Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Univ. Prof. Dr. med. M. P. Schön)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Evaluation von Messinstrumenten bei der allergologischen Diagnostik vor und während einer spezifischen Immuntherapie mit Hymenopterengiftextrakt

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lisa Lorbeer

aus Hagen

Göttingen 2022

| | |
|---|---|
| Dekan: | Prof. Dr. med. W. Brück |

## Betreuungsausschuss

| | |
|---|---|
| Betreuer/in: | Univ. Prof. Dr. med. T. Buhl |
| Ko-Betreuer/in: | Prof. Dr. med. C. Lex |

## Prüfungskommission

| | |
|---|---|
| Referent/in: | Univ. Prof. Dr. med. T. Buhl |
| Ko-Referent/in: | Prof. Dr. med. C. Lex |
| Drittreferent/in: | Univ. Prof. Dr. med. R. Dressel |

Datum der mündlichen Prüfung: 07.03.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Evaluation von Messinstrumenten bei der allergologischen Diagnostik vor und während einer spezifischen Immuntherapie mit Hymenopterengiftextrakt" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Hollstein MM, Matzke S, **Lorbeer L**, Forkel S, Fuchs T, Lex C, Buhl T (2022): Intracutaneous Skin Tests and Serum IgE Levels Cannot Predict the Grade of Anaphylaxis in Patients with Insect Venom Allergies. J Asthma Allergy.

Hollstein MM, Matzke S, **Lorbeer L**, Traidl S, Forkel S, Möbs C, Fuchs T, Lex C, Buhl T (2023): Skin Tests vs. Serology: Specific IgE May Suffice for Diagnosis of Vespid Venom Allergy, and Follow-up of AIT. Int Arch Allergy Immunol.

# Inhaltsverzeichnis

**Abbildungsverzeichnis ..... III**

**Tabellenverzeichnis ..... IV**

**Abkürzungsverzeichnis ..... V**

**1 Einleitung ..... 1**

1.1 Allergie und Hymenopterengiftallergie ..... 1

1.2 Epidemiologie der Hymenopterengiftallergie ..... 4

1.3 Symptomatik und Risikofaktoren einer Anaphylaxie ..... 4

1.4 Hymenopterengiftallergie ..... 7

1.4.1 Taxonomie ..... 7

1.4.2 Hymenopterenstiche und dessen Bestandteile ..... 8

1.4.3 Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen Spezies ..... 9

1.4.4 Diagnostik der Hymenopterengiftallergie ..... 10

1.5 Spezifische Immuntherapie ..... 11

1.5.1 Indikationen für die Einleitung einer spezifischen Immuntherapie ..... 12

1.5.2 Wirkmechanismus einer spezifischen Immuntherapie ..... 12

1.5.3 Ablauf und Dauer einer spezifischen Immuntherapie ..... 13

1.5.4 Ziel einer spezifischen Immuntherapie und dessen Erfolge ..... 13

1.6 Zielsetzung ..... 14

**2 Material und Methoden ..... 15**

2.1 Patientenkollektiv ..... 15

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien ..... 15

2.3 Datenerhebung ..... 16

2.3.1 Erfassung der demographischen Charakteristika ..... 16

2.3.2 Hauttestung ..... 17

2.3.3 Serologische Parameter ..... 20

2.4 Statistische Auswertung ..... 21

**3 Ergebnisse ..... 23**

3.1 Patientenkollektiv ..... 23

3.1.1 Geschlechter- und Altersvergleich ..... 23

3.1.2 Langfristige Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Medikamentenanamnese ..... 24

3.1.3 Schweregrade der anaphylaktischen Reaktion ..... 26

3.1.4 Serologische Parameter ..... 28

3.1.5 Korrelation der Intrakutantestung mit dem Grad der Anaphylaxie zum Zeitpunkt T0 29

3.2 Ergebnisse der serologischen Parameter ..... 30

3.2.1 Darstellung der spezifischen Immunglobuline bei Hymenopterengiftallergiker im Verlauf unter spezifischer Immuntherapie ..... 30

3.3 Ergebnisse der intrakutanen Hauttestungen ... 35
3.3.1 Flächen der Urticae in Abhängigkeit von verschiedenen intrakutanen Giftkonzentrationen zu definierten Zeitpunkten ... 35
3.3.2 Flächen der Urticae in Abhängigkeit der applizierten Giftkonzentration von 0,1 µg/ml zu definierten Zeitpunkten ... 39
3.3.3 Gebildeter Quotient aus den Flächen der Urticae nach intrakutaner Gift- und Histaminapplikation in Abhängigkeit verschiedener Giftkonzentrationen zu definierten Zeitpunkten ... 42

**4 Diskussion ... 48**

4.1 Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung und in der Altersstruktur der Wespen- und Bienengiftallergiker ... 48
4.2 Signifikant abnehmende giftspezifische IgE- sowie steigende IgG- und $IgG_4$-Konzentrationen unter einer spezifischen Immuntherapie ... 53
4.3 Abnehmende Hautreagibilität bei Hymenopterengiftallergikern im Verlauf einer spezifischen Immuntherapie ... 58
4.4 Limitierungen und Ausblick auf zukünftige Projekte ... 62
4.5 Fazit und Ausblick ... 63

**5 Zusammenfassung ... 65**

**6 Literaturverzeichnis ... 67**

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sensibilisierung am Beispiel von Aeroallergenen. 3
Abbildung 2: Taxonomie der Hymenoptera 8
Abbildung 3: Entomologische Klassifikation der Hymenoptera. 10
Abbildung 4: Technisches Vorgehen für die Auswertung der i. c. Hauttestungen 19
Abbildung 5: Schweregrad der Anaphylaxie im Verhältnis zur erstmals positiven Konzentration im ICT mit Wespengift. 29
Abbildung 6: Schweregrad der Anaphylaxie im Verhältnis zur erstmals positiven Konzentration im ICT bei Bienengift. 30
Abbildung 7: Wespengiftspezifische Immunglobulinwerte sowie deren Ratio im Therapieverlauf. 31
Abbildung 8: Bienengiftspezifische Immunglobulinwerte sowie die Ratio im Therapieverlauf. 33
Abbildung 9: Flächen der Urticae nach i. c. Wespengiftapplikation im Verlauf der SIT. 36
Abbildung 10: Flächen der Urticae nach i. c. Bienengiftapplikation im Verlauf der SIT. 38
Abbildung 11: Fläche der Urticae nach i. c. Wespengiftapplikation von 0,1 µg/ml sowie deren Korrelation zu den wespengiftspezifischen Immunglobulinen. 40
Abbildung 12: Fläche der Urticae nach i. c. Bienengiftapplikation von 0,1 µg/ml sowie deren Korrelation zu den bienengiftspezifischen Immunglobulinen. 41
Abbildung 13: Quotienten aus den Flächen der Urticae nach i. c. Applikation von Wespengift sowie Histamin im Verlauf der SIT. 44
Abbildung 14: Quotienten aus den Flächen der Urticae nach i. c. Applikation von Bienengift sowie Histamin im Verlauf der SIT. 46

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gradeinteilung der Anaphylaxiesymptome nach Müller ..... 6
Tabelle 2: Gradeinteilung der Anaphylaxiesymptome nach Ring und Messmer ..... 7
Tabelle 3: CAP-Klassen der spezifischen Immunglobulinwerte ..... 21
Tabelle 4: Geschlechter- und Altersvergleich innerhalb des Patientenkollektivs ..... 24
Tabelle 5: Begleiterkrankungen innerhalb des Patientenkollektivs ..... 25
Tabelle 6: Medikamenteneinnahme innerhalb des Patientenkollektivs ..... 26
Tabelle 7: Schweregrade nach Müller innerhalb des Patientenkollektivs ..... 27
Tabelle 8: Zeitpunkt der Stichereignisse innerhalb des Patientenkollektivs ..... 27
Tabelle 9: Erfassung der serologischen Parameter vor Therapiebeginn zum Zeitpunkt T0 ..... 28

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| APC | antigenpräsentierenden Zelle(n) |
| ACE-Inhibitor | *angiotensin-converting*-Enzym-Inhibitor |
| CAP | *carrier-polymer*-System |
| CD | *cluster of differentiation* |
| COPD | chronisch-obstruktive Lungenerkrankung |
| $F_{ab}$-Fragment | *antigen-binding fragment* |
| $F_c$-Fragment | *crystallisable fragment* |
| FcεRI | hochaffiner IgE-Rezeptor |
| gen. | generalisiert |
| GIMP | *GNU image manipulation program* |
| ICT | Intrakutantest |
| IL | Interleukin |
| IgE | Immunglobulin E |
| IgG | Immunglobulin G |
| $IgG_4$ | Immunglobulin $G_4$ |
| i. c. | *intracutan* |
| INF-γ | Interferon-γ |
| MHC-II | *major histocompatibility complex class II* |
| SIT | spezifische Immuntherapie |
| SD | Standardabweichung |
| sx1 | Inhalationsscreen sx1 (ThermoFisher) |
| TH-Zellen | T-Helferzellen |
| $TH_2$-Zellen | T-Helferzellen vom Typ 2 |
| $T_{reg}$-Zellen | regulatorische T-Zellen |
| UMG | Universitätsmedizin Göttingen |

# 1 Einleitung

## 1.1 Allergie und Hymenopterengiftallergie

Allergien sind überschießende Immunreaktionen des Körpers gegenüber sonst ungefährlichen Stoffen (sog. Allergene). Die Voraussetzung für fast alle Reaktionen, die durch eine Allergie ausgelöst werden, ist eine vorherige Sensibilisierung (Galli et al. 2008). Eine Allergie meint eine Hypersensitivität bzw. eine Überempfindlichkeit, die durch einen immunologischen Prozess vermittelt wird. Dabei werden Immunglobulin E- (IgE) vermittelte von nicht-IgE-vermittelte Allergien unterschieden. Zusätzlich müssen hiervon sog. Pseudoallergien bzw. Intoleranzen oder auch nicht-allergische Hypersensitivitäten abgegrenzt werden (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018).

Die Einteilung von allergischen Immunreaktionen erfolgt in vier verschiedene Typen nach Coombs und Gell (1963). Die Typ-1-Allergie ist eine IgE-vermittelte Allergie vom Soforttyp. Die Typ-2-Allergie beschreibt eine zytotoxische Immunreaktion, welche Immunglobulin G- (IgG) vermittelt abläuft. Genauso wie die zuvor genannte Typ-2-Reaktion basiert die Typ-3-Reaktion auf einer IgG-vermittelten Allergie, die durch eine Immunkomplex-Reaktion hervorgerufen wird. Im Unterschied zur Typ-2-Reaktion, bei der die Antigene gebunden auf den Zelloberflächen oder den Matrixstrukturen vorliegen, kommen bei der Typ-3-Reaktion zirkulierende Antigene vor. Die Typ-4-Reaktion beruht auf einer T-Lymphozyten-vermittelten Reaktion vom Spättyp (Descotes und Choquet-Kastylevsky 2001). Somit ist alleinig die Typ-1-Reaktion eine IgE-vermittelte Allergie. Bei den Typ-2- bis Typ-4-Reaktionen spricht man auch von sog. nicht-IgE-vermittelten Allergien.

Hymenopterengiftallergien beruhen auf dem IgE-vermittelten Mechanismus einer Typ-1-Reaktion nach Coombs und Gell, dessen Ablauf im Folgenden für ein besseres Verständnis beschrieben wird (Descotes und Choquet-Kastylevsky 2001). IgE-vermittelte Allergien werden in eine Sensibilisierungs- sowie eine Effektorphase unterteilt. Zuerst ist die Sensibilisierungsphase notwendig, sodass es nach erneuter Allergenexposition in der Effektorphase zu einer symptomatischen Reaktion und dem klinischen Bild einer Allergie kommt (Galli et al. 2008). Nach Erstkontakt mit einem Allergen kann eine Sensibilisierung in dem dazugehörigen Organismus auf dieses erfolgen (Abbildung 1). Der hierbei ablaufende Mechanismus sieht wie folgt aus: Allergene werden von antigenpräsentierenden Zellen (APC) mittels Phagozytose aufgenommen und prozessiert. Zu den APC zählen u. a. Monozyten, Makrophagen, B-Zellen und dendritische Zellen. Die aktivierten APC wandern und reifen in den lokalen Lymphknoten oder verbleiben in der lokalen Mukosa. Dort werden Teile des Allergens auf MHC-II- (*major histocompatibility complex class II*) Molekülen übertragen und so an der Oberfläche der APC präsentiert. Reife naive CD- (*cluster of differentiation*) 4+ T-Zellen gehen mithilfe von T-Zellrezeptoren auf dessen Oberfläche und MHC-II-Molekülen auf der Oberfläche einer APC eine Interaktion ein. Für die Aktivierung der naiven T-Zellen ist die Bindung

von dem B7-Molekül auf der Oberfläche der APC und dem CD28-Rezeptor auf der naiven CD4+ T-Zelle als co-stimulierendes Signal essentiell (Lenschow et al. 1996). Ferner wird durch ein Zusammenspiel aus einem *Notch*-Rezeptor auf der naiven CD-4+ T-Zelle mit einem *Jagged*-Rezeptor auf der APC die bestehende Bindung verstärkt (Galli et al. 2008). Als ein weiteres co-stimulierendes Signal dient die Ausschüttung von Zytokinen. Interleukin-(IL) 4, das u. a. aus Zellen wie Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten sowie T-Zellen stammt, trägt zur Differenzierung sowie zur Aktivierung der naiven T-Zelle bei (Galli et al. 2008; Murphy und Weaver 2018). Durch die Interaktionen und co-stimulatorischen Signale folgt eine Umwandlung der reifen naiven CD4+ T- Zelle in eine T-Helferzelle vom Typ 2 ($TH_2$-Zelle) (Renz 1995). Bei diesem Vorgang wird auch von einem sog. *Priming* gesprochen (Murphy und Weaver 2018). Die Differenzierung zu einer $TH_2$-Zelle hat wiederum eine Sekretion von Zytokinen wie IL-4, IL-13, IL-5 und IL-9 zur Folge. Dabei spielen IL-4 und IL-13 eine wesentliche Rolle für die B-Zell-Aktivierung sowie den Antikörperklassenwechsel und damit der IgE-Produktion (Punnonen et al. 1994). Die aktivierten B-Zellen reifen zu B-Gedächtniszellen oder Plasmazellen heran. Dafür verantwortlich sind nicht nur die Zytokine, sondern auch die passenden co-stimulatorischen Signale. Diese bestehen aus der Interaktion von CD40-Ligand auf der $TH_2$-Zelle mit CD40-Rezeptor auf der B-Zelle sowie dem CD28-Molekül auf der $TH_2$-Zelle mit CD80- oder CD86- Molekül auf der B-Zelle (Spriggs et al. 1992; Galli et al. 2008). Die B-Gedächtniszellen gehören der Gruppe langlebiger B-Zellen an und werden bei erneutem Antigenkontakt für eine sekundäre Immunantwort schnell reaktiviert. Die Plasmazellen hingegen gehören den kurzlebigen B-Lymphozyten an. Ihre Hauptfunktion besteht in der Sekretion von Antikörpern. Es kommt sowohl durch die B-Gedächtniszellen als auch durch die Plasmazellen zur Bildung und Freisetzung von spezifischen IgE-Antikörpern. Es findet nicht nur eine lokale, sondern auch eine systemische Ausbreitung der IgE-Antikörper statt. Die IgEs, die strukturell gesehen den Monomeren angehören, können mit ihren zwei $F_{ab}$-Fragmenten (*antigen-binding fragment*) zwei Antigene binden. Diese $F_{ab}$-Fragmente bilden die variablen Regionen des Antikörpers. Die konstante Region bestimmt die Antikörperklasse. Mit dem $F_c$-Fragment (*crystallisable fragment*), welches von dem konstanten Teil der schweren Ketten (sog. $C_H$-Domäne) gebildet wird, bindet der IgE-Antikörper an den dazugehörigen hochaffinen IgE-Rezeptoren (FcεRI) an der Oberfläche von ortsständigen Mastzellen. Ein geringer Teil der gebildeten IgEs bleibt ungebunden. Sowohl das freie Gesamt-IgE als auch das freie allergenspezifische IgE dienen der Messung im Serum, wohingegen das gebundene IgE für die Messung einer Hautreaktion notwendig ist (Trautmann und Kleine-Tebbe 2013). Somit ist die Sensibilisierung auf ein bestimmtes Allergen erfolgt.

