reagierten in der Intracutantestung bei einer Dosis von  $10^{-1}$  µg/ml, bei jeweils 1 (1%) Patienten wurde eine CAP-Klasse 1 bzw. 4 nachgewiesen, bei 4 (5%) Personen eine CAP-Klasse 2 und bei 2 (3%) eine CAP-Klasse 3. Insgesamt 2 Patienten zeigten auch bei hohen Giftmengen keine positive Hautreaktion, in 1 (1%) dieser Fälle ließ sich auch keine erhöhte IgE-Konzentration nachweisen, im anderen Fall (1%) wurde eine CAP-Klasse 2 gemessen.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergab einen Wert von  $r = -0,13$ . Das heißt, dass zwischen der Reaktion in der Intracutantestung und der Höhe der spez. IgE-Werte keine Korrelation besteht.

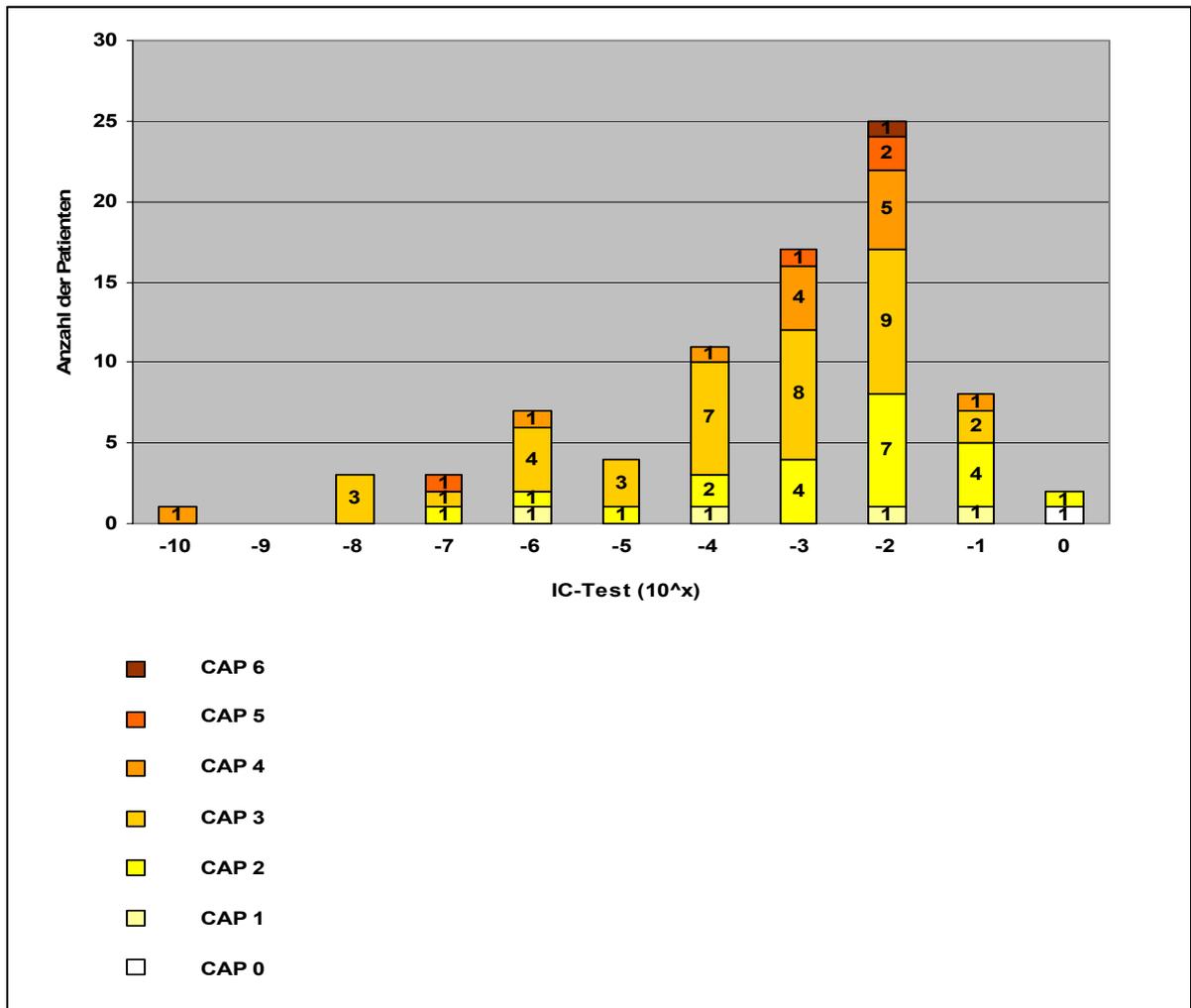


Abb. 14: Vergleich zwischen spezifischem IgE und IC-Testung

## 6.8 Reaktionen auf einen Bienen- oder Wespenstich während und nach einer SIT

Bei der Durchführung einer spezifischen Immuntherapie erscheint die Frage am wichtigsten, ob sich durch die Behandlung die Reaktion auf einen erneuten Bienen- oder Wespenstich verbessert und damit das Risiko einer lebensgefährlichen anaphylaktischen Reaktion vermindert wird.

Unter den 81 untersuchten Patienten kam es in 18 Fällen während und in 12 Fällen nach Durchführung einer SIT zu einem Feldstichereignis. Es soll nun geprüft werden, inwieweit sich die allergische Reaktion auf das Insektengift verändert hat. Eine Verbesserung oder Verschlechterung wurde bei einer Änderung des Reaktionsgrades um mindestens eine Stufe nach Müller angenommen.

Während der Durchführung der Therapie wurden von den 81 Patienten 18 Personen wieder gestochen. Dabei zeigte sich in 15 (83%) Fällen eine Verbesserung der Symptomatik und in 3 (17%) Fällen eine Reaktionspersistenz. Zu einer Verschlechterung kam es bei keinem Patienten (siehe Abbildungen 15 und 16). Erwähnenswert ist dabei, dass eine Verbesserung der Reaktion in fast allen Fällen bedeutete, dass nur noch leichte lokale oder gar keine Symptome mehr auftraten (in Abbildung 16 jeweils als „keine Reaktion“ bezeichnet; das Gleiche gilt für Abbildung 18).

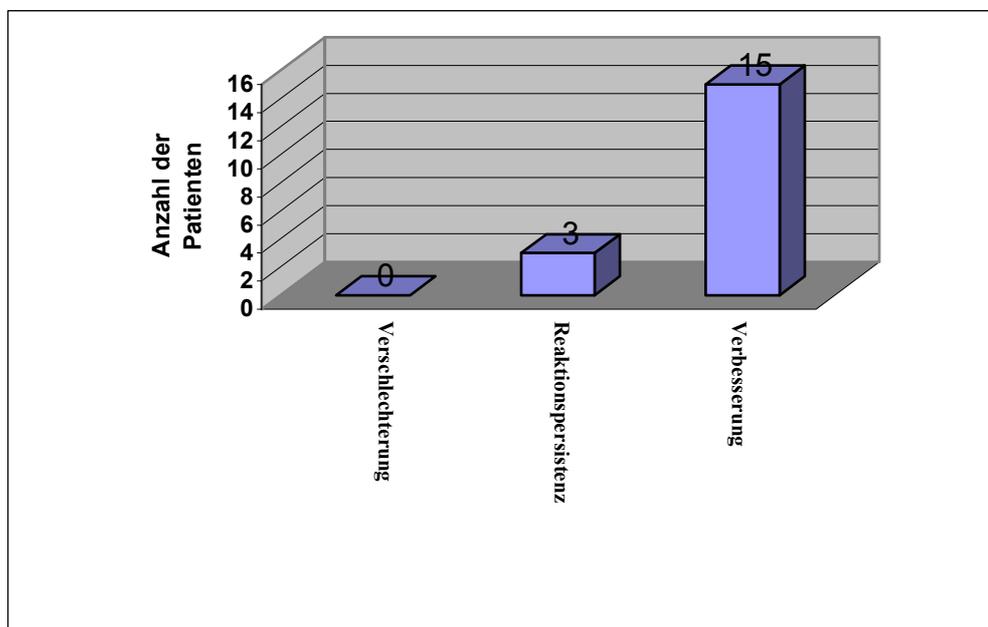


Abb.15: Reaktion auf ein Bienen- oder Wespenstich während der Durchführung einer SIT