Bei einer erneuten Allergenexposition kommt es zu einer Soforttyp-Reaktion (innerhalb von Sekunden bis Minuten nach Exposition) vom IgE-vermittelten Typ mit der Folge einer allergischen Reaktion. Die IgE-beladenden Mastzellen sind perivaskulär im dermalen und submukösen Bindegewebe lokalisiert (Galli et al. 2008; Trautmann und Kleine-Tebbe 2013). Nach erneuter Allergenexposition erfolgt die Bindung des Allergens an einem für diesen

spezifischen IgE-Antikörper mit dem dazugehörigen FcεRI auf einer Mastzelle oder einem basophilen Granulozyten. Die bestehende Bindung zwischen dem IgE und dessen hochaffinen Rezeptor (FcεRI) verstärkt die Expression von den an der Oberfläche präsentierten IgE-Rezeptoren. Damit gehen eine erhöhte Allergensensibilität sowie eine vermehrte Produktion von Zytokinen und Mediatoren einher. Ferner steigert die bestehende IgE-/IgE-Rezeptor-Bindung das Überleben von Mastzellen, dessen Mechanismus allerdings noch nicht vollständig verstanden ist (Kawakami und Galli 2002). Bei dem sog. *cross-linking* findet eine Quervernetzung zwischen den benachbarten IgE-Antikörpern statt. Hierdurch wird die Mastzelle bzw. der basophile Granulozyt aktiviert und es kommt zu einer Degranulation. Dabei werden Entzündungsmediatoren wie Histamin, Prostaglandin D2 und Heparin sowie Wachstumsfaktoren, Chemokine und Zytokine aus den Vesikeln der aktivierten Zellen freigesetzt. Folglich kommt es zu einer allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktion im Organismus (Kawakami und Galli 2002; Galli und Tsai 2010).

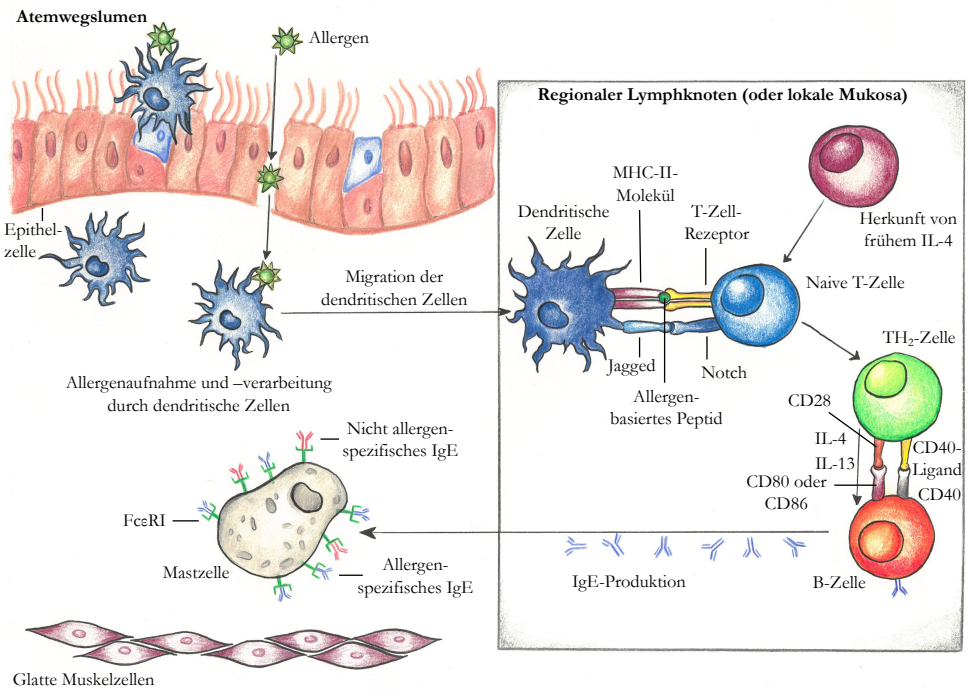


**Abbildung 1: Sensibilisierung am Beispiel von Aeroallergenen.** Allergene müssen zunächst das Epithel passieren, um nach intrazellulär zu gelangen. Dort werden diese von dendritischen Zellen aufgenommen und weiterverarbeitet. Die aktivierten dendritischen Zellen wandern in regionale Lymphknoten oder in die lokale Mukosa. Hier erfolgt die Präsentation des prozessierten Allergens auf MHC-II-Molekülen gegenüber naiven T-Zellen. Unter dem Einfluss von IL-4 erlangen naive T-Zellen Eigenschaften von $TH_2$-Zellen, die wiederum IL-4 und IL-13 produzieren. Die notwendigen co-stimulatorischen Signale (CD40 mit CD40-Ligand, CD80 oder CD86 mit CD28) zwischen $TH_2$- und B-Zellen als auch die Anwesenheit der sezernierten IL führen zur Aktivierung der B-Zellen, wodurch ein Antikörperklassenwechsel und eine allergenspezifische IgE-Produktion induziert werden. Es kommt sowohl zu einer lokalen als auch einer systemischen IgE-Verteilung. Diese allergenspezifischen IgEs binden an FcεRI von ortsständigen Mastzellen, wodurch die Sensibilisierung erfolgt ist. Bei erneutem Kontakt mit demselben Allergen wird eine Sofort-Typ-Reaktion vom IgE-vermittelten Typ ausgelöst (Galli et al. 2008). Basierend auf Galli et al. (2008).

## 1.2 Epidemiologie der Hymenopterengiftallergie

Hymenopterenstiche stellen nach Lebensmitteln und vor Medikamenten die zweithäufigste Ursache für eine (schwerwiegende) anaphylaktische Reaktion im Kindes- und Jugendalter dar (Grabenhenrich et al. 2016). Bei Erwachsenen hingegen sind Hymenopterengifte und Medikamente häufiger der Grund für anaphylaktische Reaktionen als bei Kindern und Jugendlichen. Dafür ursächliche Insekten sind am häufigsten Wespen (70,4 %) gefolgt von Bienen (19,9 %), Hornissen (4,5 %) und Hummeln (0,2 %) (Worm et al. 2014; Ruiz Oropeza et al. 2017).

Die Wahrscheinlichkeit, im Leben mindestens einmal von einem Insekt gestochen zu werden, liegt in Abhängigkeit von gewissen Faktoren, u. a. dem Wohnort und dem Beruf, bei 56 – 94 % für Erwachsene in Europa (Bilò und Bonifazi 2009). Eine Hymenopterengiftsensibilisierung nachgewiesen durch giftspezifisches IgE im Serum ist bei bis zu 25 % der Allgemeinbevölkerung und sogar bei fast 50 % der Kinder möglich. Ferner ist das Vorliegen hoher Gesamt-IgE-Spiegel (> 100 kU/l) mit einer Sensibilisierung assoziiert (Schäfer und Przybilla 1996; Schäfer 2009; Sturm et al. 2009). Eine erfolgte Sensibilisierung bedeutet allerdings nicht direkt das Vorliegen einer Hymenopterengiftallergie (Schäfer und Przybilla 1996). Die Lebenszeitprävalenz an einer Hymenopterengiftallergie zu leiden, beziffert sich innerhalb der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland bei ungefähr 2,8 % (Langen et al. 2013).

In Folge eines Hymenopterenstiches können verschiedene Reaktionen verzeichnet werden. Dabei unterscheidet man die örtlichen von den systemischen Reaktionen. Örtliche Reaktionen, deren Durchmesser kleiner als 10 cm sind und sich innerhalb eines Tages langsam zurückbilden, werden von den gesteigerten Lokalreaktionen differenziert. Diese sind in ihrem Durchmesser größer als 10 cm und halten in ihrem Erscheinungsbild deutlich über einen Tag lang an. Ausgeprägte Lokalreaktionen nach einem Stichereignis sind dabei jedoch üblicher als systemische Reaktionen (Bilò und Bonifazi 2008). Systemische Reaktionen (Anaphylaxien) haben ein breites Symptomspektrum. Dabei gilt es, einen möglichen letalen Verlauf trotz der scheinbar niedrigen Mortalitätszahlen (von 1990 bis 2006: 335 Todesfälle in Deutschland) nicht zu unterschätzen, da dazu erhobene Daten rar und in ihrer Aussagekraft beschränkt sind (Schäfer 2009).

Für viele der betroffenen Personen und sogar für ihre Angehörigen bringt eine bekannte Hymenopterengiftallergie eine Beeinträchtigung der Lebensqualität mit sich. Daraus ergeben sich u. a. Einschränkungen in alltäglichen Situationen sowie einen emotionaler Disstress (Elberink et al. 2002).

## 1.3 Symptomatik und Risikofaktoren einer Anaphylaxie

Eine Anaphylaxie bezeichnet ein akut eintretendes Ereignis, welches potenziell letal enden kann und mehr als zwei Organsysteme oder den gesamten Körper betrifft. Diese Reaktion

kann aufgrund von immunologischen (IgE- oder nicht-IgE-vermittelt) und nicht immunologischen Triggerfaktoren hervorgerufen werden (LoVerde et al. 2018). Dabei unterscheidet sich die zelluläre Endstrecke nicht, welche zur Auslösung der Symptome führt. Aufgrund dessen kann man auch nicht anhand des klinischen Bildes unterscheiden, ob es sich hierbei um eine IgE- oder nicht-IgE-vermittelte Reaktion handelt. Jedoch sind schwerste Anaphylaxien tendenziell IgE-vermittelt. Es kommt zu einer akuten Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten, die u. a. Faktoren wie Histamin, Lipidmediatoren, Proteasen und Zytokine ausschütten (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018). Nach Exposition des auszulösenden Faktors entwickeln sich die Anaphylaxiesymptome innerhalb von Minuten bis zu Stunden. Insbesondere bei der Hymenopterengiftallergie wurde eine kurze Latenzzeit bis zum Eintritt der Symptome beobachtet. Das Spektrum der Symptome ist breit gefächert und erstreckt sich von subjektiven Empfindungen bis hin zu messbaren und lebensgefährlichen Reaktionen. Auswirkungen auf die Haut, den Respirationstrakt, den Gastrointestinaltrakt, das Herz-Kreislauf-System und das zentrale Nervensystem sind mögliche Folgen einer solchen Reaktion. Durch Degranulation und Freisetzung von Histamin kommt es u. a. zu Ödemen in den Zellen und zu Pruritus. Klinisch wird dies durch eine Urtikaria sichtbar (Müller 1966; Ring und Messmer 1977; Pumphrey 2000). Eine Urtikaria ist eine pathologische Hautreaktion mit Ausbildung von Urticae, welche zu den Primäreffloreszenzen gehören. Urticae können weißlich bis rötlich erscheinen und stellen eine ödematöse Verdickung der Haut dar, welche mit Pruritus einhergehen kann. Gewisse Faktoren wie Sport, Alkohol oder nicht-steroidale Antirheumatika können zu einer Aggravation der Anaphylaxiesymptome führen. Prädisponierende Faktoren für eine erhöhtes Anaphylaxierisiko bestehen u. a. für Menschen, die älter als 60 Jahre sind sowie für diejenigen, die unter Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einer Mastozytose leiden (Bonadonna et al. 2010; Stoevesandt et al. 2019). Des Weiteren ist das Risiko für schwerwiegende Anaphylaxien abhängig von dem verantwortlichen Allergen und dem Lebensalter. Es finden sich bei Kindern häufiger Nahrungsmittelallergien, welche dann meistens mit zunehmendem Alter wieder toleriert werden (z. B. Milch). Hymenopterengiftallergien sind bei Kindern seltener als bei Erwachsenen (Grabenhenrich et al. 2016; Worm et al. 2018).

Die Einteilung der Anaphylaxie in Schweregrade kann anhand von verschiedenen Klassifikationen vorgenommen werden. Eine allgemeingültige und eindeutige Klassifikation ist aufgrund eines kontinuierlichen und breiten Symptomspektrums nur schwer möglich. So kommt es dazu, dass zwischen den verschiedenen Klassifikationen vereinzelt Unterschiede vorliegen. In den deutschsprachigen Ländern werden häufig die Klassifikationen nach Müller sowie nach Ring und Messmer verwendet (Tabelle 1 und Tabelle 2). Dabei erfolgt die Einteilung in vier Grade (Müller 1966; Ring und Messmer 1977; Przybilla et al. 2011). Es finden sich geringfügige Unterschiede in den zwei Klassifikationssystemen, die den nachfolgenden Tabellen entnommen werden können (Tabelle 1 und Tabelle 2).

Bei der Bestimmung der Schweregrade gilt folgendes zu beachten: Symptome können einzeln oder kombiniert aus den gleichen oder den unterschiedlichen Schweregraden vorkommen. Zur Einteilung des Schweregrades zählt das Symptom, welches in dem höchsten Gradniveau liegt. Gesteigerte Lokalreaktionen zählen zu keinem der vier Schweregrade einer Anaphylaxie.

**Tabelle 1: Gradeinteilung der Anaphylaxiesymptome nach Müller**

| Grad | Anaphylaxiesymptome |
|---|---|
| I | Generalisiertes (gen.) Erythem, gen. Pruritus, gen. Urtikaria, Unwohlsein, Angstgefühl, Übelkeit |
| II | Vertigo, Diarrhö, gen. Ödem, Emesis, Engegefühl im Brustkorb |
| III | Dyspnoe, Dysphonie, Dysphagie, Benommenheit, Schwächegefühl, Todesangst |
| IV | Synkope, Harninkontinenz, Blutdruckabfall, Zyanose |

**Tab.:** Anaphylaxiegrade nach Müller (1966)

**Tabelle 2: Gradeinteilung der Anaphylaxiesymptome nach Ring und Messmer**

| Grad | Haut | Gastrointestinal-trakt<br>Harnblase | Respirations-trakt | Herz-Kreis-lauf-System |
|---|---|---|---|---|
| I | Pruritus, Erythem/ Flush, Urtikaria, Angioödem | - | - | - |
| II | Grad-I-Symp-tome möglich | Nausea, Bauch-schmerzen | Rhinitis (Sekre-tion, Obstruk-tion), Dysspho-nie, Dyspnoe | Tachykardie > 100/ min, systolische Hypotonie < 90 mmHg |
| III | Grad-I-Symp-tome möglich | Vomitus, Kolik, Verlust der Sphinkterkontrolle (Defäkation, Mik-tion) | Asthma (Gie-men), Larynx-ödem (Stridor), Zyanose | Schock, Bewusstlosigkeit |
| IV | Grad-I-Symp-tome möglich | Grad-III-Symp-tome möglich | Atemstillstand | Herzstillstand |

**Tab.:** Anaphylaxiegrade nach Ring und Messmer (1977).

## 1.4 Hymenopterengiftallergie

### 1.4.1 Taxonomie

Mithilfe der folgenden Taxonomie der Hymenopteren soll ein Überblick über die systematische Einordnung der für dieses Projekt relevanten Insekten – Biene und Wespe – innerhalb ihrer Systematik geschaffen werden. Eine dafür häufig verwendete Klassifikation ist die nach Chinery (Abbildung 2). Die Hymenopteren zählen in Mitteleuropa zu den wichtigsten Auslösern bei einer Allergie auf Wespen- bzw. Bienenstiche.

Hymenoptera, Hautflügler, Taxon der Insekten sind durch weitere Unterordnungen, wie den Aculeata klassifiziert. Die Aculeata lassen sich in weitere Überfamilien einteilen, wovon die Apoidea und Vespoidea für diese Arbeit von Interesse sind. Die Familie der Apidae gehört den Apoidea an und besteht aus den Honigbienen (Genus Apis) und den Hummeln (Genus Bombus). Üblicherweise können diese leicht anhand ihrer Größe und ihrer Behaarung unterschieden werden. Zu den Vespoidea gehört u. a. die Familie der Vespidae, welche aus der

Unterfamilie der Vespinae und der Poustinae besteht. Beiden ist gemein, dass sie nur wenige Haare tragen bzw. fast haarlos sind und durch einen schwarz-gelb gestreiften Bauch gekennzeichnet sind. Unterschiede bestehen jedoch im Körperbau. Die Vespinae sind an ihrem kürzeren Übergang von Thorax in Abdomen erkennbar, wohingegen für die Polistinae ein ovaler Körperbau typisch ist. Die Vespinae sind in drei weitere Gattungen, den Vespae, den Dolichovepulae und den Vespulae, unterteilt. Die Gattungen der Vespulae, umgangssprachlich bekannt als Wespe (oder *Yellow Jacket* in den USA), ist die wichtigste in Europa. Aufgrund ihres kleineren Körperbaus lassen sich die Vespulae gut von den Vespae, aber weniger leicht von den Dolichovespulae differenzieren (Bilò et al. 2005) (Abbildung 2).

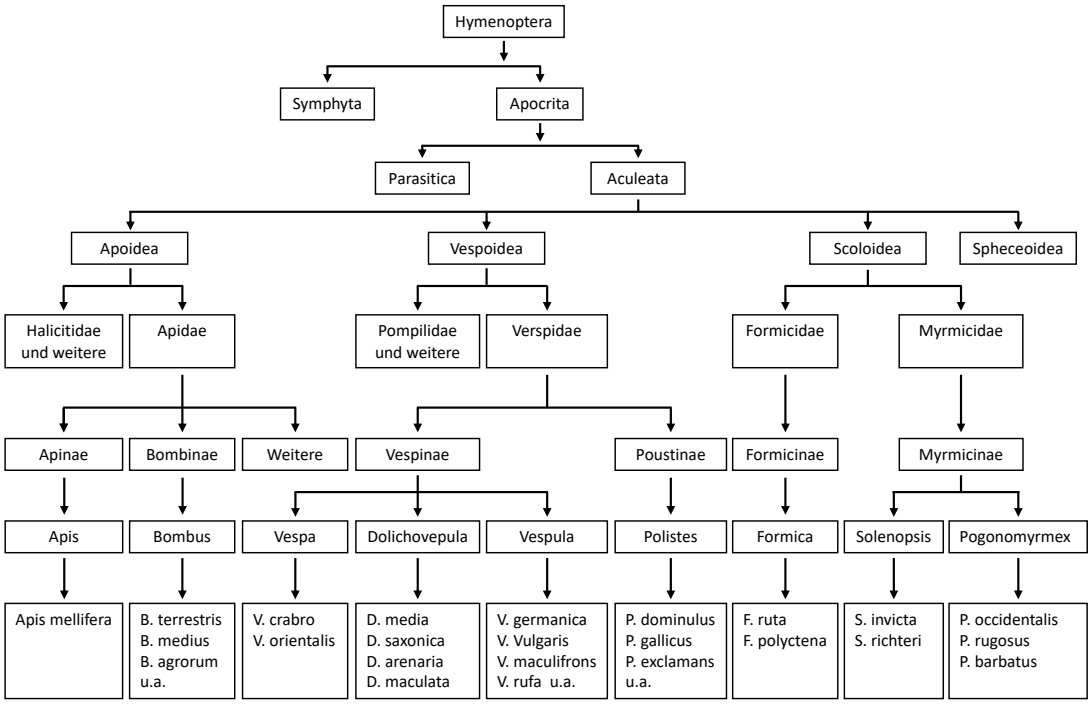


**Abbildung 2: Taxonomie der Hymenoptera** basierend auf Bilò et al. (2005).

Die in Deutschland für ein Stichereignis am häufigsten verantwortlichen Hymenopteren sind Honigbienen (Apis mellifera) sowie zwei Wespenarten, die Vespula vulgaris (Gemeine Wespe) und die Vespula germanica (Deutsche Wespe) (Schäfer 2009; Mauss 2014).

### 1.4.2 Hymenopterenstiche und dessen Bestandteile

Während eines Stichereignisses wird in Abhängigkeit von dem stechenden Insekte eine gewisse Giftdosis abgesondert. Dabei sind nicht nur zwischen den einzelnen Spezies, sondern auch innerhalb einer Spezies, Giftdosenunterschiede festgestellt worden. Ferner ist die Giftmenge vom Alter des stechenden Insekts, von der Stichrichtung/-tiefe in die Dermis sowie von vorherigen Stichereignissen abhängig (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018). Gemeinsam

ist jedoch allen Insekten, dass nur die Weibchen fähig sind mit ihrem Giftstachel zu stechen, der sich aus dem ursprünglichem Eiablageapparat entwickelt hat (Valentine 1984). Bei einem einzelnen Bienenstich ist die Übertragung einer Giftdosis von ungefähr 50 µg pro Stich möglich (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018). Laut anderen Quellen sind jedoch auch Giftdosen von 50 µg bis 140 µg pro Stich möglich (Hoffman und Jacobson 1984; Schumacher et al. 1994). Die Vespinae, die generell fähig sind mehrfach zu stechen, zeichnen sich verglichen mit den Bienen durch eine geringere Giftdosis pro Stichereignis aus. Die Giftmenge variiert von 2 µg bis 20 µg Gift pro Stich (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018). Jedoch wiesen Hoffman und Jacobson (1984) während eines einzelnen Stiches aus der Gattung der Vespulae die Freisetzung von 1,7 µg bis 3,1 µg Gift nach.

Die Zusammensetzung aus den unterschiedlichen Giftbestandteilen gestaltet sich als komplex, weshalb hier insbesondere die Hauptallergene sowie wichtige Nebenallergene genannt werden. Wichtige Allergene, die im Bienengift enthalten sind, sind eine Phopholipase $A_2$ (Api m1; 16 kDa), eine Hyaluronidase (Api m2; 43 kDa), eine saure Phosphatase (Api m3; 49 kDa), eine Protease (39 kDa) sowie Melittin (Api m4; 2,9 kDa) (Kettner et al. 2001). Das Wespengift besteht aus folgenden Hauptallergenen: eine Phospholipase $A_1$ (Ves v1; 35kDa), eine Hyaluroindase (Ves v2; 45kDa) und einem Antigen 5 (Ves v5; 25kDa) (King et al. 1984).

### 1.4.3 Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen Spezies

Einige Hymenopterengiftallergiker zeigen positive Tests auf mehr als eine Insektenspezies. Dabei stellt sich die Frage, inwiefern eine tatsächliche Doppelsensibilisierung oder eher eine Kreuzreaktivität zwischen den Allergenen vorliegt (Lichtenstein et al. 1979). Für die Therapieeinleitung und somit für die Entscheidung über das zu verwendende Gift ist eine Differenzierung zwischen einer Doppelsensibilisierung und einer Kreuzreaktivität essentiell (King und Spangfort 2000).

In Bezug auf die Kreuzreaktivität lässt sich Folgendes festhalten: Europaweit kommen hauptsächlich die Honigbienen der Spezies Apis mellifera vor (King und Spangfort 2000). Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die Wespen der Gattung Vespula nicht nur in ihrem Vorkommen, sondern auch in ihrer Speziesanzahl genauso wie den daraus resultierenden Unterschieden in den Hauptallergenen. Trotz der zum Teil vorliegenden Unterschiede innerhalb einer Spezies sind Gemeinsamkeiten in den Sequenzen der Hauptallergene zwischen den Vespae, den Dolchiovespulae und den Vespulae festgestellt worden (King und Spangfort 2000). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Hyaluronidase des Bienengifts bis zu 50 % Ähnlichkeit mit der Hyaluronidase der Vespidae aufweist (King et al. 1996). Somit bestehen nicht nur innerhalb einer Spezies, sondern auch zwischen den verschiedenen Gattungen Kreuzreaktivitäten (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018) (Abbildung 3).

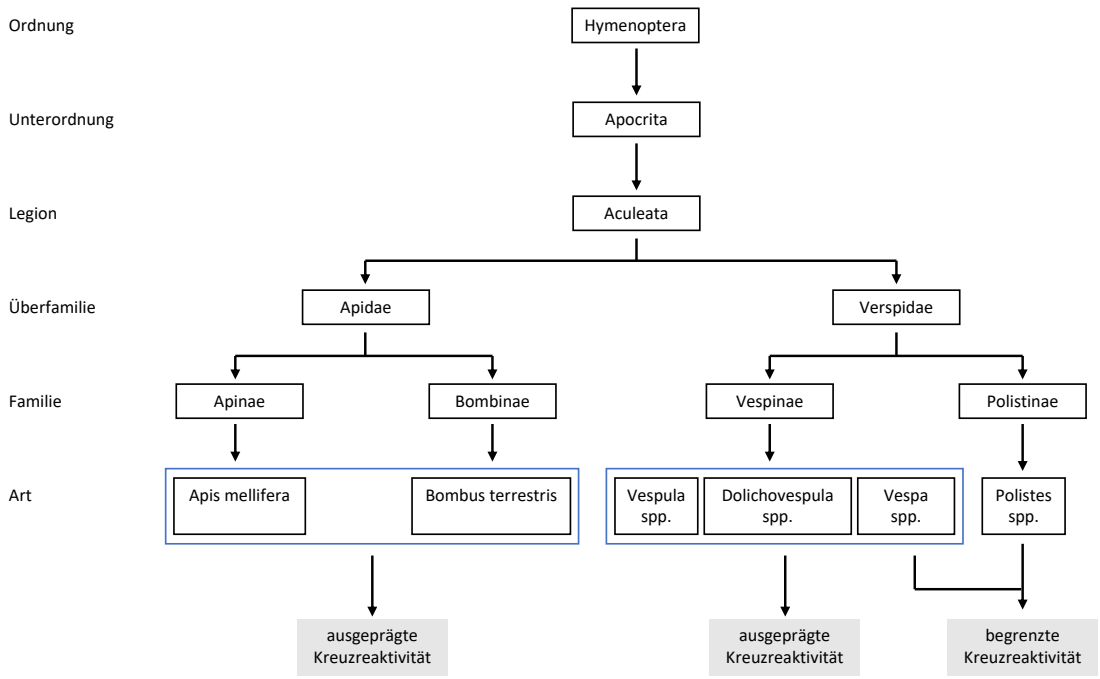


**Abbildung 3: Entomologische Klassifikation der Hymenoptera.** Hinweise zur allergologischen Kreuzaktivität der Giftallergene (grau) basierend auf Trautmann und Kleine-Tebbe (2018).

### 1.4.4 Diagnostik der Hymenopterengiftallergie

Bei einem Verdacht auf eine Hymenopterengiftallergie stellt meistens ein vergangenes Hymenopterenstichereignis, welches eine schwerwiegende Reaktion als Folge hatte, Anlass für eine weitere Diagnostik dar. Hierfür eignet sich eine Kombination aus Anamnese, Hauttests und spezifischen Laborparametern.

Eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen ein Hymenopterengift wird mithilfe eines Hauttests und/oder einer serologischen Untersuchungen nachgewiesen (Przybilla und Ruëff 2010). Falls bei der Standarddiagnostik keine Sensibilisierung vorzufinden ist, können Zusatzuntersuchungen, wie ein Basophilenaktivierungstest, ein Leukotrien- oder ein Histaminfreisetzungstest, veranlasst werden (Renz et al. 2010). Für die Hauttestung kommen sowohl Prick- als auch Intrakutantests (ICT) zur Anwendung. Bei einer erstmaligen Hauttestung eines Patienten erfolgt die Hauttestung in der Regel sowohl mit einem Wespen- und einem Bienenallergenpräparat als auch mit einer Positiv- und einer Negativ-Kontrolle. Als Positiv-Kontrolle wird Histamindihydrochlorid 1,0 % verwendet. Dies eignet sich als Referenzwert, da Histamin in jedem menschlichen Organismus eine positive Hautreaktion hervorrufen sollte (Malling 1984; Dreborg 2001). Die Negativ-Kontrolle stellt eine Testung mit Natrium-Chlorid 0,9 % (NaCl) dar. Bei der Applikation von NaCl ist keine positive Hautreaktion zu erwarten.

Neben den Hauttests und der Anamnese sind die Laborparameter nicht nur für die Diagnosestellung, sondern möglicherweise auch für die Verlaufsdiagnostik von Relevanz. Hierbei erfolgen oft Messungen des Gesamt-IgEs und des spezifischen IgEs für Wespe (i3 nach Phadia/ ThermoFisher) und Biene (i1), des Inhalationsscreens (sx1), der IgG für Wespe und Biene sowie des spezifischen Immunglobulin $G_4$ ($IgG_4$) für Wespe (i3g4) und für Biene (i1g4) und der basalen Serumtryptase.