<b>Patient</b>	<b>Reaktion auf einen Stich vor SIT</b>	<b>Reaktion auf Feldstich während SIT</b>
1	Grad IV	keine Reaktion
2	Grad III	keine Reaktion
3	Grad III	keine Reaktion
4	Grad IV	keine Reaktion
5	Grad IV	Grad III
6	Grad III	keine Reaktion
7	Grad IV	keine Reaktion
8	Grad III	Grad III
9	Grad III	keine Reaktion
10	Grad IV	keine Reaktion
11	Grad II	keine Reaktion
12	Grad I	keine Reaktion
13	Grad IV	keine Reaktion
14	Grad I	keine Reaktion
15	Grad III	keine Reaktion
16	Grad II	keine Reaktion
17	Grad IV	Grad IV
18	Grad IV	Grad IV

Abb.16: Reaktion auf einen Bienen- oder Wespenstich vor und während der Durchführung einer SIT

Wie die Abbildungen 17 und 18 zeigen, wurden 12 Patienten nach regelrechter Beendigung der SIT erneut durch das allergieauslösende Insekt gestochen. Bei 10 (83%) Personen kam es hierbei zu einer Verbesserung der Symptomatik, bei 2 (17%) zeigte sich eine Reaktionspersistenz. Eine Verschlechterung wurde nicht festgestellt.

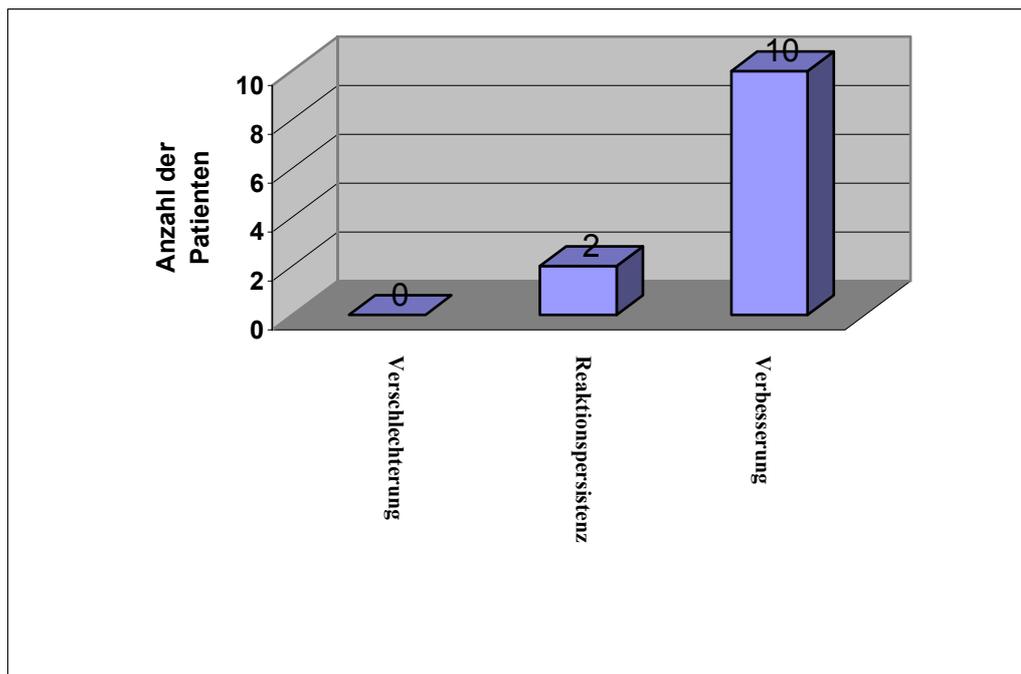


Abb.17: Allergische Reaktion auf ein Feldstichereignis nach regelrechter Durchführung einer SIT

Patient	Reaktion auf einen Stich vor SIT	Reaktion auf Feldstich nach SIT
1	Grad I	keine Reaktion
2	Grad I	keine Reaktion
3	Grad IV	Grad III
4	Grad III	Grad III
5	Grad IV	keine Reaktion
6	Grad III	Grad I
7	Grad IV	keine Reaktion
8	Grad III	keine Reaktion
9	Grad I	keine Reaktion
10	Grad III	keine Reaktion
11	Grad III	keine Reaktion
12	Grad IV	Grad IV

Abb.18: Reaktion auf einen Bienen- oder Wespenstich vor und nach Durchführung einer SIT

Von den Patienten, die die Therapie frühzeitig abgebrochen haben, ist 1 Personen nach Abbruch der SIT wieder gestochen worden. Es zeigte sich eine Verbesserung der Reaktion von Grad IV auf eine ausschließlich lokale Schwellung. Der Patient hatte die Therapie nach zwei Jahren beendet.

Zwischen den Patienten aus den Abbildungen 15 und 17 bestehen Überschneidungen. Das heißt insgesamt 4 Patienten wurden sowohl während, als auch nach Beendigung der Therapie erneut gestochen. Bei 3 dieser Patienten trat beim Stichereignis während der SIT bereits eine Verbesserung auf. Ebenso vermerkten diese Patienten eine Verbesserung der Reaktion auf einen Feldstich nach Beendigung der Therapie. Einer dieser 4 Patienten zeigte keine Reaktionsänderung.

## 6.9 Korrelation zwischen Feldstichereignis, spezifischem IgE-Wert und Intracutantestung

Wie bereits oben dargestellt, wurden 12 Patienten nach regelrechter Beendigung der SIT erneut durch das allergieauslösende Insekt gestochen. Es wurde überprüft, ob sich bei einer Veränderung der spezifischen IgE-Werte und/oder der Intracutantestung auf eine Veränderung der allergischen Reaktion schließen lässt, bzw. ob sich bei gleichbleibenden Testergebnissen auch keine Reaktionsänderung auf einen Feldstich ergibt (Abbildung 19). Eine Verbesserung oder Verschlechterung wurde bei den IgE-Werten bei einer Veränderung von mindestens einer CAP-Klasse angenommen. In der Intracutantestung musste sich die Reaktionsschwelle um wenigstens eine Logarithmusstufe und bei der allergischen Reaktion auf einen Bienen- oder Wespenstich um mindestens einen Grad nach Müller geändert haben.

Von den 12 Patienten lagen in 9 Fällen die IgE-Konzentration vom Zeitpunkt vor der Therapie und vom Zeitpunkt nach der Hyposensibilisierung vor. Dabei zeigten 5 (55%) Personen sowohl bei den IgE-Werten, als auch bei der Schwere der allergischen Reaktion eine Verbesserung. Bei 1 (11%) Patienten änderten sich weder die Laborwerte, noch die klinische Symptomatik auf einen Feldstich. In 2 (22%) Fällen kam es trotz gleichbleibender Konzentrationen des spezifischen IgE zu einer Verbesserung der Reaktion auf ein Feldstichereignis. 1 (11%) Patient zeigte bei gleichbleibender allergischer Reaktion eine Verschlechterung der spezifischen IgE-Konzentration. Das bedeutet, es besteht in insgesamt 6

(67%) Fällen eine Übereinstimmung zwischen Veränderung der spezifischen IgE-Werte und der Änderung der Schwere der allergischen Reaktion.