Das Gesamt-IgE kann Hinweise auf bestehende Atopie und Allergien geben. Bei Werten < 20 kU/l ist eine Allergie unwahrscheinlich, Werte zwischen 20 – 100 kU/l halten eine Allergie für möglich und Werte > 100 kU/l sehen das Vorliegen einer Allergie als wahrscheinlich an (Hamilton et al. 2010; Kleine-Tebbe und Jakob 2015). Hierbei handelt es sich um Referenzwerte für Erwachsene. Bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen sind die Werte altersabhängig (Kulig et al. 1999). Für die Diagnostik innerhalb der Hymenopterengiftallergie spielt der Wert des Gesamt-IgEs eine weniger entscheidende Rolle. Dieser wird jedoch in Zusammenschau mit den spezifischen IgEs betrachtet und dient als Interpretationshilfe. Ferner unterliegt das Gesamt-IgE sowohl intraindividuell als auch interindividuell Schwankungen.

Die Bestimmung der basalen Serumtryptase kann einen breiten klinischen Nutzen haben. Diese wird nicht nur als klinischer Marker für die Risikobewertung bei anaphylaktischen Reaktionen, sondern auch als Marker bei Mastozytose und hämatologischen Neoplasien eingesetzt (Hogan und Schwartz 1997). Bei Werten > 11,4 kU/l kann dies Hinweise auf das Vorliegen einer Mastozytose geben (Przybilla et al. 2007; Renz et al. 2010). Eine Mastozytose in Zusammenschau mit einer Hymenopterengiftallergie kann das Risiko für eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion nach einem Hymenopterenstich erhöhen (Stoevesandt et al. 2019). Demnach kann bei einer gesicherten Mastozytose eine Indikation für eine SIT mit dem jeweiligen Hymenopterengift gestellt werden, auch wenn nur ein Anaphylaxiegrad 1 vorlag (Przybilla et al. 2011).

## 1.5 Spezifische Immuntherapie

Grundlegend setzen sich die Therapieoptionen einer Hymenopterengiftallergie aus akuten und langfristigen Behandlungsstrategien zusammen. Für eine Selbstbehandlung in der akuten Situation werden den Patienten Notfallsets verordnet. So können die Patienten selbst oder mit der Hilfe von Anderen die darin enthaltenen Medikamente (Adrenalin mittels Autoinjektor intramuskulär, ein schnell wirkendes H1-blockierendes Antihistaminikum per os, ein Glukokortikoid per os) einnehmen bzw. anwenden. Die langfristige Therapie sieht neben einer SIT bei Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen auf ein gewisses Allergen ebenfalls eine Allergenkarenz sowie Selbsthilfemaßnahmen vor (Przybilla und Ruëff 2010). Eine seit langem bekannte, wichtige und nachweislich effektive Komponente zur langfristigen Behandlung einer IgE-assoziierten Hymenopterengiftallergie stellt die SIT dar (Müller et al.

1979; Müller et al. 1992; Ruëff et al. 2014). Deshalb ist die allergenspezifische Immuntherapie, auch Hyposensibilisierung, Desensibilisierung oder Allergie-Impfung genannt, die Methode der Wahl zur Behandlung der Hymenopterengiftallergie. Eine allergenspezifische Immuntherapie stellt eine Therapieoption einer IgE-vermittelten Allergie dar, die durch eine zunehmende Titration des Allergens eine langfristige Toleranz des Immunsystems bewirken soll. Das Ziel einer solchen Therapie ist es, dass bei einer erneuten Allergenexposition eine verminderte bis keine Reaktion hervorgerufen wird (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018).

### 1.5.1 Indikationen für die Einleitung einer spezifischen Immuntherapie

Eine Indikation für eine spezifische Immuntherapie (SIT) bei einer Hymenopterengiftallergie auf den Stich einer Wespe und/oder einer Biene sowie ggf. einer Hornisse oder einer Hummel kann bei einer positiven Anamnese und einer vorliegenden Sensibilisierung gegen eines der jeweiligen Hymenopterengifte gegeben sein. Eine SIT ist in jedem Fall indiziert bei einer anaphylaktischen Reaktion mit respiratorischen und kardiovaskulären Symptomen auf ein vergangenes Stichereignis bei Kindern und Erwachsenen (≥ Schweregrad 2) (Tabelle 1). Bei systemischen Reaktionen, die nicht als lebensgefährlich einzuschätzen sind (Schweregrad 1), kann die Therapie anhand von gewissen Risikofaktoren abgewogen werden (Bonifazi et al. 2005). Gesteigerte Lokalreaktionen auf ein Hymenopterenstichereignis stellen weder bei Kindern noch bei Erwachsenen eine Therapieindikation dar (Graft et al. 1984; Mauriello et al. 1984). Bevor eine SIT eingeleitet wird, sollten vorliegende Begleiterkrankungen therapiert bzw. optimal kontrolliert werden. Eine Anaphylaxie hervorgerufen durch eine SIT stellt die klinisch wichtigste Nebenwirkung einer solchen Therapie dar. Daher ist eine Optimierung der Behandlung von Begleiterkrankungen essenziell, um das Anaphylaxierisiko unter Therapie so gering wie möglich zu halten. Des Weiteren sollte die Einnahme von gewissen Medikamenten, wie beispielsweise Beta-Blockern und ACE-Inhibitor überprüft und ggf. umgestellt werden (Toogood 1987; Hepner et al. 1990; Ober et al. 2003).

### 1.5.2 Wirkmechanismus einer spezifischen Immuntherapie

Der Aufbau einer immunologischen Toleranz gegen Wespen- oder Bienengift ist das Ziel einer SIT. Dabei ist die Wirksamkeit der Therapie insbesondere unter laufender Therapie unumstritten, allerdings ist der genaue Wirkmechanismus bislang noch nicht vollständig verstanden (Bonifazi et al. 2005). Die immunologischen Auswirkungen einer SIT werden mit einer verminderten Sekretion von IL-4 und IL-5 sowie einer gesteigerten Interferon- γ- (INF-γ) und IL-10-Sekretion durch allergenspezifische T-Zellen assoziiert. Dies führt zu der Annahme, dass im Laufe einer SIT ein Wechsel von einer $TH_2$-Antwort (v. a. mit IL-4, IL-5 und IL-13) zu einer verstärkten $TH_1$-Antwort (v. a. mit INF-γ) stattfindet (Bellinghausen et al. 1997; Ozdemir et al. 2011). IL-4 und -13 führen zu einer Stimulation und einer Produktion von IgE in den B-Zellen (Punnonen et al. 1994). Diese IL werden jetzt nur noch vermindert sezerniert, und eine erhöhte Sekretion von INF-γ verstärkt die Hemmung der IgE-Produktion (de Vries et al. 1995). Zusätzlich bewirkt INF-γ eine Induktion von IgG in aktivierten

B-Gedächtniszellen (Akdis et al. 1997). Dadurch wird ein Antikörperklassenwechsel von IgE zu IgG (insbesondere $IgG_4$) induziert (Akdis et al. 1998).

### 1.5.3 Ablauf und Dauer einer spezifischen Immuntherapie

Eine SIT kann mithilfe von verschiedenen Allergenpräparaten durchgeführt werden. Dabei erfolgt die Applikation subkutan. Der Ablauf einer SIT gliedert sich in zwei Phasen, die Steigerungs- und die Erhaltungsphase (Przybilla et al. 2011). Es gibt unterschiedliche Therapieprotokolle, die für die Steigerungsphase in Betracht kommen. Dabei unterscheidet man v. a. zwei grundsätzliche Vorgehensweisen: die Schnellhyposensibilisierung (*Ultra-Rush* und *Rush*) und die konventionelle Hyposensibilisierung. Beide Verfahren sehen eine schrittweise Erhöhung der Titration vor, um eine Standarderhaltungsdosis von 100 µg Hymenopterengift zu erreichen. Die Standarderhaltungsdosis wird während der Erhaltungsphase in regelmäßigen Abständen (alle vier Wochen innerhalb des ersten Behandlungsjahrs und danach alle vier bis sechs Wochen) injiziert (Ruëff et al. 2000). Die Therapiedauer richtet sich nach der Schwere des Ereignisses in Abhängigkeit zu den Risikofaktoren. Dabei erstreckt sich die Therapiedauer mit einem Minimum von drei Jahren bis hin zu einer lebenslangen Therapie im Einzelfall, wie meist bei Patienten mit einer Mastozytose (Ruëff et al. 2000; Przybilla und Ruëff 2010). In einer Studie von Stoevesandt et al. (2019) wurden langfristige Risikofaktoren für das Auftreten von schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen ausgearbeitet. Zu diesen zählen u. a. der Stich einer Wespe, das männliche Geschlecht, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten, ein fortgeschrittenes Lebensalter sowie das Vorliegen einer Mastozytose (Stoevesandt et al. 2019). Bislang bleibt es bei einer eher vom Behandler ausgehende, individuelle Entscheidung über die Therapieführung eines Hymenopterengiftallergikers (Przybilla und Ruëff 2010).

### 1.5.4 Ziel einer spezifischen Immuntherapie und dessen Erfolge

Die Effektivität einer SIT bei Hymenopterengiftallergikern ist bewiesen (Lichtenstein et al. 1979; Golden et al. 1981; Dhami et al. 2017). Diese zeigt jedoch giftspezifische Unterschiede auf. Bei Bienengiftallergikern liegt die Effektivität bei 77 – 84 % und bei Wespengiftallergikern beziffert sich die Effektivität auf 91 – 96 % (Müller et al. 1979; Przybilla und Ruëff 2010; Ruëff et al. 2014). Es konnte dabei nicht nur gezeigt werden, dass die Therapie nachweislich bei einem erneuten Stichereignis des jeweiligen Insekts vor schwerwiegenden, anaphylaktischen Reaktionen schützt, sondern auch, dass sie zu einer verbesserten Lebensqualität der Betroffenen führen kann (Watanabe et al. 2010; Boyle et al. 2012; Dhami et al. 2017). Falls es bei Patienten zu einem Therapieversagen in Form einer anaphylaktischen Reaktion bei einem erneuten Feldstichereignis kommt, besteht immer noch die Option einer Steigerung der Erhaltungsdosis. Hiermit kann in den meisten Fällen ein Therapieerfolg erzielt werden (Ruëff et al. 2001). Ferner ergaben bereits ältere aber auch neuere Studien, dass eine SIT mit gewonnenem Gift aus dem Giftsack der Hymenopteren, eine überlegene Wirksamkeit verglichen mit einem Placebo oder einem Ganzkörperextrakt hat. Die Verwendung von

Ganzkörperextrakte ist jedoch seit Jahrzehnten in Deutschland obsolet, da die reinen Giftpräparationen zuverlässiger funktionieren (Müller et al. 1979; Dhami et al. 2017). Es wird davon ausgegangen, dass der Therapieeffekt auch nach Beendigung der SIT über Jahre hinaus anhält. Aktuell gibt es aber keine validen Parameter, wie z. B. Antikörperspiegel, anhand derer die Therapiedauer bis zur vollkommenen Kontrolle der Allergie bestimmt werden kann. So kann bei Patienten, die ein sehr großes Risiko für eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion bei einem erneuten Stichereignis vorweisen, auch eine Langzeitbehandlung bzw. sogar lebenslange Behandlung infrage kommen (Bonifazi et al. 2005). Derzeit besteht allein ein erneuter Feldstich bzw. die Stichprovokation als Methode zur Feststellung eines Therapieversagens (Przybilla et al. 2011). Allerdings ist die Durchführung einer Stichprovokation mit einem großen Aufwand und einem Risiko für eine Anaphylaxie, jedoch einer geringeren Aussagekraft bei Toleranz des Stiches verbunden. Bei der Mehrheit der Patienten tritt keine systemische Reaktion auf (Golden et al. 1996). Eine definitive Aussagekraft über die langfristige Schutzwirkung kann bei diesen Patienten dennoch nicht getroffen werden. Ebenfalls eignet sich die Stichprovokation nicht, um die Therapiedauer festlegen zu können (Ruëff und Przybilla 2014).

## 1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, das im Folgenden beschriebenen Patientenkollektiv, welches in der Abteilung der Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) eine SIT gegen Wespen- und/oder Bienengift erhalten hat, bezüglich der unten genannten Parameter vor und während der SIT zu untersuchen. Die Patientendaten stammen aus dem Zeitraum von Juli 1990 bis Juli 2011.

Es wurde geprüft, inwiefern die SIT Einfluss auf die Hauttestungen und die serologischen Parameter bei der Allergiediagnostik zeigte. Dabei wurden nicht nur die Patienten innerhalb einer Hymenopterengiftgruppe verglichen, sondern es erfolgte ebenfalls ein Vergleich zwischen den beiden Kohorten.

Das Besondere an diesem Projekt ist die Untersuchung der *intracutanen* (i. c.) Hauttestungen in Bezug auf ihre flächenhafte Ausdehnung der Urticae, welche quantitativ präzise ermittelt wurde, sowie der Vergleich und die Korrelation der Laborparameter vor und während der SIT. Außerdem erfolgte eine gemeinsame Betrachtung von den i. c. Hauttestungen und den Laborparameter in Abhängigkeit zu dem Beginn der eingeleiteten Hyposensibilisierung. Bislang bestehen keine Daten bei Hymenopterengiftallergikern, die eine Aussage über die exakte Größe der Urticae nach einer Giftapplikation bei i. c. Hauttestungen in Abhängigkeit von einer SIT untersuchen.

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 195 Probanden (davon 98 weibliche und 97 männliche Personen) mit einer Hymenopterengiftallergie analysiert, bei denen ein vorheriges Stichereignis eine anaphylaktische Reaktion und eine anschließende SIT zur Folge hatte (Ethikvotum 1/ 11/ 21). Die Patienten sind von der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der UMG beraten und therapiert worden. Die Daten wurden in einem Zeitraum von Juli 1990 bis Juli 2011 erfasst und in diesem Projekt ausgewertet. Das Patientenkollektiv bestand aus 175 (89,7 %) Erwachsenen und 20 (10,3 %) Kindern und Jugendlichen (unter 18-Jährigen). Bei den Hymenopterengiftallergikern handelte es sich um alleinige Wespengift- oder Bienengiftallergiker sowie eine Kombination aus gleichzeitigen Wespengift- und Bienengiftallergikern. Von 195 Hymenopterengiftallergikern lag bei 25 Patienten eine Bienengiftallergie und bei 170 Patienten eine Wespengiftallergie vor, die mit einer SIT gegen das jeweilige Gift behandelt worden sind. Die SIT wurde mit verschiedenen Präparaten (z. B. ALK Depot SQ ®, ALK lyophilisiert SQ ®, Reless ®, Venomenhal ®, Venomil ®) eingeleitet und fortgeführt. Ein Wechsel des Präparats ist bei einigen Patienten durchgeführt und notiert worden. Die SIT erfolgte nach der Einleitung meist mit einer Standarddosis von 100 µg in Abständen von vier bis sechs Wochen. Nur einzelne Patienten erhielten im Verlauf der SIT eine Dosissteigerung, welche ebenfalls dokumentiert wurde.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Erfassung der Daten wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt: Ein vorausgegangenes Hymenopterenstichereignis, verursacht durch eine Wespe (*Vespula*) (oder einer Hornisse (*Vespa*)) oder eine Biene (*Apis*) (oder einer Hummel (*Bombus*)), muss eine anaphylaktische Reaktion hervorgerufen haben, sodass die Diagnose einer Hymenopterengiftallergie gestellt werden konnte. Für die Vergleichbarkeit der klinischen Symptome und dessen Schweregrad sind die anaphylaktischen Reaktionen nach Müller (Tabelle 1) klassifiziert worden. Die Indikation für eine anschließende langfristige SIT wurde bei positiver Anamnese und Vorliegen einer positiven Hauttestung sowie einer passenden Serologie für das jeweilige Insekt gestellt. Ebenso wurde das Vorhandensein von Risikofaktoren berücksichtigt, die eine erhöhte Gefährdung für eine anaphylaktische Reaktion bei einem erneuten Stichereignis darstellen. Die SIT wurde bei dem untersuchten Patientenkollektiv über mindestens fünf Jahre fortgeführt. In diesem Zeitraum stellten sich die Patienten an mindestens drei unterschiedlichen Zeitpunkten für Verlaufskontrollen vor. Der erste Termin fand zur Vorstellung und Indikationsstellung der Hymenopterengiftallergie statt, die weiteren (zwei) Termine erfolgten

im Verlauf der SIT. Während der Termine wurden eine i. c. Hauttestung und/oder eine serologische Untersuchung in der UMG durchgeführt. Darüber hinaus wurde bei der Patientenvorstellung eine aktuelle Anamnese erhoben.

Aus der Datenauswertung ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen keine Dokumentation vor Beginn der Therapie erfolgte oder diese nicht aufzufinden war. Ebenfalls wurden solche Patienten ausgeschlossen, die nicht für mindestens drei der definierten Zeitintervalle Ergebnisse aufwiesen. Diese Ausschlusskriterien zählten sowohl für die Erhebungen der i. c. Hauttestungen als auch für die der serologischen Untersuchungen. Es gab Einzelfälle, bei denen keine laborchemischen Untersuchungen vor Therapiebeginn verzeichnet gewesen sind. Diese wurde jedoch nicht ausgeschlossen, da dennoch eine Verlaufsbeobachtung der Laborparameter unter Therapie möglich gewesen ist. Des Weiteren wurden i. c. Hauttest-Reaktionen mit besonders geringeren Giftkonzentrationen ($< 10^{-4}$ µg/ml innerhalb der Wespengiftallergiker-Kohorte und $< 10^{-2}$ µg/ml innerhalb der Bienengiftallergiker-Kohorte) von der Auswertung ausgeschlossen. Mit diesen Giftkonzentrationen wurden nur sehr wenige Patienten überhaupt getestet, sodass für eine valide Auswertung eine zu kleine Fallzahl bestand.

## 2.3 Datenerhebung

Für die Datenerhebung wurden 194 Patientenakten aus der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der UMG im Zeitraum von Juli 1990 bis Juli 2011 verwendet. Da bei einer Person sowohl eine SIT gegen Wespen- als auch gegen Bienengift vorgenommen wurde, haben wir diese zu beiden Kohorten gezählt, woraus sich eine Fallzahl von 195 ergab. Die Diagnosestellung einer Hymenopterengiftallergie wurde bei Vorstellung in der UMG mithilfe einer Anamneseerhebung, einer Hauttestung und einem serologischen Nachweis vorgenommen. Bei Diagnosesicherung und bestehenden Indikationen wurde eine SIT empfohlen und eingeleitet. Unter einer laufenden SIT wurde an mindestens zwei weiteren Zeitpunkten eine aktuelle Anamnese erhoben sowie eine i. c. Hauttestung und/oder eine serologische Untersuchung durchgeführt. Für das vorliegende Projekt erfolgten die Erhebung und die Untersuchung von Anamnese (u. a. Geschlecht, Alter, auslösendes Insekt), Schweregrad der Anaphylaxie nach Müller, Hauttestungen (i. c. Testung), serologische Untersuchungen (Gesamt-IgE, giftspezifisches IgE und IgG sowie $IgG_4$, basale Serumtryptase, Inhalationsscreen sx1) und der durchgeführten SIT (verwendetes Gift und Giftdosis ggf. Giftwechsel).

### 2.3.1 Erfassung der demographischen Charakteristika

Die erstmalige Anamnese diente zum einen der Diagnosestellung und zum anderen der Erfassung von grundlegenden Informationen wie der Familienanamnese, Beruf, zurückliegenden Operationen, Medikamenteneinnahme, anderen Allergien oder Unverträglichkeiten und sonstigen Erkrankungen. Von besonderem Interesse waren das erste und das letzte Sticher-

eignis sowie ggf. weitere schon vergangene Stichereignisse. Für die Studie ist das Hymenopterenstichereignis, welches ursächlich für eine anaphylaktische Reaktion und Grund der Vorstellung gewesen ist, mit dem Zeitraum (Monat/Jahr), dem ursächlichen Insekt (Wespe oder Biene) sowie dem dazugehörigen Schweregrad nach Müller dokumentiert worden. Falls der Patient aus unterschiedlichen Gründen das stechende Insekt nicht benennen konnte, dienten ein spezifischer Fragebogen ebenso wie die Hauttestung und der serologische Nachweis zur Diagnosestellung. Die Symptome der anaphylaktischen Reaktion, die bei allen in diesem Projekt aufgeführten Patienten nach einem Hymenopterenstichereignis eintraten als auch deren zeitliches Auftreten, wurden von Ärzten der UMG festgehalten. Anschließend erfolgte anhand der Klassifikation nach Müller eine Einordnung, sodass eine Vergleichbarkeit der Schweregrade möglich war.

Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, aktive maligne Tumorerkrankungen, eine Mastozytose sowie rheumatische, kardiovaskuläre, pneumologische und psychische Erkrankungen wurden gesondert ermittelt.

Bei erneuter Vorstellung in der UMG und nach erfolgter Einleitung der SIT für das jeweilige Hymenopterengift wurde eine aktuelle Anamnese erhoben. Neben der Medikamentenanamnese wurde nach einem vergangenen Feldstich (Welches Insekt? Wann? Lokale oder systemische Reaktion?) und dessen Akuttherapie (Verwendung von Notfallmedikamenten) gefragt.

In Anlehnung an eine von Ruëff et al. (2009) veröffentlichte S2-Leitlinie orientierten wir uns an den dort aufgeführten Arzneistoffen, die zu einer Beeinflussung von Soforttypreaktionen bei der Durchführung von Hauttestungen ursächlich sein könnten. Dabei wurde die Medikamenteneinnahme der Personen für dieses Projekt dokumentiert, die laut der o. g. Leitlinien den Hauttest möglicherweise beeinflussen könnten. Des Weiteren wurde die Einnahme von Antihypertensiva unterteilt in Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren sowie andere Antihypertensiva festgehalten.

Für die Dokumentation der vorliegenden Begleiterkrankungen innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs orientierten wir uns an den Ergebnissen einer Studie von Stoevesandt et al. (2019), die u. a. langfristige Risikofaktoren für eine schwerwiegende systemische Reaktion bei einer Hymenopterengiftallergie darstellte.

### 2.3.2 Hauttestung

In diesem Projekt wurden nur die Ergebnisse der ICT betrachtet, da diese um das 100- bis 1000-fache sensibler sind als die der Pricktestung. Bei den ICT diente Histamindihydrochlorid 1,0 % als Positiv- und NaCl 0,9 % als Negativ-Kontrolle. Nicht für alle Patienten lagen zu jedem Zeitpunkt der durchgeführten ICT auch die Ergebnisse der Histamin-Testungen vor. Dennoch wurden diese Patienten in das Projekt eingeschlossen. Die Negativ-Kontrolle wurde im weiteren Verlauf der Arbeit nicht genauer betrachtet. Ferner flossen in die Analysen nur die Ergebnisse der i. c. Hauttestungen für das jeweils klinisch relevante Insekt ein.

Bei den ICT wurden i. d. R. das Allergenpräparat Reless ® von der Firma ALK-Abelló Arzneimittel GmbH aus Hamburg und seltener das Präparat Venomil ® von der Firma Bencard Allergie GmbH aus München verwendet. Die i. c. Hauttestung wurden anhand unterschiedlicher Titrierstufen durchgeführt. Dabei wurde aus Sicherheitsgründen so vorgegangen, dass mit einer niedrigen Giftkonzentration gestartet wurde. Es fand ein schrittweises Auftitrieren der Giftkonzentration bis zum Sichtbarwerden einer Hautreaktion statt. Die entstandene Urtica bei der sog. Endpunktkonzentration wurde umrandet und in der Patientenakte dokumentiert („durchgepaust"). Bei der Betrachtung der Flächen der entstandenen Urticae handelte es sich dementsprechend um die Giftkonzentration, die erstmals zu einer Hautreaktion führte. Danach wurde keine höhere Giftkonzentration für die ICT verwendet. Für die Auswertung fanden innerhalb der Bienengiftallergiker-Kohorte die Titrierstufen von $10^{-2}$ µg/ml bis maximal 1 µg/ml Allergen und in der Wespengiftallergiker-Kohorte die Titrierstufen von $10^{-4}$ µg/ml bis maximal 1 µg/ml Allergen Anwendung. I. c. Hauttestungen, die selten mit geringeren Giftdosen als die o. g. Titrierstufen durchgeführt worden sind, flossen nicht in die Auswertung ein.

Die entstandene Effloreszenz wurde zum einen quantitativ anhand der größten Ausdehnung der Urticae, also dem Durchmesser, sowie qualitativ durch eine genaue Umzeichnung der Fläche der Urticae mithilfe von Kohlepapier erfasst. Von Relevanz und besonderem Interesse für die Analyse des Projektes zeigte sich die qualitative Erfassung der Fläche der Urticae sowohl für die Histamin- als auch für die Giftapplikation.

Die umzeichneten Urticae mit Angaben über das verwendete Gift und dessen Dosis wurden in den dazugehörigen Patientenakten hinterlegt. Diese Dokumente wurden zunächst eingescannt, bevor die Fläche der Urticae händisch mithilfe des Bildbearbeitungsprogramms *GNU Image Manipulation Program* (GIMP) (Version 2.10.12 © 1995 – 2019 Spencer Kimball, Peter Mattis) bestimmt wurde (Abbildung 4). Die Patientendokumente wurden alle mit einem Scanner innerhalb der UMG angefertigt und in ihrer ursprünglichen Größe nicht verändert. Eine Skalierung wurde den Dokumenten beigelegt, um eine Verzerrung auszuschließen. Die Patienteninformationen wurden nach dem Scan mit dem Programm *Paint* (Version 1607 © 2016 Microsoft Corporation) unkenntlich gemacht. Unter der Verwendung von GIMP sind die Konturen der Urticae nachgezeichnet worden. Anschließend wurden diese Flächen mithilfe eines *Tools* geschwärzt, wobei die Gesamtfläche der Urtica nicht zuverlässig ermittelt wurde. Deshalb war eine händische Ausbesserung (mittels GIMP) notwendig, da nur so die Fläche der Urticae qualitativ und nummerisch mithilfe eines weiteren Bildbearbeitungs- und Bildverarbeitungsprogrammes namens *ImageJ* (Version 1.46r Wayne Rasband) erfasst werden konnte. Zu Beginn musste die zuvor mit GIMP bearbeitete Datei, abgespeichert als *Portable Network Graphics* (*.png*), in *ImageJ* geöffnet werden. Mit dem *„Wand (tracing) Tool"* wurde eine einzelne geschwärzte Fläche per Mausklick automatisch umkreist. Daraufhin konnte über den Reiter „*Analyze*" und „*Measure*" ausgewählt werden, sodass die einzelne Urtica anhand von Pixeln in ihrer Fläche definiert wurde. Für die Auswertung der Ergebnisse bestand ebenfalls die Möglichkeit einer Umrechnung der Pixel in $cm^2$. Da den Scans jeweils

ein Lineal beigelegt wurde, konnte exemplarisch anhand einer Bilddatei mit *ImageJ* 1 cm in Pixel bestimmt werden. Dabei galt es darauf zu achten, dass der Winkel gleich null Grad war, da es sonst zu einer Verfälschung der Werte gekommen wäre. Die Pixelzahl von 118 galt entsprechend für 1 cm und wurde unter dem Reiter „*Analyze*“ in „*Set Scale*“ eingesetzt, sodass die Reaktionsfläche in cm² ermittelt wurde. Diese Umrechnung konnte für alle zuvor ermittelten Pixel-Ergebnisse automatisch angewandt werden, wobei die angefertigten Grafiken für das Projekt auf Pixelwerte ausgelegt sind. Eine potentielle Umrechnung der Reaktionsfläche in cm² diente zur Veranschaulichung der Ergebnisse.

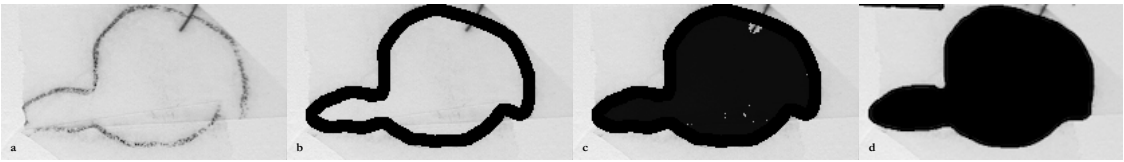


**Abbildung 4: Technisches Vorgehen für die Auswertung der i. c. Hauttestungen** am Beispiel einer Urtica, welche nach i. c. Applikation eines Wespengiftes mit einer Giftkonzentration von 0,1 µg/ml entstand (analoges Vorgehen wurde für die Auswertung der Urticae bei der i. c. Applikation von Bienengift und Histamin angewendet): (a) vergrößerter Ausschnitt einer Urticae nach i. c. Wespengiftapplikation aus einer eingescannten Patientenakte, (b) händisches Nachzeichnen der Linien, (c) automatisches Ausfüllen der Fläche mittels eines ausgewählten *Tools*, welches die Gesamtfläche nicht zuverlässig erfasste, (d) sodass diese händisch ausgebessert und anschließend die flächenhafte Ausdehnung mittels *ImageJ* anhand von Pixeln bestimmt wurde.