Bei der Intracutantestung lagen ebenfalls von 9 Personen die Ergebnisse vom Zeitpunkt vor und nach der Hyposensibilisierung vor. In 8 (89%) Fällen hatten sich die Hauttestergebnisse verbessert, in 1 (11%) Fall war das Testergebnis unverändert. Von diesen 8 konnte bei 6 (75%) Patienten neben der Änderung im Intracutantest auch eine Verbesserung der Reaktion auf ein erneutes Stichereignis festgestellt werden, in 2 (25%) Fällen zeigte sich jedoch keine Reaktionsänderung. Bei dem Patienten mit gleichbleibendem Hauttest zeigte sich trotzdem eine Verbesserung der Stichreaktion.

Vergleicht man sowohl die IgE-Konzentrationen, als auch die Hauttestergebnisse mit der Reaktionsänderung, ergibt sich folgende Verteilung: in 4 (44%) Fällen stimmten Laborwerte und Intracutantestung überein, wobei es jeweils zu einer Verbesserung der Werte kam. Bei allen 4 Personen zeigte sich auch in der allergischen Reaktion eine positive Veränderung. In den anderen 6 (66%) Fällen gab es keine Übereinstimmung zwischen den drei Ergebnissen.

<b>Patient</b>	<b>Reaktionsänderung</b>	<b>spez. IgE</b>	<b>Intracutantest</b>
1	Verbesserung (Grad I → keine Reaktion)	Verbesserung (CAP 3 → CAP 2)	Verbesserung (1 Logarithmusstufe)
2	Verbesserung (Grad I → keine Reaktion)	Verbesserung (CAP 3 → CAP 0)	Verbesserung (2 Logarithmusstufen)
3	Verbesserung (Grad IV → Grad III)	Persistenz (CAP 2 → CAP 2)	Verbesserung (1 Logarithmusstufe)
4	Persistenz (Grad III → Grad III)	Persistenz (CAP 2 → CAP 2)	Verbesserung (1 Logarithmusstufe)
5	Verbesserung (Grad III → Grad I)	Verbesserung (CAP 4 → CAP 3)	Persistenz
6	Verbesserung (Grad IV → keine Reaktion)	Persistenz (CAP 3 → CAP 3)	Verbesserung (1 Logarithmusstufe)
7	Verbesserung (Grad I → keine Reaktion)	Verbesserung (CAP 2 → CAP 1)	Verbesserung (6 Logarithmusstufen)
8	Verbesserung (Grad III → keine Reaktion)	Verbesserung (CAP 2 → CAP 0)	Verbesserung (1 Logarithmusstufe)
9	Persistenz (Grad IV → Grad IV)	Verschlechterung (CAP 3 → CAP 4)	Verbesserung (1 Logarithmusstufe)

Abb. 19: Zusammenhang zwischen Reaktionsänderung und Veränderung von spez. IgE bzw. Intracutantestung

## 6.10 Verlauf der spezifischen IgG-Werte

Wie bereits erwähnt, wird von manchen Autoren das spezifische IgG im Gegensatz zum spezifischen IgE als schützend bezeichnet. Deshalb soll sich die IgG-Konzentration im Laufe der spezifischen Immuntherapie erhöhen.

Bei den 81 Befragten, lagen in 37 Fällen die entsprechenden Werte vom Zeitpunkt vor und nach der Therapie vor. Bei 26 (70%) Patienten hat sich das spezifische IgG erniedrigt, bei 11 (30%) erhöht. Dabei konnte kein Zusammenhang zu den Veränderungen der spezifischen IgE-Werte und der Intracutantestung, sowie zur Reaktionsänderung auf ein Feldstichereignis festgestellt werden.

Im Vergleich mit den Laborwerten und Hauttestergebnissen vor Beginn der Therapie, sowie mit dem Schweregrad der allergischen Reaktion und den Beschwerden bei der Therapie zeigte sich ebenfalls keine Korrelation.

## **7. Diskussion**

Wie man aus den bisherigen Ausführungen entnehmen konnte, stellt die SIT gegen Hymenoptereingifte eine kosten- und zeitintensive Therapieform dar. Die Tatsache, daß 82% der Befragten bereit waren, sich einer dreijährigen Therapie zu unterziehen, zeigt jedoch, daß sich dieser enorme Aufwand lohnt. Die Betroffenen nehmen ihre Erkrankung ernst und nutzen die zur Verfügung stehende Therapiemöglichkeit gerne. Deshalb sollte kein Arzt es versäumen, jedem Patienten mit einer solchen Insektengiftallergie zu einer ausführlichen Diagnostik, sowie zu einer Immuntherapie zu raten und ihn an eine allergologische Klinik zu überweisen.

Es stellt sich nun die Frage, ob man die Zahl der Patienten, die die Therapie bis zum Ende durchführen, durch verschiedene Maßnahmen noch erhöhen könnte. Betrachtet man sich die Begründungen für einen frühzeitigen Therapieabbruch, so stellen nicht wie vielleicht erwartet die therapiebedingten Beschwerden die häufigste Ursache dar. Von insgesamt 81 Patienten haben nur 4 (5%) die Therapie wegen schlechter Verträglichkeit beendet. In einer Studie von RZANY, PRZYBILLA, JARISCH, ABERER, DIETSCHI, WÜTHRICH, BÜHLER, FROSCH, RAKOSKI, KIEHN, KUHN, URBANEK und RING (1991) waren es dagegen 35% (8 von 23 Patienten), die die SIT wegen schwereren Nebenwirkungen abbrechen mussten. Diese verschiedenen Ergebnisse könnten durch die unterschiedlichen Fallzahlen zustande kommen.

Häufigere Ursache für einen Therapieabbruch ist die fehlende Möglichkeit, regelmäßig in die dermatologische Ambulanz der Universitätsklinik zu kommen. Obwohl die Patienten darüber aufgeklärt wurden, dass die Möglichkeit besteht, zu einem niedergelassenen Arzt zu wechseln und auch entsprechende Kollegen in unmittelbarer Nähe zum Wohnort empfohlen wurden, haben einige diese Alternative nicht genutzt mit der Aussage, man habe sie darüber nicht informiert. Meiner Meinung nach liegt es in diesen Fällen wohl an einer mangelnden Bereitschaft der Betroffenen, sich dieser doch längerfristigen Therapie zu unterziehen. Denn wie oben gezeigt, gibt es viele Patienten, die eine andere Möglichkeit gefunden und sie auch genutzt haben.

Warum man als Hauptgrund für einen frühzeitigen Abbruch der SIT die therapiebedingten Beschwerden annehmen könnte, zeigte sich in Abbildung 6. So wiesen die Patienten mit Therapieabbruch zu einem größeren Teil lokale und systemische Beschwerden auf, während

die Patienten mit Therapieabschluß in der Mehrzahl der Fälle über rein lokale Nebenwirkungen klagten.

Betrachtet man nun alle 81 Patienten gemeinsam, so zeigt sich, daß insgesamt 66% der Befragten über keine oder rein lokale Beschwerden berichteten und nur 34% zusätzlich leichte systemische Reaktionen zeigten. Hier sollte noch erwähnt werden, daß gerade leichte lokale Reaktionen nicht immer allergischer Natur sein müssen, sondern auch aufgrund der toxischen Wirkung der Peptide und Phospholipasen im Insektengift auftreten können (BROCKOW, KIEHN, RIETHMÜLLER, VIELUF, RING, 1997).

Eine Studie von RUÉFF, REIßIG und PRZYBILLA (1997) ergab vergleichbare Ergebnisse. Zwar gab es unter den 144 Patienten keinen, der keinerlei Nebenwirkungen verspürte und somit alle zumindest über eine lokale Reaktion klagten, jedoch zeigten auch hier nur 40% leichte systemische Nebenwirkungen.

In einer Studie von YOULTEN, ATKINSON und LEE (1995) klagten sogar nur 22% der 109 untersuchten Patienten über systemische Nebenwirkungen während der Therapie, wobei auch hier die Reaktionen eher mild waren und meist keiner Therapie bedurften. Außerdem wurde, ebenso wie in der vorliegenden Studie, eine bessere Verträglichkeit bei der Einleitung nach dem Depot-Verfahren im Gegensatz zur stationären Schnellhyposensibilisierung festgestellt.

Auch WESTALL, THIEN, CZARNY, O'HEHIR und DOUGLASS (2001) berichten über das Auftreten von systemischen Reaktionen im Rahmen einer SIT bei 26 (38%) der insgesamt 68 behandelten Patienten. In allen Fällen kam es zu lokalen Nebenwirkungen an der Injektionsstelle.

Etwas anders stellt sich die Verteilung in einer Studie von TREUDLER, TEBBE und ORFANOS (1997) dar. Hier kam es in 50% der Fälle zu systemischen Reaktionen während der Immuntherapie. Die Ursache für diese hohe Zahl an Nebenwirkungen scheint bei gleichen Therapieschemata am ehesten die Auswahl der Patienten sein. Es handelte sich dabei um ein relativ kleines Kollektiv von 20 Patienten und die Indikation zur SIT wurde nach einem Punkteschema gestellt, welches neben allergischem Reaktionsgrad, In-vivo- und In-vitro-Diagnostik, das Expositionsrisiko berücksichtigt.

Wie bereits erwähnt berichten manche Autoren über das Auftreten einer Kälteurticaria als unerwünschte Nebenwirkung der SIT. Dabei trat bei einer 49-jährigen Insektengiftallergikerin während der Immuntherapie erstmals eine Kälteurticaria auf. Die Symptomatik verschwand nach Abbruch der SIT (ANFOSSO-CAPRA, PHILIP-JOET, REYNAUD-GAUBERT, ARNAUD, 1990). HOGENDIJK und HAUSER berichten in einer Abhandlung von 1997 von einer Patientin, bei der es dreimalig nach einem Wespenstich zum Auftreten einer

Kälteurticaria kam. Auch hier verschwand die Symptomatik nach einiger Zeit vollständig. In der vorliegenden Studie gab ausschließlich einer der 81 Patienten die Entwicklung solcher Beschwerden an, wobei sich diese allergische Reaktion auch über die Beendigung der Immuntherapie hinaus erhalten hat.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die SIT insgesamt gut vertragen wird und es sich bei den therapiebedingten Beschwerden in der Mehrzahl der Fälle ausschließlich um lokale Schwellung und Rötung handelt. Die seltener auftretenden systemischen Nebenwirkungen verlaufen meist mild und ohne Therapiebedarf und sind daher für die meisten Patienten kein Grund zur Beendigung der Behandlung. Die Therapieverfahren, die eine langsamere Dosissteigerung vorsehen, scheinen sogar noch verträglicher zu sein als die schnellen Einleitungsmethoden. Zudem gibt es auch noch Möglichkeiten, eine Immuntherapie so zu modifizieren, daß sie für den Patienten besser verträglich ist. So zum Beispiel durch Herabsetzen der Erhaltungsdosis, prophylaktische Antihistaminikagabe oder durch eine kombinierte aktive und passive Hyposensibilisierung (MÜLLER, 1990; GALL, BATHE, KAUFMANN, 1997). Auch das Auftreten einer Kälteurticaria als „systemische Nebenwirkung“ bei der SIT wurde bisher so selten beschrieben, daß dies kein Grund darstellt, auf eine Immuntherapie zu verzichten.

Problematisch wird die Durchführung einer SIT allerdings bei Patientin, die zusätzlich an einer Mastozytose leiden. Wie bereits erwähnt, haben Studien gezeigt, dass es im Rahmen einer Mastozytose zu systemischen Reaktionen nach Insektenstichen kommen kann. Dabei handelt es sich in der Regel um Patienten mit einer kutanen Mastozytose, also ohne systemische Manifestation. Häufig jedoch sind bei diesen Patienten die klinischen Zeichen, wie z.B. die Urticaria pigmentosa, kaum sichtbar, daher auch der Begriff „okkulte Mastozytose“. Es hat sich gezeigt, dass in den meisten Fällen keine IgE-Vermittelte allergische Reaktion nachweisbar ist, so dass man von einer direkten Histaminfreisetzung aus den Mastzellen ausgehen muß (durch z.B. Mellitin und Phospholipasen im Insektengift). Die in den Mastzellen gespeicherte Tryptase läßt sich anschließend im Serum nachweisen. (BLECK, VIELUF, 1997; BIEDERMANN, RUEFF, SANDER, PRZYBILLA, 1999; LUDOLPH-HAUSER, SCHÖPF, RUEFF, PRZYBILLA, 2004).

In einer Studie von 1997 (BLECK, VIELUF) hat sich gezeigt, dass v.a. die Patienten mit einer nicht IgE-vermittelten systemischen Reaktion nach Insektenstichen sehr starke Nebenwirkungen bei der SIT entwickelten. In der Mehrzahl der Fälle war dies ein Grund für einen frühzeitigen Therapieabbruch. Trotzdem wird in allen Fällen eine solche Behandlung empfohlen, ggf. mit Gabe von systemischen H1- und H2-Blockern zur Verringerung der

Nebenwirkungen. Zusätzlich sollte bei jedem Patienten, der während einer SIT immer wieder mit ausgeprägten Nebenwirkungen reagiert, eine Mastozytose ausgeschlossen werden.

Auf die Frage hin, ob ein Zusammenhang zwischen den therapiebedingten Beschwerden und den spezifischen IgE-Werten besteht, hat sich gezeigt, daß sowohl bei den Patienten ohne Nebenwirkungen, als auch bei denjenigen mit lokalen sowie lokalen und systemischen Beschwerden, der Hauptanteil der Patienten eine spezifische IgE-Konzentration der CAP-Klassen 2 und 3 aufwies. Dies bedeutet, dass sich anhand der gemessenen IgE-Werte keine Aussage über die zu befürchtenden Nebenwirkungen unter der Hyposensibilisierung machen läßt. Auch RUËFF, REIßIG und PRZYBILLA (1997) konnten in ihrer Studie mit 144 Patienten keinen Zusammenhang feststellen. Ebenso zeigten andere Studien (TREUDLER, TEBBE, ORFANOS, 1997 und WESTALL, THIEN, CZARNY, O'HEHIR, DOUGLASS, 2001), daß die therapiebedingten Beschwerden nicht mit den spezifischen IgE-Werten korrelieren.

Daher ist es auch nicht möglich, anhand der Laborparameter festzulegen, ob sich beispielsweise ein Patient mit hohen IgE-Werten vorzugsweise einer langsamen oder ambulanten Therapieeinleitung unterziehen sollte, um stärkere und eventuell sogar bedrohlichere Nebenwirkungen zu vermeiden.

Auch der Vergleich der therapiebedingten Beschwerden mit den Ergebnissen aus der Intracutantestung ergab keinen Zusammenhang. Auch hier wies in allen drei Gruppen die Mehrzahl der Patienten eine Hauttestschwelle von  $10^{-2}$  bzw.  $10^{-3}$  µg/ml auf.

Ebenso wie beim Vergleich von Nebenwirkungen und spezifischen IgE-Werten, stimmen die Ergebnisse mit den bereits genannten Studien überein, obwohl ich persönlich hier eher einen Zusammenhang erwartet hätte. Schließlich wird sowohl beim Hauttest, als auch bei der Immuntherapie das entsprechende Gift in die Haut appliziert. Da aber bei der Testung eine wesentlich geringere Giftdosis verwendet wird, ist die entsprechende allergische Reaktion wohl nicht mit der Reaktion während der Therapie vergleichbar.