Zu Beginn der Datenerhebung sind alle Zeitpunkte jeglicher i. c. Hauttestungen, sowie der serologischen Untersuchungen der jeweiligen Patienten notiert worden. Anhand dessen wurde sich nach Vollendung der Datenerhebung ein Überblick geschaffen, um einen zeitlichen Rahmen für eine Vergleichbarkeit der Daten aus den i. c. Hauttestungen zu bestimmen. Insgesamt wurden vier Zeiträume (T0 – T3) festgelegt. Dabei stand das Zeitintervall T0 für Ergebnisse, die vor Beginn der SIT gewonnen wurden. Ergebnisse aus diesem Zeitraum dienten als Ausgangswert, damit einerseits vergleichbare Aussagen innerhalb des gesamten Patientenkollektivs andererseits der Verlauf eines einzelnen Patienten besser beurteilt werden konnte. Bei mehrfachen Hauttestungen als auch mehrfachen laborchemischen Bestimmungen vor Einleitung der Therapie wurde der Zeitpunkt ausgewählt, welcher zeitlich betrachtet näher an dem Beginn der SIT lag. Der zweite Zeitraum, T1, erfasste die Ergebnisse, die zwölf bis 48 Monate nach SIT-Beginn erhoben wurden. Danach folgte der Zeitraum T2, der die Ergebnisse aus den Monaten 49 bis 84 nach SIT-Beginn aufzeichnete. Der letzte Zeitrahmen, T3, protokollierte die Daten, die ab 85 Monaten und mehr Monaten nach Beginn der SIT bestimmt wurden. Um auch den Zeitraum T3 zu begrenzen, entschieden wir uns für eine obere Grenze nach Beginn der SIT bei 186 Monaten (= 15 Jahre und 6 Monate). Wenn mehrere Hauttestungen innerhalb eines der Zeitintervalle von T1 bis T3 durchgeführt worden sind, wurde das Ergebnis der Hauttestung ausgewählt, welche innerhalb dieses Intervalls zeitlich gesehen als Erste erfolgte, d. h. welche näher an dem Beginn der SIT lag.

Um die Veränderungen in den Hauttestungen über die Zeit besser darstellen zu können, wurde nur für die Abbildung 11 und Abbildung 12 ausschließlich die Urticaegröße bei der applizierten Giftkonzentration von 0,1 µg/ml in der i. c. Testung dargestellt. Da jedoch auch von niedrigeren Giftkonzentrationen die Testung gestartet wurde, erreichten nicht alle Patienten die Titrierstufe von 0,1 µg/ml Hymenopterengift. In diesem Fall wurde der Messwert für 0,1 µg/ml Hymenopterengift auf die maximale Messgröße bei dieser Giftdosis, nämlich 50000 Pixel, gesetzt. Wurde erst in höheren Giftkonzentrationen als 0,1 µg/ml eine positive Hautreaktion erzielt, wurde die Messgröße bei 0,1 µg/ml auf den Minimalwert, nämlich 1000 Pixel, gesetzt (siehe 3.3.2). Mithilfe dieser Modifizierung konnte eine größere Anzahl von Ergebnissen betrachtet und miteinander verglichen werden, sodass ein zu großer Informationsverlust hiermit umgangen werden konnte.

### 2.3.3 Serologische Parameter

Für die Bestimmung der Laborwerte wurde das System ImmunoCAP ® (sog. *Carrier-Polymer*-System) der Firma Thermo Fisher (Waltham, USA) angewandt. Bei diesem Testprinzip des ImmunoCAP ® handelt es sich um das Verfahren eines *Sandwich-Enzym-linked Immunosorbent Assay* (Sandwich-ELISA). Hiermit ist eine Quantifizierung der zirkulierenden Antikörper sowie der freigesetzten Tryptase durch die Mastzellen im Serum möglich. Diese serologische Methode beruht darauf, dass allergenspezifische IgE-Antikörper an bereits zuvor fluoreszierende Allergene binden, sodass die gebundenen IgEs fluoreszenz-gesteuert gemessen werden können (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018).

Für die Erfassung der Werte des Gesamt-IgEs, des Inhalationsscreens (sx1) und der basalen Serumtryptase galten folgende Gemeinsamkeiten: Sowohl in der Wespen- als auch der Bienengiftallergiker-Kohorte wurden diese Laborwerte mehrfach bestimmt. Allerdings ging in die Auswertung nur der Wert ein, der als Erstes bestimmt worden ist. Wurde bei einem Patienten vor Einleitung der SIT mehrmals einer der genannten Laborparameter bestimmt, so wurde der Wert, der näher am Beginn der SIT lag, ausgewählt. Somit ist von jedem Patienten nur ein Wert des Gesamt-IgEs, des Inhalationsscreens (sx1) und der basalen Serumtryptase innerhalb der jeweiligen Kohorte ausgewertet worden.

Die Angaben über den sx1-Wert wurden in der folgenden Arbeit insofern ermittelt, als dass Aussagen über das Vorhandensein, d. h. positiv: sx1 $\geq$ 0,35 kU/l, und das Nicht-Vorhandensein, d. h. negativ: sx1 $<$ 0,35 kU/l, getroffen wurden. Bei dieser Angabe wurde also nur in Positivität und Negativität differenziert.

Für die Beurteilung der Testergebnisse der giftspezifischen IgE-Werte dienten die ImmunoCAP-Klassen als Orientierungshilfe (Tabelle 3). Für diese bestehen sieben Klassen (Klasse 0 bis 6), die anhand ihrer Konzentration (kU/l) eingeteilt wurden. Das Projekt umfasste einen langen Zeitraum. Dementsprechend kam es im Laufe der Zeit zu Weiterentwicklungen der Labormethoden, die u. a. auch die Sensitivität der Detektion der Laborparameter beeinflusst hat. Mit den damaligen Labormethoden ist es in der Vergangenheit nicht möglich gewesen,

die Immunglobuline quantitativ so sensitiv zu erfassen, wie es heute möglich ist. Insbesondere sehr hohe und sehr niedrige Werte konnten nicht exakt bestimmt werden, sodass formal in der vorliegenden Arbeit die Schwellenwerte von < 0,35 kU/l und > 100kU/l für das Hymenopterengift-spezifische IgE verwendet wurden. Um diese älteren Patientenparameter dennoch in dieser Erhebung nutzen zu können und nicht ausschließen zu müssen, entschlossen wir uns, Laborwertangaben von < 0,35 kU/l auf den Minimalwert 0,35 kU/l und Laborwerte von > 100kU/l auf den Maximalwert 100,00 kU/l zu setzen. Jedoch ist es durch fortschrittlichere Labortechniken möglich geworden, auch Werte ober- und unterhalb dieser Schwellenwerte zu bestimmen. Insbesondere Laborwerte aus jüngeren Jahren wurden zunehmend präziser und standardmäßig auch unterhalb dieser damals üblichen Schwellenwerte angegeben.

**Tabelle 3: CAP-Klassen der spezifischen Immunglobulinwerte**

| CAP-Klasse | Konzentration des spezifischen IgEs [kU/l] |
|---|---|
| 0 | < 0,35 |
| 1 | 0,35 – 0,70 |
| 2 | 0,70 – 3,50 |
| 3 | 3,50 – 17,5 |
| 4 | 17,5 – 50,0 |
| 5 | 50,0 – 100 |
| 6 | > 100 |

Die Werte der giftspezifischen IgG sowie $IgG_4$ dienten insbesondere bei einer Verlaufsbeobachtung während einer SIT und wurde bei einem Großteil des Patientenkollektivs ermittelt. Anders als bei den giftspezifischen IgE-Bestimmungen sind die Grenzwerte für das spezifische IgG und $IgG_4$ längst nicht präzise und einheitlich definiert. In Analogie zu den ermittelten IgE-Werten erfolgte eine Festlegung für die IgG-Werte auf einen Minimalwert (alle Werte < 2,00 mg/l) und einen Maximalwert (alle Werte > 200,00 mg/l). Gleiches galt für die $IgG_4$-Werte. Hierbei ergab sich ein Minimalwert von 2,00 µg/ml sowie ein Maximalwert von 30,00 µg/ml.

## 2.4 Statistische Auswertung

Zur Beschreibung unseres Patientenkollektivs wurden die erhobenen Daten mithilfe von Excel ausgewertet (Version 16.44, © 2020 Microsoft). Die statistische Auswertung der serologischen Parameter sowie der ICT erfolgte unter der Verwendung der R Software (Version 1.2.5033, © 2009-2019 RStudio, Inc.).

Die serologischen Ergebnisse wurden mithilfe von Graphen veranschaulicht. Dabei flossen alle ermittelten Daten eines von uns definierten Zeitpunktes ein, woraus anschließend der Mittelwert und die dazugehörige Standardabweichung (SD) bestimmt wurden. Hierbei lagen zu den verschiedenen von uns definierten Zeitpunkten unterschiedliche Stichprobengrößen vor. Dies hat verschiedene Gründe: Auf der einen Seite bestand unser Patientenkollektiv aus zwei Kohorten, welche eine unterschiedlich starke Kohortengröße aufwiesen. Auf der anderen Seite wurden nicht für jeden Patienten zu jedem definierten Zeitpunkt dieselben Laborparameter erhoben. Die graphische Darstellung der i. c. Hauttestungen erfolgte mithilfe von Box-Whisker-Plots. Dabei wurden der Median, das 25 %- und 75 %-Quantil sowie das Maximum und das Minimum und eventuelle Ausreißer dargestellt. Wie auch bei den serologischen Untersuchungen variierten hierbei die Fallzahlen, was nicht nur aus den bereits o. g. Gründen zustande kam. Erwartungsgemäß lagen die Endpunktkonzentrationen bei ICT im Verlauf einer SIT bei höheren Giftkonzentrationen. Dadurch kam es zu einer veränderten Fallzahl für das Erreichen einer ersten positiven Urticae im ICT (von den niedrigsten Giftkonzentrationen aufsteigend titriert) bei den einzelnen Giftkonzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten. Die p-Werte wurden durch die Anwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet. Dabei handelt es sich um ein Testverfahren, welches einem nichtparametrischen statistischen Test entspricht und sich als Alternative zum t-Test eignet. Die verwendeten Signifikanzniveaus wurden für die Auswertung auf $\alpha_1 = 0{,}05$, $\alpha_2 = 0{,}01$ sowie $\alpha_3 = 0{,}001$ festgelegt. Dabei beschrieb * $p < 0{,}05$ eine signifikante, ** $p < 0{,}01$ eine höhergradig signifikante und *** $p < 0{,}001$ eine hochgradig signifikante Veränderung.

Die Zeitpunkte für die statistische Auswertung wurden, wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, berücksichtigt.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Patientenkollektiv

Es erfolgte eine Auswertung der Daten von 194 Hymenopterengiftallergikern, von denen 169 (87,1 %) Patienten gegen Wespengift und 24 (12,4 %) Patienten gegen Bienengift sowie ein (0,5 %) Patient gegen Wespen- und Bienengift hyposensibilisiert wurden. Für einen besseren Überblick wurde im weiteren Verlauf zwischen den Hyposensibilisierungsgruppen „Wespe“ und „Biene“ unterschieden. Die eine Person, die gegen beide Insekten eine SIT erhielt, wurde jeweils zu beiden Gruppen gezählt, sodass sich hierdurch eine Fallzahl von 195 bei 194 Probanden ergab.

### 3.1.1 Geschlechter- und Altersvergleich

Das Patientenkollektiv bestand aus 97 Jungen und Männern (49,7 %), und 98 Mädchen und Frauen (50,2 %). Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs war eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung vorzufinden. Die Geschlechterverteilung bei den Minderjährigen zeigte mit 66,7 % eine weibliche Dominanz innerhalb der Bienengiftallergiker-Kohorte und mit 81,8 % eine männliche Dominanz in der Kohorte der Wespengiftallergiker (Tabelle 4). Die Gruppe der Bienengiftallergiker beinhaltete einen größeren Anteil von unter 18-Jährigen (36,0 %) als die Gruppe der Wespengiftallergiker (6,5 %). Insgesamt war die Kohorte der Bienengiftallergiker im Durchschnitt jünger als die der Wespengiftallergiker (31,5 Jahre vs. 46,0 Jahre) (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Geschlechter- und Altersvergleich innerhalb des Patientenkollektivs**

| | **Bienengiftkohorte (n = 25)** | **Wespengiftkohorte (n = 170)** |
|---|---|---|
| **Geschlecht** | | |
| Männlich | 10 (40,0 %) | 87 (51,2 %) |
| Davon unter 18 Jahre | 3 (12,0 %) | 9 (5,3 %) |
| Weiblich | 15 (60,0 %) | 83 (48,8 %) |
| Davon unter 18 Jahre | 6 (24,0 %) | 2 (1,2 %) |
| **Alter** [Jahre] | | |
| Median | 36,9 | 46,4 |
| Mittelwert | 31,5 | 46,0 |
| Maximum | 61,6 | 74,6 |
| Minimum | 5,6 | 10,1 |

**Tab.:** Die Erhebung der Daten erfolgte bei erstmaliger Vorstellung zum Einschlusszeitpunkt, T0.

### 3.1.2 Langfristige Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Medikamentenanamnese

Bei der Anamneseerhebung, die bei jeder erneuten Patientenvorstellung sowie zu der Injektionsgabe für die Hyposensibilisierung erfolgte, wurden sowohl die Einnahme von Medikamenten als auch das Vorliegen von Begleiterkrankungen erfragt. Die Angaben der Patienten und die Inhalte der Arztbriefe dienten somit zur Erfassung der unten benannten Kriterien.

Die Auswahl der erfassten Erkrankungen entstand in Anlehnung an eine von Stoevesandt et al. (2019) veröffentlichte Publikation, in der mögliche Risikofaktoren für eine schwerwiegende systemische Stichreaktion herausgearbeitet worden sind (Tabelle 5). Innerhalb der Wespengiftkohorte wurden mit jeweils 21,2 % (n = 36) am häufigsten ein arterieller Hypertonus sowie eine allergische Rhinitis dokumentiert. Ebenso kam eine allergische Rhinitis mit 20,0 % (n = 5) in der Bienengiftkohorte am häufigsten vor. Im Unterschied zu den Wespengiftallergikern (7,1 %, n = 12) litt keiner der Bienengiftallergiker an einer Mastozytose.

**Tabelle 5: Begleiterkrankungen innerhalb des Patientenkollektivs**

| | **Bienengiftkohorte (n = 25)** | **Wespengiftkohorte (n = 170)** |
|---|---|---|
| COPD und/oder Asthma bronchiale | 1 (4,0 %) | 17 (10,0 %) |
| Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ohne arteriellen Hypertonus) | 2 (8,0 %) | 13 (7,6 %) |
| Arterieller Hypertonus | 1 (4,0 %) | 36 (21,2 %) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (4,0 %) | 3 (1,8 %) |
| Atopische Dermatitis | 2 (8,0 %) | 4 (2,4 %) |
| Allergische Rhinitis | 5 (20,0 %) | 36 (21,2 %) |
| Rheumatische Erkrankungen | 0 (0,0 %) | 1 (0,6 %) |
| Mastozytose | 0 (0,0 %) | 12 (7,1 %) * |
| Aktive maligne Tumorerkrankungen | 0 (0,0 %) | 1 (0,6 %) ** |

**Tab.:** Die Erkrankungen innerhalb des Patientenkollektiv wurde zum Einschlusszeitpunkt, T0, erfasst. Im Rahmen der Herz-Kreislauf-Erkrankungen erfolgte eine separierte Aufschlüsselung derer, die an einem arteriellen Hypertonus litten. Somit wurden die Probanden mit einem arteriellen Hypertonus nicht zusätzlich in die Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingeordnet.