Betrachtet man die Änderung der spezifischen IgE-Konzentrationen im Verlauf der SIT, so zeigt sich eine signifikante Abnahme der gemessenen Werte. Bei insgesamt 43% der Patienten kam es zu einer Verbesserung der IgE-Konzentrationen. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Studie von MÜLLER, HELBLING und BISCHOF (1989) mit 67 Patienten und mit einer Arbeit von DÖBBELING, BRASCH, HENSELER und FÖLSTER-HOLST (1995) mit

101 Patienten, wo es sogar in 63% der Fälle zu einer Verbesserung der in-vitro-Ergebnisse kam. Im Gegensatz dazu beschreiben JEEP, MEYSEL und KUNKEL in einer Arbeit von 1992, dass es nicht zu einer signifikanten Abnahme der spezifischen IgE- Werte während der SIT kam. Allerdings handelt es sich dabei um eine Studie mit einem sehr kleinen Patientenkollektiv aus 10 Patienten. Außerdem wurde das spezifische IgE ausschließlich im Verlauf des ersten Jahres der Therapie bestimmt und somit in einem sehr frühen Stadium der SIT.

Weiterhin wurde der Zusammenhang von allergischem Reaktionsgrad nach Bienen- oder Wespenstich und Konzentration des spezifischen IgE untersucht. Zunächst hat sich gezeigt, dass die allergische Reaktion auf einen Stich vor Beginn der SIT in der Mehrzahl der Fälle (78%) vom Schweregrad III oder IV war. In einer Studie von TREUDLER, TEBBE und ORFANOS (1997) reagierten ebenfalls 80% der 20 untersuchten Patienten mit einem Schweregrad III oder IV. RUEFF, REIßIG und PRZYBILLA (1997) beschreiben dagegen, dass die 144 Patienten ihrer Studie in 86% der Fälle mit einem Grad II bzw. III reagierten. Es ist allerdings anzumerken, daß hierbei die Einteilung in die verschiedenen Reaktionsgrade nicht nach MÜLLER, sondern nach RING und MESSMER erfolgte, die bereits bei Schweregrad II kardiopulmonale Symptome, wie Dyspnoe und Tachykardie, annehmen. Berücksichtigt man diese unterschiedlichen Einteilungen, so ergeben sich auch hier vergleichbare Ergebnisse, so daß man insgesamt von einer Häufung der schweren allergischen Reaktionen sprechen kann. Dies zeigt umso deutlicher, wie wichtig es ist, den Betroffenen die Möglichkeit zur Durchführung einer SIT zu geben, um weitere lebensbedrohliche Stichereignisse zu vermeiden.

In Abbildung 9 wurde deutlich, dass der Schweregrad der allergischen Reaktion nicht mit der Konzentration des spezifischen IgE im Serum korreliert und somit nicht von den Laborwerten auf die klinischen Symptome geschlossen werden kann. Auch MEIER und MÜLLER (1997) zeigten anhand von Fallbeispielen, daß „keine Korrelation zwischen der Stärke von positiven Tests und dem Schweregrad allergischer Reaktionen“ besteht. Daß von Laborwerten nicht auf die klinischen Symptome geschlossen werden kann, zeigte auch eine grossangelegte Studie mit 9651 Patienten von 1997 (STRUPLER, WÜTHRICH, SCHINDLER, SAPALDIA-Team). Hierbei wurde vor allem deutlich, daß man von erhöhten IgE-Werten in vielen Fällen nicht einmal auf eine tatsächliche Insektengiftallergie schließen kann, und umgekehrt, daß selbst Patienten mit einer sehr starken allergischen Reaktion auf Insektenstiche nicht immer erhöhte spezifische IgE-Werte aufweisen müssen, allerdings trifft dies nur selten zu.

In Abbildung 11 hat sich gezeigt, daß sich im Intracutantest eine signifikante Verringerung der Sensibilität gegenüber dem Insektengift im Verlauf der Therapie ergeben hat. Auch bei DÖBBELING, BRASCH, HENSELER und FÖLSTER-HOLST (1995) kam es zu einer Abnahme der Empfindlichkeit im Intracutantest. Zum gleichen Ergebnis kamen auch LERCH und MÜLLER in einer Studie an 358 Insektengiftallergikern von 1998. Ganz anders zeigte sich der Verlauf der Intracutantestung in einer Arbeit von KEATING, KAGEY-SOBOTKA, HAMILTON und YUNGINGER (1991). Hier zeigte sich keine signifikante Verringerung der Sensibilität. Die Ursache für dieses Ergebnis liegt wohl am Zeitpunkt der Testung. In den obengenannten Studien wurden die Patienten jeweils direkt nach Abschluß einer SIT getestet, wobei die Therapie über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren durchgeführt wurde. Bei KEATING, KAGEY-SOBOTKA, HAMILTON und YUNGINGER testete man die 51 Patienten nach einem Feldstich, unabhängig davon, ob dieses Stichereignis während oder auch einige Jahre nach der SIT stattgefunden hatte. Dies könnte darauf hinweisen, daß ein erneuter Bienen- oder Wespenstich zu einer kurzfristigen Erhöhung der Sensibilität im Hauttest führt, ohne dabei gegen die Wirksamkeit der Therapie zu sprechen.

Bei der Überprüfung, ob ein Zusammenhang zwischen der Sensibilität im Intracutantest und dem Schweregrad der allergischen Reaktion vor Beginn einer Immuntherapie besteht, ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = 0,366$ . Dies bedeutet, daß zwischen den beiden Parametern nur eine sehr geringe Korrelation besteht und wie schon beim spezifischen IgE auch hier keine Rückschlüsse von den Testergebnissen auf die klinische Reaktion gezogen werden können. Zum gleichen Schluß kamen auch wie schon erwähnt MEIER und MÜLLER (1997). In einer Studie von 2001 (GOLDEN, KAGEY-SOBOTKA, NORMAN, HAMILTON, LICHTENSTEIN) wurde ebenso wie bei den spezifischen IgE-Werten klar, daß man weder von einer erhöhten Sensibilität im Hauttest auf das Vorhandensein einer klinisch manifesten Insektengiftallergie schließen kann, noch daß ein Patient mit einer allergischen Reaktion auf einen Bienen- oder Wespenstich eine erhöhte Sensibilität im Hauttest aufweisen muß.

Es wurde nun noch der Zusammenhang zwischen spezifischem IgE und Intracutantestung geprüft. Dabei wurde deutlich, daß beispielsweise ein Patient mit erhöhten IgE-Konzentrationen keinesfalls auch schon bei sehr niedrigen Giftmengen im Intracutantest reagieren muß. Betrachtet man die bisherigen Ergebnisse bezüglich der verschiedenen

diagnostischen Tests, war dies meines Erachtens nach zu erwarten. Auch die bereits oben genannten Studien kamen zu keinem anderen Ergebnis.

Am wichtigsten bei der Durchführung einer SIT erscheint allerdings die Frage, ob die Patienten nach der Therapie auf einen erneuten Bienen- oder Wespenstich mit einer geringeren Symptomatik oder gar ohne Symptome reagieren und die SIT somit erfolgreich war.

Wie bereits gezeigt, kam es in der vorliegenden Studie in 18 Fällen während und in 12 Fällen nach Durchführung der Therapie zu einem Feldstich. Bei jeweils 83% der Patienten zeigte sich dabei eine deutliche Verbesserung der allergischen Reaktion. In 72% der Fälle (Feldstich während SIT) bzw. 67% (Feldstich nach SIT) bedeutete dies eine ausschließliche Lokalreaktion oder sogar das Ausbleiben jeglicher Symptome.