* Ohne Spezifizierung in kutane und/oder systemische Mastozytose.

** Diese Person litt an einem malignen Melanom.

Gemäß einer S2-Leitlinie von Ruëff et al. (2009) wurde sich auf die Dokumentation der dort aufgeführten Arzneistoffe bezogen. Diese Arzneistoffe können zu einer Beeinflussung von Soforttypreaktionen im Hauttest und somit zu möglicherweise falschnegativen Ergebnissen oder der Symptomatik im Falle einer Anaphylaxie führen (Tabelle 6). Im Gegensatz zu der Bienengiftkohorte (0 %, n = 0) nahmen 22,9 % (n = 39) der Wespengiftallergiker Antihypertensiva ein. Dies stellte zugleich die am häufigsten konsumierte Substanzklasse dar.

**Tabelle 6: Medikamenteneinnahme innerhalb des Patientenkollektivs**

| | **Bienengiftkohorte (n = 25)** | **Wespengiftkohorte (n = 170)** |
|---|---|---|
| **Antihistaminika** | | |
| H1-Blocker | 1 (4,0 %) | 7 (4,1 %) |
| **Antihypertensiva** | | |
| Beta-Blocker | 0 (0,0 %) | 6 (3,5 %) |
| ACE-Inhibitoren | 0 (0,0 %) | 12 (7,1 %) |
| Andere Antihypertensiva | 0 (0,0 %) | 21 (12,4 %) |
| **Glukokortikoide** | | |
| Inhalativ | 1 (4,0 %) | 8 (4,7 %) |
| Oral | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) |
| **Psychopharmaka** | | |
| Trizyklische Antidepressiva | 0 (0,0 %) | 1 (0,6 %) |
| Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer | 1 (4,0 %) | 1 (0,6 %) |
| Neuroleptika | 0 (0,0 %) | 1 (0,6 %) |
| β-adrenerge Agonisten | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) |

**Tab.:** Die Erfassung der Medikamenteneinnahme innerhalb des Patientenkollektiv erfolgte vor Beginn der SIT, Zeitpunkt T0.

### 3.1.3 Schweregrade der anaphylaktischen Reaktion

Die stattgehabten Anaphylaxien wurden entsprechend der Schweregrade nach Müller klassifiziert (Übersicht in Tabelle 1). Dabei wurde das letzte Stichereignis ausgewertet, welches als Grund der Vorstellung angegeben wurde. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Schweregrade zwischen Wespen- und Bienengiftallergikern. In beiden Gruppen (Wespengift- und Bienengiftallergiker) hatten zwischen 46 und 52 % eine Grad 3 Anaphylaxie erlitten. Über die Symptome eines Anaphylaxiegrades 4 berichteten in beiden Gruppen nahezu 16 % der Patienten. Die Verteilung der Schweregrade war ausgeglichen. Wespengiftallergiker erfuhren im Vergleich zu Bienengiftallergikern häufiger eine Grad 2 Anaphylaxie. Im Unterschied dazu waren die Bienengiftallergiker (20 %, n = 5) tendenziell

öfters von einer Grad 1 Anaphylaxie betroffen als die Wespengiftallergiker (15,9 %, n = 27) (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Schweregrade nach Müller innerhalb des Patientenkollektivs**

| **Anaphylaxiegrad** | **1** | **2** | **3** | **4** |
|---|---|---|---|---|
| Bienengiftkohorte (n = 25) | 5 (20,0 %) | 3 (12,0 %) | 13 (52,0 %) | 4 (16,0 %) |
| Wespengiftkohorte (n = 170) | 27 (15,9 %) | 38 (22,4 %) | 78 (45,9 %) | 27 (15,9 %) |
| Gesamtes Patientenkollektiv (n = 195) | 32 (16,4 %) | 41 (21,0 %) | 91 (46,7 %) | 31 (15,9 %) |

**Tab.:** Die Erfassung der Schweregrade erfolgte bei erstmaliger Vorstellung vor Therapiebeginn, T0. Bei mehrmaligen Stichereignissen wurde der Schweregrad derjenige Anaphylaxie aufgenommen, die zeitlich am nächsten zum Therapiebeginn lag und der Grund für die Einleitung einer SIT gewesen ist.

Nicht nur die Schweregrade der Anaphylaxie wurden erfasst, sondern auch die Zeitpunkte der Stichereignisse, welche zuletzt vor Therapiebeginn zu einer systemischen Reaktion führten (Tabelle 8). Die Stichereignisse traten gehäuft in den Sommermonaten auf. Dabei zeigte sich, dass Bienenstiche relativ gesehen früher im Jahr auftraten als Wespenstiche. Dennoch wurden mehr Wespen- als Bienenstiche beispielsweise im Monat Juni dokumentiert.

**Tabelle 8: Zeitpunkt der Stichereignisse innerhalb des Patientenkollektivs**

| **Monat** | **Bienengiftkohorte (n = 25)** | **Wespengiftkohorte (n = 170)** |
|---|---|---|
| März | 0 (0,0 %) | 1 (0,6 %) |
| April | 1 (4,0 %) | 1 (0,6 %) |
| Mai | 2 (8,0 %) | 5 (2,9 %) |
| Juni | 9 (36,0 %) | 23 (13,5 %) |
| Juli | 7 (28,0 %) | 40 (23,5 %) |
| August | 5 (20 %) | 57 (35,5 %) |
| September | 1 (4,0 %) | 31 (18,2 %) |
| Oktober | 0 (0,0 %) | 11(6,5 %) |
| November | 0 (0,0 %) | 1 (0,6 %) |

**Tab.:** Stichereignisse, die vor Therapiebeginn (T0) stattgefunden haben. Bei mehrmaligen Stichereignissen wurde das Ereignis erfasst, das näher am Therapiebeginn lag und der Grund für die Einleitung einer SIT gewesen ist.

### 3.1.4 Serologische Parameter

Die vor Beginn der SIT ermittelten Gesamt-IgE-Werte ergab einen Mittelwert von 186,54 kU/l in der Wespengiftkohorte und 216,97 kU/l in der Bienengiftkohorte (Tabelle 9). Für jede Person der Bienengiftallergiker ging ein Gesamt-IgE-Wert (kU/l) in die Auswertung ein. In der Gruppe der Wespengiftallergiker erfolgte für einen Probanden zu keinem Zeitpunkt eine Bestimmung des Gesamt-IgE-Wertes, sodass in die Auswertung eine Anzahl von 169 Gesamt-IgE-Werten einflossen. In beiden Gruppen erwies sich eine deutliche Differenz zwischen den Maxima und Minima. Die basale Serumtryptase wurde vor Therapiebeginn der SIT nicht bei allen Patienten bestimmt. Somit ergab sich in der Wespengiftkohorte eine Fallzahl von 118 (69,4 % von 170) und in der Bienengiftkohorte eine Fallzahl von 15 (60,0 % von 25) (Tabelle 9). Die Auswertung des Inhalationsscreening-Parameters (sx1) erfolgte qualitativ in positiv (sx1 ≥ 0,35 kU/l) und negativ (sx1 < 0,35 kU/l) (Tabelle 9). Bei zwei Wespengiftallergikern fehlten diese Daten. Die Mehrheit beider Kollektive wies ein positives Inhalationsscreen per Serologie auf.

**Tabelle 9: Erfassung der serologischen Parameter vor Therapiebeginn zum Zeitpunkt T0**

| | **Bienengiftkohorte (n = 25)** | **Wespengiftkohorte (n = 170)** |
|---|---|---|
| **Gesamt-IgE** [kU/l] | **n = 25** | **n = 169** |
| Median | 60,80 | 89,60 |
| Mittelwert | 216,97 | 186,54 |
| Maximum | 2400,00 | 1688,00 |
| Minimum | 8,59 | 3,64 |
| **Basale Serumtryptase** [µg/l] | **n = 15** | **n = 118** |
| Median | 4,47 | 5,34 |
| Mittelwert | 5,01 | 7,11 |
| Maximum | 7,90 | 25,40 |
| Minimum | 2,27 | 1,07 |
| **Inhalationsscreen*** [kU/l] | **n = 25** | **n = 168** |
| Positiv (sx1 ≥ 0,35) | 14 (56,0 %) | 90 (53,6 %) |
| Negativ (sx1 < 0,35) | 11 (44,0 %) | 78 (45,9 %) |

**Tab.:** Die o. g. serologischen Parameter wurde vor Therapiebeginn eines jeden Einzelnen erfasst, T0.

* Inhalationsscreen abgekürzt mit sx1

### 3.1.5 Korrelation der Intrakutantestung mit dem Grad der Anaphylaxie zum Zeitpunkt T0

In Abbildung 5 und Abbildung 6 sind die Konzentrationen im ICT zum Zeitpunkt T0 dargestellt, welche aufsteigend titriert erstmals eine positive Reaktion bei dem jeweiligen Patienten ausgelöst haben. Diese Reaktivitäten im Hauttest wurden mit den Anaphylaxiegraden korreliert.

Es konnte kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen den Schweregraden und der notwendigen Giftkonzentration im Hauttest innerhalb der Wespen- und Bienengiftkohorte nachgewiesen werden (Abbildung 5 und Abbildung 6). Es fand sich keine Assoziation zwischen schweren Anaphylaxien und einer maximalen Hauttest-Reagibilität im ICT.

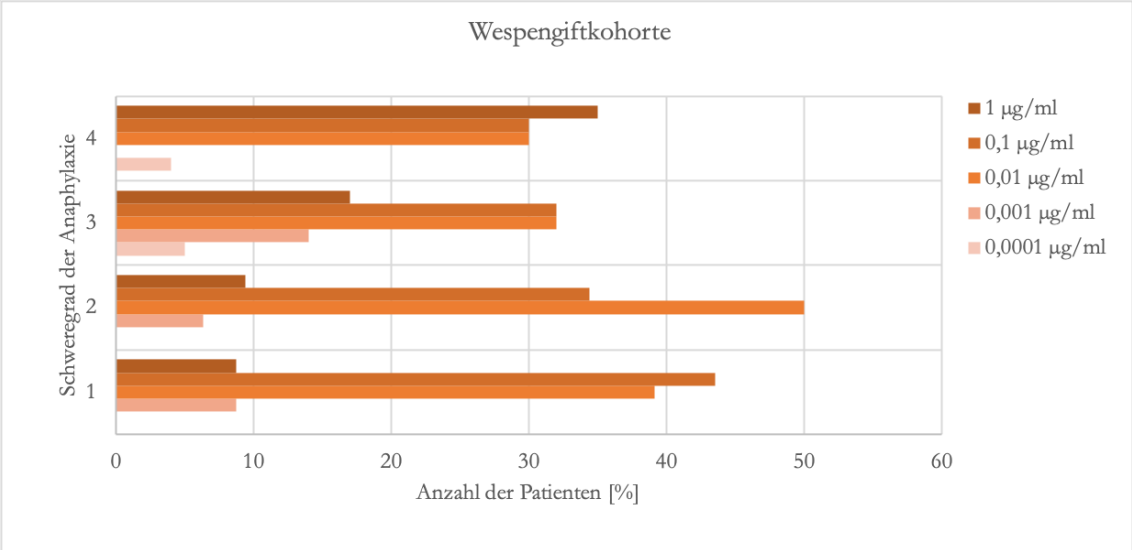


**Abbildung 5: Schweregrad der Anaphylaxie im Verhältnis zur erstmals positiven Konzentration im ICT mit Wespengift.** Hier gezeigt für die aufsteigend titrierte i. c. Hauttestung innerhalb der Wespengiftkohorte zum Zeitpunkt T0 (n = 141). Jeder der vier Schweregrade (jeweils 100 %) wird nach den vorliegenden i. c. applizierten Wespengiftkonzentrationen differenziert.

Bei mehr als 30 % der Wespengiftallergiker verursachte eine Giftkonzentration von 0,1 µg/ml bzw. 0,01 µg/ml unabhängig vom Schweregrad ein positives Hauttestergebnis (Abbildung 5). Niedriger konzentrierte Giftdosen (< 0,001 µg/ml) waren seltener Ursache für eine positive Reaktion. Die Testung erst mit einer Giftdosis von 1 µg/ml löste bei mehr als 30 % der Patienten mit einem Schweregrad 4 zum Zeitpunkt T0 ein positives Ergebnis im ICT aus. Verglichen mit den Patienten der anderen drei Schweregrade, war eine Giftkonzentration von 1 µg/ml weniger häufig ursächlich für einen positiven Hauttest.

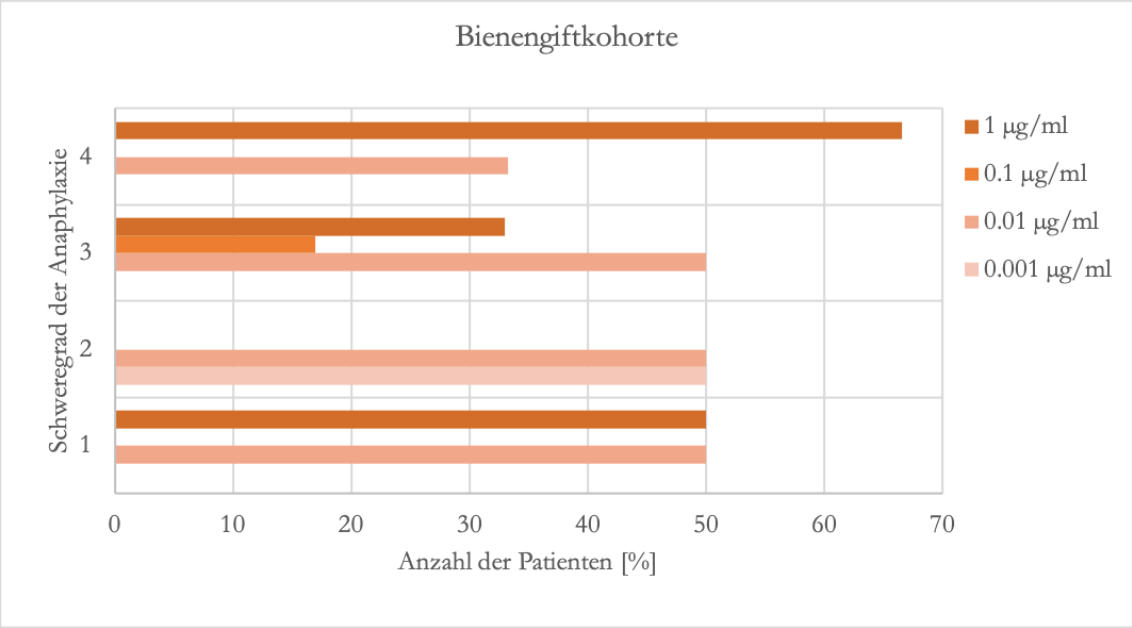


**Abbildung 6: Schweregrad der Anaphylaxie im Verhältnis zur erstmals positiven Konzentration im ICT bei Bienengift.** Hier gezeigt für die i. c. Hauttestung innerhalb der Bienengiftkohorte zum Zeitpunkt T0 (n = 13). Jeder der vier Schweregrade (jeweils 100 %) wird nach den vorliegenden i. c. applizierten Bienengiftkonzentrationen differenziert.