Bereits eine Studie von 1989 (BERNSTEIN, MITTMAN, KAGEN, KORBEE, ENRIONE, BERNSTEIN) zeigte ebenfalls den klinischen Erfolg der SIT. Bei insgesamt 22 Feldstichen nach regelrechter Therapiedurchführung kam es in keinem Fall zu einer erneuten systemischen Reaktion. Gleiche Ergebnisse ergab die Untersuchung von BERNSTEIN, KAGEN, BERNSTEIN, BERNSTEIN (1994). 21 Patienten wurden nach Beendigung der SIT von dem allergieauslösenden Insekt gestochen und zeigten keine systemischen Reaktionen mehr.

DÖBBELING, BRASCH, HENSELER und FÖSTER-HOLST (1995) berichten von einer Verbesserung der allergischen Reaktion in 88% der Fälle, wobei dies auch hier meist (83%) bedeutete, daß keine systemischen Symptome mehr auftraten.

Auch in einer Arbeit von 2003 (CARBALLADA, MARTIN, BOQUETE), kam es bei 84 Feldstichereignissen in 97,6% zu einer deutlichen Verbesserung der Reaktion.

In einer Studie von LANG und HAWRANEK (2006) zeigte sich ebenfalls bei insgesamt 192 Feldstichereignissen während und nach einer SIT nur noch in 14,1% der Fälle eine systemische allergische Reaktionen. Interessanterweise ließ sich bei immerhin 2 dieser Patienten eine erhöhte Tryptasekonzentration im Serum nachweisen. Somit wird auch hier deutlich, dass Insektengiftallergiker, die zusätzlich an einer Mastozytose erkrankt sind, ein erhöhtes Risiko haben, auch trotz einer spezifischen Immuntherapie verstärkt auf Insektengift zu reagieren. Daher scheint es gerade in diesen Fällen besonders wichtig, die Patienten einer konsequenten und ggf. auch über drei Jahre hinausgehenden Hyposensibilisierung zuzuführen.

Alle diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß sich die konsequente Durchführung einer SIT für den Patienten lohnt, da sich in fast allen Fällen die klinische Reaktion auf einen Insektenstich dadurch verbessert und somit das Risiko eines lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schocks vermieden wird. Die vorliegende Arbeit hat zudem gezeigt, daß sogar während der Therapie meist schon ein ausreichender Schutz gegeben ist und sich die klinische Reaktion bereits erheblich verbessert hat. Allerdings würde ich dies nicht zum Anlaß nehmen, die Therapie früher zu beenden. Zwar läßt sich bisher nicht beweisen, daß eine SIT mindestens drei Jahre durchgeführt werden muß. Allerdings scheint es auch nicht zu schaden, und die Ergebnisse in Bezug auf die Änderung des allergischen Reaktionsgrades werden durch eine längere Therapiedauer nicht schlechter. Ganz im Gegenteil, die Chance wird nur größer, daß Patienten, die nach beispielsweise einem Jahr noch keinen ausreichenden Schutz aufgebaut haben, dies nach weiteren zwei oder drei Jahren tun. Man sollte dabei nämlich immer bedenken, daß es tödlich enden kann, wenn man es in solch einem Fall mal auf einen Versuch ankommen läßt!

In Abbildung 19 hat sich gezeigt, daß es im Vergleich zwischen der Änderung der Reaktion auf einen Feldstich und der Änderung der spezifischen IgE-Werte in 67% zu einer Übereinstimmung kam. Bei der Intracutantestung ergab sich ein übereinstimmendes Ergebnis in 75% der Fälle. Betrachtet man die Änderung der IgE-Werte, der Hauttestschwelle und der allergischen Reaktion gleichzeitig, so zeigt sich lediglich in 44% der Fälle eine Übereinstimmung. Es liegt die Vermutung nahe, daß sich anhand des Verlaufs der Intracutantestung tendenziell eine bessere Voraussage über die Veränderung der allergischen Reaktion auf ein Stichereignis machen läßt als anhand der spezifischen IgE-Werte.

In einer Arbeit von LERCH und MÜLLER von 1998 konnte kein Zusammenhang zwischen der Veränderung der allergischen Reaktion und der Änderung des spezifischen IgE festgestellt werden. Bei der Intracutantestung zeigte sich, daß sich nur bei einer Verbesserung der Hauttestschwelle auf eine Konzentration von  $10^{-3}$  µg/ml oder höher auch gleichzeitig eine Verbesserung der allergischen Reaktion ergeben hatte. Auch hier scheint die Intracutantestung einen besseren Voraussagewert zu haben.

Eine Studie von MÜLLER, HELBLING und BISCHOF (1989) ergab ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Änderung der spezifischen IgE-Werte und der klinischen Reaktion auf einen Insektenstich, wobei es sich hierbei um eine kontrollierte Stichprovokation und nicht um ein zufälliges Stichereignis handelte.

In einer Arbeit von KEATING, KAGEY-SOBOTKA, HAMILTON und YUNGINGER (1991) zeigte sich allerdings auch eine fehlende Korrelation zwischen der Änderung im Intracutantest und der Veränderung der allergischen Reaktion auf einen Bienen- oder Wespenstich. Dieses Ergebnis lässt sich vielleicht dadurch erklären, daß hierbei eine Verbesserung im Hauttest nur dann angenommen wurde, wenn der Patient im Test keinerlei Sensibilität mehr anzeigte, also bei einem negativen Hauttest.

Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Studien (MÜLLER, HELBLING, BISCHOF, 1989; KEATING, KAGEY-SOBOTKA, HAMILTON, YUNGINGER, 1991), zeigte sich in der vorliegenden Studie kein Ansteigen der spezifischen IgG-Werte während der Therapie. Auch kann die vorliegende Studie die Annahme, IgG sei ein schützender Antikörper, nicht bestätigen. Auch läßt sich kein Zusammenhang zwischen IgG und anderen Testergebnissen (spezifisches IgE, Intracutantestung), sowie dem allergischen Reaktionsgrad nachweisen. Auch andere Untersuchungen ergaben vergleichbare Ergebnisse (MÜLLER, HELBLING, BISCHOF, 1989; KEATING, KAGEY-SOBOTKA, HAMILTON, YUNGINGER, 1991; EWAN, DEIGHTON, WILSON, LACHMANN, 1993). In der Studie von MÜLLER, HELBLING und BISCHOF (1989), wird das Ansteigen der IgG-Konzentration auch als ein Epiphänomen im Rahmen der Immuntherapie bezeichnet, das nichts mit dem Schutz vor allergischen Reaktionen zu tun hat. Zudem zeigte sich in allen genannten Studien, in denen es zu einem Anstieg der IgG-Konzentration gekommen war, dass die Werte nach Beendigung der SIT wieder abfielen.

Zum Ende stellt sich nun noch die Frage, wie lange eine SIT anhält, 20 Jahre, 30 Jahre, oder vielleicht ein Leben lang? Woran lässt sich festmachen, ob eine Therapie beendet werden kann oder nicht?

In den bisherigen Ausführungen konnte man sehen, dass es mit Hilfe der SIT in der Mehrzahl der Fälle zu einer deutlichen Verbesserung der Reaktion auf einen Bienen- oder Wespenstich kam. Dabei wurde die Therapie durchschnittlich über drei Jahre durchgeführt. Obwohl es nicht nur in der vorliegenden Arbeit zu einer signifikanten Abnahme der Laborparameter und auch zu einer deutlichen Verbesserung der Reaktion im Intracutantest kam, lässt sich hierdurch sicherlich keine objektive Grenze ziehen, ab wann eine SIT beendet werden kann. Auch andere Studien machen den Therapieerfolg ausschließlich an der Verbesserung der Reaktion auf ein Feldstichereignis fest. So berichten beispielsweise BAENKLER, MEUSSER-STORM und EGER (2005) in einer prospektiven Studie über 162 Feldstichereignisse, bei denen es nur in einem einzigen Fall zu einer systemischen Reaktion

kam. Auch hier haben sich die spez. IgE-Werte verringert, dies wurde jedoch nicht zum Anlass für eine Therapiebeendigung genommen. Ganz im Gegenteil, man hat die Therapie sogar bei den meisten Patienten fortgesetzt, zum Teil bis zu 25 Jahre, im Durchschnitt bis zu 7,14 Jahre. Allerdings wurde die entsprechende Erhaltungsdosis dann nur noch alle sechs Monate verabreicht. Die Ergebnisse würden also dafür sprechen, eine SIT über die empfohlenen drei Jahre hinaus fortzuführen.

Diese These könnte durch eine Studie von 2006 (LANG, HAWRANEK) unterstützt werden. Hierbei wurden die Patienten über einen Zeitraum von 13 Jahren beobachtet, nachdem sie sich einer dreijährigen Hyposensibilisierung unterzogen hatten. In 192 Fällen kam es erneut zu einem Stichereignis durch das allergieauslösende Insekt. Zwar zeigten nur 27 eine systemische Reaktion, jedoch handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um Stiche nach Beendigung der Therapie und/oder mehrere aufeinander folgende Stichereignisse. Trotzdem unterstreichen die Autoren, dass drei Jahre SIT für die Mehrzahl der Patienten ausreiche und nur bei Risikopatienten (z.B. bei Mastozytose) eine längere Therapiedauer notwendig sei. Auch hier wurde nicht auf objektivierbare Parameter für eine Beendigung der SIT eingegangen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man wohl davon ausgehen kann, dass in den meisten Fällen drei Jahre einer spezifischen Immuntherapie ausreichen. Eine objektive Aussage über den Therapieerfolg nach genau dieser Zeit ist jedoch nicht möglich. Eine gewisse Sicherheit läßt sich wohl am besten durch die Reaktion auf ein Feldstichereignis oder eine kontrollierte Stichprovokation erzielen. Allerdings handelt es sich dabei nur um eine Momentaufnahme, über einen Langzeiterfolg lässt sich dadurch keine Aussage machen.

## **8. Literaturverzeichnis**

1. Anfosso-Capra F., Philip-Joet F.,  
Reynaud-Gaubert M., Arnaud A.: Occurrence of Cold Urticaria during Venom Desensitization  
*Dermatologica* 180, 276-277, 1990
  
2. Baenkler HW., Meusser-  
Storm S., Eger G.: Continuous immunotherapie for hymenoptera venom allergy  
using six month intervals  
*Allergol. Immunopathol.* 33 (1), 7-14, 2005
  
3. Bernstein D. I., Mittmann R. J.,  
Kagen S. L., Korbee L.,  
Enrione M., and Bernstein I. L.: Clinical and immunologic studies of rapid venom  
immunotherapie in Hymenoptera-sensitive patients  
*J. Allergy Clin. Immunol.* 84, 951-959, 1989
  
4. Bernstein J. A., Kagen S. L.,  
Bernstein D. I., Bernstein I. L.: Rapid venom immunotherapie is safe for routine use in the  
treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis  
*Annals of Allergy* 79, 423-428, 1994
  
5. Biedermann T., Rueff F.,  
SanderCA., Przybilla B.: Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis  
detected by elevated serum mast cell tryptase levels  
*Br J Dermatol.* 141 (6), 1110-2., 1999
  
6. Bleck O., Vieluf D.: Insektengiftallergie und Mastozytose  
*Allergo J.* 6, 18-20, 1997
  
7. Brockow K., Kiehn M.,  
Riethmüller C., Vieluf D.,  
Ring J.: Histamin-H1- und H2-Antagonisten in der Prophylaxe von  
Nebenwirkungen der Insektengifthyposensibilisierung.  
*Allergo J.* 6, 65-67, 1997

8. Carballada F., Martin S.,  
Boquete M.: High efficacy and absence of severe systemic reactions after  
venom immunotherapie  
J. Investig. Allergol. Immunol., 13 (1), 43-49, 2003
9. Döbbling I., Brasch J.,  
Henseler T. und Fölster-Holst R.: Intrakutan-Test und spezifisches IgE als Indikatoren einer  
erfolgreichen Hyposensibilisierung gegen Insektengifte.  
Allergologie 18, 151-155, 1995
10. Ewan P. W., Deighton J.,  
Wilson A. B. and Lachmann P. J.: Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of  
correlation with protection from stings.  
Clinical and Experimental Allergy 23, 647-660, 1993
11. Fiebig H.: Immunologische Aspekte der spezifischen Immuntherapie  
(Hyposensibilisierung), Teil I und II.  
Allergo J. 4, 336-339 und 377-382, 1995
12. Gall H., Bathe B., Kaufmann R.: Reduktion der Nebenwirkungen bei der Immuntherapie mit  
Insektengiften unter Antihistaminikaschutz (Astemizol).  
Allergo J. 6, 68-70, 1997
13. Golden D., Kagey-Sobotka A.,  
Norman P. S., Hamilton R. G.,  
and Lichtenstein L. M.: Insect sting allergy with negative venom skin test responses J.  
Allergy Clin. Immunol. 107, 897-901, 2001
14. Höxtermann S., Freitag M.,  
Straube M. und Szliska C.: Symposium Insektengiftallergie: Flowzytometrische In-vitro-  
Diagnostik bei Wespengiftsensibilisierung  
Allergologie 22, 446-448, 1999
15. Hogendijk S., Hauser C.: Wasp sting-associated cold urticaria.  
Allergy 52, 1145-1146, 1997

16. Jeep S., Meysel U.  
and Kunkel G.: IgE, IgG, IgG1 and IgG4 patterns in yellow jacket allergic patients during immunotherapy with a venom depot extract. *Clinical and Experimental Allergy* 22, 297-302, 1992
17. Jutel M., Dahinden C.,  
Pichler W. J., Müller U.R.: Untersuchungen zum Mechanismus der Ultra-Rush-Immuntherapie. *Allergo J.* 6, 55-58, 1997
18. Keating M. U., Kagey-Sobotka A.,  
Hamilton R. G., Yunginger J. W.: Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapie. *J. Allergy Clin. Immunol.* 88, 339-347, 1991
19. Lang R., Hawranek T.: Hymenoptera venom immunotherapie and field stings *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.*, 16 (4), 224-231, 2006
20. Lerch E., and Müller U. R.: Long-term protection after stopping venom immunotherapie: Results of re-stings in 200 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101, 606-612, 1998
21. Ludolph-Hauser P., Schöpf P.,  
Rueff F., Przybilla B.: Okkulte kutane Mastozytose *Der Hautarzt* 52, 390-393, 2001
22. Meier P., Müller U.: Hymenopterengiftallergie. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 127, 395-397, 1997
23. Müller U.: Insektenstichallergie-Klinik, Diagnose und Therapie. *WMW* 6/7, 150-155, 1989
24. Müller U.: Modifikation der Immuntherapie mit Insektengift. *Allerg. Immunol.* 36, 179-182, 1990

25. Müller U., Helbling A.  
and Bischof M.: Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 44, 412-418, 1989
26. Müller U.R.: Insektengiftallergie. *Therapeutische Umschau* 51, 38-44, 1994
27. Przybilla B.: Bienen- und Wespengiftallergie. *Der Hautarzt* 44, 611-623, 1993
28. Przybilla B.: Insektengift-Allergie. *Akt. Dermatol.* 24, 382-387, 1998
29. Przybilla B.: Symposium Insektengiftallergie: Wer benötigt eine Insektengift-Hyposensibilisierung? *Allergologie* 22, 443-445, 1999
30. Ring J.: Insektengiftallergie: Ernstnehmen, diagnostizieren und behandeln *Allergo J.* 6, 1, 1997
31. Ring J., Przybilla B.,  
Müller U.R.: Insektengiftallergie: Aktuelles für die Praxis *Allergo J.* 6, 71-72, 1997
32. Ruëff F., Reißig J., Przybilla B.: Nebenwirkungen der Schnellhyposensibilisierung mit Hymenopteregift. *Allergo J.* 6, 59-64, 1997
33. Rzany B., Przybilla B., Jarisch R.,  
Aberer W., Dietschi R.,  
Wüthrich B., Bühler B., Frosch P.,  
Rakoski J., Kiehn H., Kuhn W.,  
Urbanek R. and Ring J.: Clinical Characteristics of patients with repeated systemic reactions during specific immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 46, 251-254, 1991

34. Schlenvoigt G., Müller M.,  
Jäger L. und Wenz W.:  
In-vitro-Untersuchungen zum Auftreten von  
Doppelsensibilisierungen und ihre Charakterisierung bei  
Insektengiftallergikern.  
Allergologie 19, 461-464, 1996
35. Sennekamp J.:  
Empfehlungen zur Hyposensibilisierung  
Allergologie 13, 185-188, 1990
36. Strupler W., Wüthrich B.,  
Schindler Ch. und  
SAPALDIA-Team:  
Prävalenz der Hymenoptereingiftallergien in der Schweiz: eine  
epidemiologische und serologische Studie der SAPALDIA-  
Stichprobe.  
Allergo J. 6, 7-11, 1997
37. Szliska C.:  
Symposium Insektengiftallergie.  
Allergologie 22, 437-438, 1999
38. Treudler R., Tebbe B.,  
Orfanos E.:  
Standardisierte Schnellhyposensibilisierung mit einem  
gereinigtem Hymenoptereingift bei Wespengiftallergie.  
Der Hautarzt 48, 734-739, 1997
39. Wehr A.:  
Insektengiftallergie, Aktuelle Aspekte  
Notfallmedizin 4, 2-8, 1996
40. Westall G. P., Thien F. C. K.,  
Czarny D., O'Hehir R. E. and  
Douglass J. A.:  
Adverse events associated with rush Hymenoptera venom  
immunotherapy.  
MJA 174, 227-230, 2001
41. Youlten L. J. F., Atkinson B. A.  
and Lee T. H.:  
The incidence and nature of adverse reactions to injection  
immunotherapy in bee and wasp venom allergy.  
Clinical and Experimental Allergy 25, 159-165, 1995

## **9. Danksagung**

Ich danke

... meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Patrick Koch, ohne den diese Arbeit nie entstanden wäre.

... dem gesamten Personal der Hautklinik der Universitätsklinik Homburg, das mir bei der Durchforstung der vielen Akten geholfen hat und sich bei der Durchführung der Hauttests über die Schulter hat schauen lassen.

... meinen Eltern und meinem Mann. Nur durch deren Unterstützung konnte ich dieses Studium absolvieren und somit auch diese Arbeit schreiben.

## **10. Lebenslauf**

Name: Laag  
Geburtsname: Schwebius  
Vorname: Heike

Adresse: Löwenbrunnenstraße 16, 66953 Pirmasens  
Tel.-Nr.: 06331/721323

Geburtsdatum: 29.06.1977  
Geburtsort: Rodalben

Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Peter Schwebius, Technischer Sachbearbeiter  
Rita Schwebius, Erzieherin

Schulbildung: 1984-1988 Grundschule Hermersberg  
1988-1997 Leibniz-Gymnasium Pirmasens  
Abschluß: Abitur

Studium: Oktober 1997-April 2004 Studium der Humanmedizin an der  
Universitätsklinik Homburg/Saar  
- Ärztliche Vorprüfung: 14.09.1999  
- Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 22.03.2001  
- Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 02.04.2003  
- Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 26.04.2004

## 11. Anhang

„SCHNELLHYPOSENSIBILISIERUNG“  
„Homburger Schema“

Tag	Dosis µg/ml	Dosis (ml)
1	0,0001	0,1
	0,001	0,1
	0,01	0,1
	0,1	0,1
2	1	0,1 ; 0,4 ; 0,7
3	10	0,1 ; 0,4 ; 0,7
4	100	0,1 ; 0,3 ; 0,5
5	100	0,7 ; 1,0

„SCHNELLHYPOSENSIBILISIERUNG“

„Hamburger Schema“

Allergologie 2001, 24, 81-ff

Tag	Dosis µg/ml	Dosis (ml)
1	0,01	0,1
	0,1	0,1
2	1	0,1 ; 0,4 ; 0,7
3	10	0,1 ; 0,4 ; 0,7
4	100	0,1 ; 0,4 ; 0,7
5	100	1,0

„SCHNELLHYPOSENSIBILISIERUNG“

„konventionelles Schema“

Dt. Med. WSCHR. 1987, 112, 416

Tag	Dosis µg/ml	Dosis (ml)
1	0,0001	0,1 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,8
2	0,001	0,1 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,8
3	0,01	0,1 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,8
4	0,1	0,1 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,8
5	1	0,1 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,8
6	10	0,1 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,8
7	100	0,1 ; 0,2 ; 0,4 ; 0,5
8	100	0,6 ; 0,8
9	100	0,9 ; 1,0

„ULTRASCHNELL“  
Allergologie 2001, 24, 81-ff

Tag	Stunde	Dosis µg/ml
1	0	0,01
	1	0,1
	2	1
	3	10
	4	20
	5	40
	6	80
2	0	100
	4	100
8		100
22		100
43		100
71		100
99		100

# FRAGEBOGEN

**1. Name, Vorname:**

---

**2. Geburtsdatum:**

---

**3. Welche Reaktionen traten vor der Hyposensibilisierungstherapie nach einem Stichereignis auf (z.B. Rötung, Schwellung, Juckreiz, Quaddelbildung, Atemnot, Übelkeit ...)?**

---

---

---

---

---

---

---

---

**4. In welchem Zeitabstand nach dem Stich traten die Symptome auf?**

---

---

---

---

**5. Durch den Stich welches Insektes traten diese Symptome auf?**

---

---

**6. Wie häufig etwa wurden Sie vor der Therapie pro Jahr gestochen?**

---

---

---

---

**7. Welche Akuttherapie haben Sie nach einem Stich angewendet (z.B. Notfallset ...)?**

---

---

---

---

**8. Welche Tests (Bluttest, Hauttest) wurden gemacht und bei wem (Uniklinik, Hautarzt, Hausarzt ...)?**

---

---

---

**9. In welchem Zeitraum waren Sie stationär zur Hyposensibilisierung? Langsames oder schnelles Schema?**

---

---

**10. Hatten Sie während der Therapie Beschwerden (z.B. Rötung, Schwellung, Juckreiz, Atemnot, Quaddelbildung ...)? Wenn ja, traten diese Beschwerden schon bei der ersten Spritze oder erst nach und nach auf?**

---

---

---

---

**11. Bei wem und wie lange wurde die Hyposensibilisierung fortgeführt?**

---

---

**12. Wurde die Hyposensibilisierung zwischendurch unterbrochen oder früher beendet? Wenn ja, wann und aus welchem Grund?**

---

---

---

**13. Wurden Sie während oder nach der Therapie nochmals gestochen? Wenn ja, welche Reaktionen haben sich daraufhin gezeigt? In welchem Zeitabstand traten diese Symptome auf?**

---

---

---

---

---

**14. Haben Sie unter der Therapie eine sog. Kälteurticaria entwickelt (Quaddelbildung unter Kälteeinwirkung)? Wenn ja, wie äußert sich diese?**

---

---

---

**15. Hat sich durch die Therapie etwas in Ihrem Leben verändert (z.B. Gefühl der Sicherheit ...)?**

---

---

---

---

---