In der Bienengiftkohorte zeigten sich häufiger positive Hauttestergebnisse bei einer Konzentration von 0,01 µg/ml unabhängig vom Schweregrad der Anaphylaxie (Abbildung 6). Für die Patienten der Anaphylaxiegrade 1, 3 und 4 galt, dass diese größtenteils (> 30 %) erst bei einer Giftkonzentration von 1 µg/ml eine positive Reaktion aufwiesen.

## 3.2 Ergebnisse der serologischen Parameter

### 3.2.1 Darstellung der spezifischen Immunglobuline bei Hymenopterengiftallergiker im Verlauf unter spezifischer Immuntherapie

Die Bestimmung von Immunglobulinen gehört zu einem üblichen Vorgehen bei dem Verdacht auf, sowie bei der gesicherten Diagnose einer Hymenopterengiftallergie, und der anschließenden Hyposensibilisierung. Dabei nehmen die giftspezifischen IgE, IgG und $IgG_4$ einen besonderen Stellenwert ein. Wie o. g. konnte für die Durchführung einer SIT eine charakteristische immunologische Wirkungsweise beschrieben werden. Deshalb wurde sich in diesem Projekt dazu entschlossen, die Wahl auf die Betrachtung dieser Parameter festzulegen (Abschnitt 1.4.4). Studien haben gezeigt, dass zu Beginn einer solchen Therapie erhöhte giftspezifische IgE-Werte typisch sind, die mit zunehmender Therapiedauer abnehmen. Eine Erhöhung der giftspezifischen IgE-Werte deutet auf eine Sensibilisierung des jeweiligen Giftes hin (Pereira-Santos et al. 2005; Eržen et al. 2012). In unserem Projekt konnten ähnliche

Beobachtungen für jeweils beide Kohorten nachgewiesen werden. Hierbei war ein annährend gleiches Verhalten im Hinblick auf die giftspezifischen Immunglobulinspiegel vorzufinden. Vor Beginn einer SIT zeigten sich hohe giftspezifische IgE-Werte, die mit zunehmender Dauer der SIT hochsignifikant (** $p < 0{,}01$) abnahmen. Im Gegensatz dazu stiegen die giftspezifischen IgG- sowie $IgG_4$-Werte innerhalb der ersten Monate nach Therapiebeginn hochsignifikant (** $p < 0{,}01$) an. Eine zum Teil signifikante (* $p < 0{,}05$) Abnahme dieser spezifischer Immunglobuline konnte verzeichnet werden. Jedoch fiel der Konzentrationsabfall prozentual geringer aus als der, der giftspezifischen IgE-Werte.

Für eine quantitative Beurteilung möglicher Veränderungen wird ebenfalls ein Quotient aus den Einzelkomponenten der giftspezifischen IgG- und IgE-Werte dargestellt und untersucht.

#### 3.2.1.1 Wespengiftallergiker

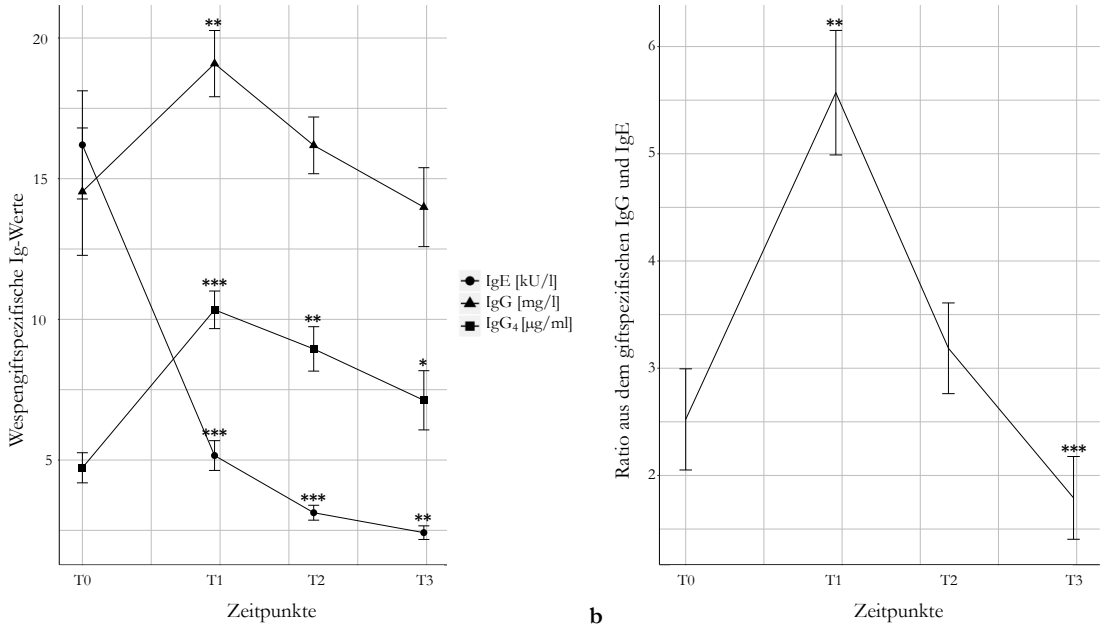


**Abbildung 7: Wespengiftspezifische Immunglobulinwerte sowie deren Ratio im Therapieverlauf.** (a) Wespengiftspezifische Immunglobulinwerte zu den definierten Zeitpunkten (T0 – T3) und (b) Ratio aus den in (a) dargestellten wespengiftspezifischen IgG- und IgE-Werten zu den definierten Zeitpunkten (T0 – T3). * $p < 0{,}05$, ** $p < 0{,}01$, *** $p < 0{,}001$: in Bezug auf T0 als signifikant gewertet. (a) IgE: n = 167 – 301, $IgG_4$: n = 44 – 185, IgG: n = 31 – 172. (b) n = 31 – 172.

Zum Start einer jeden Hyposensibilisierung bei einer Wespengiftallergie werden die giftspezifischen IgE-, IgG- und teils auch $IgG_4$-Werte bestimmt, welche im weiteren Verlauf immer wieder gemessen wurden. Die Verläufe der giftspezifischen Immunglobuline spiegeln sich in der Abbildung 7 a wider. Der mittlere giftspezifische IgE-Mittelwert zeigte sich zu Therapiebeginn verglichen mit den anderen genannten Parametern als der größte Wert (16,2 kU/l, SD ± 1,9 kU/l). Innerhalb einer Therapiedauer von 12 bis 48 Monaten fiel die Konzentration dieses Wertes um nahezu 68 % (von 16,2 kU/l auf 5,2 kU/l) und erwies somit eine

hochgradig signifikante Abnahme (*** $p < 0{,}001$). Die Konzentration des giftspezifischen IgEs sank im weiteren Therapieverlauf. So konnte zum Zeitpunkt T2 eine von T0 ausgehende hochgradig signifikante Abnahme (*** $p < 0{,}001$) und am Endpunkt T3 eine hochsignifikante Abnahme (** $p < 0{,}01$) der mittleren IgE-Konzentration notiert werden. Für den Endpunkt T3 ergab sich eine Reduktion des durchschnittlichen IgE-Mittelwerts von bis zu 85,2 % in Abhängigkeit von T0 (T3: IgE 2,4 kU/l, SD ± 0,2 kU/l). Es ließ sich zu allen Zeitpunkten in Abhängigkeit von dem Ausgangswert T0 eine signifikante Abnahme (* $p < 0{,}05$) der mittleren giftspezifischen IgE-Konzentration nachweisen.

Zu Therapiestart befand sich die durchschnittliche wespengiftspezifische IgG-Konzentration bei einem Mittelwert von 14,5 mg/l (SD ± 2,3 mg/l). Mit der Durchführung einer Hyposensibilisierung wurde zunächst ein Anstieg um 24,1 % von den giftspezifischen IgGs (T1: 19,1 mg/l, SD ± 1,2 mg/l) innerhalb der ersten 48 Therapiemonate nachgewiesen. Die Zunahme der mittleren giftspezifischen IgG-Konzentration erwies sich als hochsignifikant (** $p < 0{,}001$). Im weiteren Verlauf nahm die Konzentration wieder ab. Diese fiel zu dem zuletzt erhobenen Zeitpunkt um 3,78 % mit einer mittleren IgG-Konzentration von 14,0 mg/l (SD ± 1,4 mg/l) bis knapp unter den Ausgangswert. Sowohl für den Zeitpunkt T2 als auch T3 konnte im Vergleich zu T0 keine signifikante Konzentrationsveränderung festgestellt werden. Alle Werte der wespengiftspezifischen IgG-Werte lagen zu den verschiedenen Zeitpunkten in einem Bereich zwischen einer Anzahl 31 und 172 Patientenproben.

Eine niedrige Konzentration wies der durchschnittlich giftspezifische $IgG_4$-Wert verglichen mit dem Gesamt-IgG-Wespengift zu Therapiebeginn auf. Zu T0 bezifferte sich der Mittelwert der $IgG_4$-Konzentration auf einen Wert von 4,7 µg/ml (SD ± 0,5 µg/ml). Aber im Vergleich zum Abfall von dem spezifischen IgE nach Beginn der SIT, kam es zu einem giftspezifischen Anstieg der IgGs. Analog zu dem Anstieg der spezifischen IgG-Konzentration mit Therapiebeginn wurde auch bei dem giftspezifischen $IgG_4$ ein Anstieg bis zum Zeitpunkt T1 verzeichnet. Die mittlere $IgG_4$-Konzentration stieg vom Zeitpunkt T0 zu T1 um 54,4 % (T1: 10,3 µg/ml, SD ± 0,7 µg/ml) hochgradig signifikant (*** $p < 0{,}001$) an. Danach fiel der mittlere $IgG_4$-Wert wieder ab. Dieser blieb jedoch am letzten gemessenen Zeitpunkt (T3) um ein Drittel über dem Ausgangswert (7,1 µg/ml, SD ± 1,1 µg/ml). Der Verlauf des $IgG_4$s gestaltete sich nahezu identisch zum Verlauf des Gesamt-IgGs. Trotz der Konzentrationsabnahme konnte eine hochsignifikante Konzentrationsveränderung (** $p < 0{,}01$) im Hinblick auf den Zeitpunkt T0 zu T2 sowie eine signifikante Veränderung (* $p < 0{,}05$) für den Zeitpunkt T0 zu T3 belegt werden. Die Anzahl der erfassten giftspezifischen $IgG_4$-Werte lag für alle Zeitpunkte in einem Bereich von 44 bis 185 Patientenproben.

Ebenfalls wurde in Abbildung 7 b der Verlauf der Ratio aus dem spezifischen IgG und IgE im Therapieverlauf dargestellt. Zu T0 ergab sich eine mittlere Ratio von 2,5. Diese nahm bis zum nächsten Zeitfenster hochsignifikant (** $p < 0{,}01$) zu, da ein Anstieg innerhalb der spezifischen IgG-Konzentration sowie ein Absinken der spezifischen IgE-Konzentration erkennbar waren. Die Ratio stieg um 55,4 % und betrug zum Zeitpunkt T1 5,6 (SD ± 0,6).

Danach kam es bis zu T3 zu einer Verkleinerung des Quotenverhältnisses, da nun nicht nur der Mittelwert des spezifischen IgEs, sondern auch der des spezifischen IgGs abnahm. Vergleichsweise fiel die Ratio weniger stark vom dritten auf den vierten Zeitpunkt als vom zweiten auf den dritten Zeitpunkt. Der Endwert des Quotenverhältnisses bezifferte sich auf 1,8 (SD ± 0,4) und erwies ausgehend von T0 eine hochgradige signifikante Abnahme (*** $p < 0{,}001$) um 28 %. Da für die Bildung der betrachteten Ratio sowohl die giftspezifischen IgG- als auch IgE-Werten benötigt wurden, erwies sich mit 31 bis 172 Patientenproben für die Berechnung der Ratio die gleiche Anzahl an Patientenproben wie für die wespengiftspezifischen IgGs.

### 3.2.1.2 Bienengiftallergiker

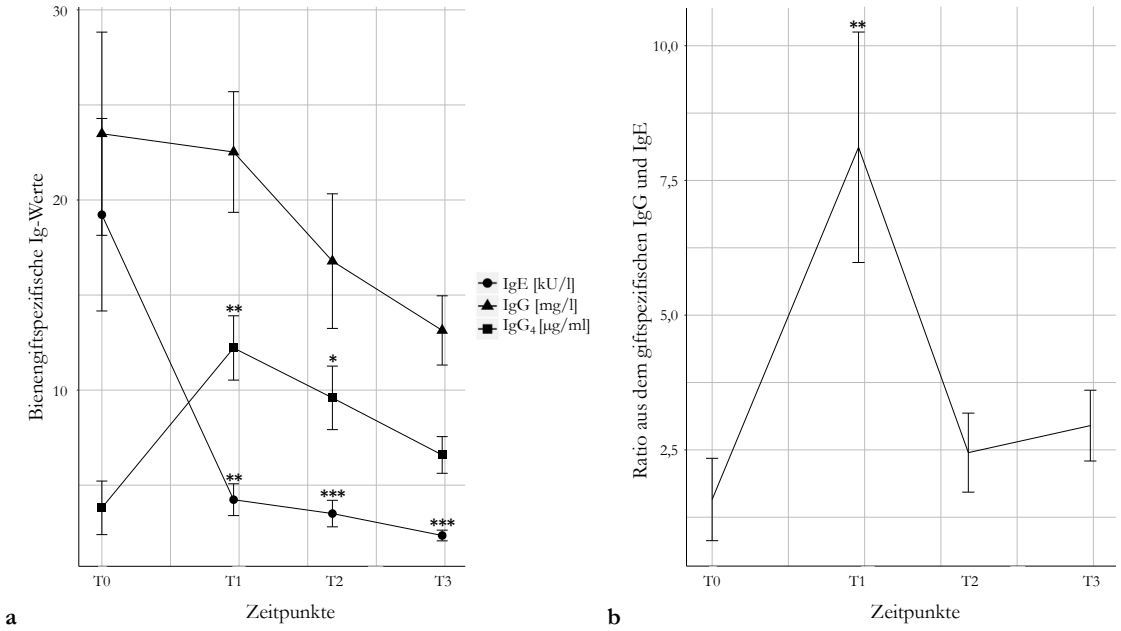


**Abbildung 8: Bienengiftspezifische Immunglobulinwerte sowie die Ratio im Therapieverlauf.** (a) Bienengiftspezifische Immunglobulinwerte zu den definierten Zeitpunkten (T0 – T3) und (b) Ratio aus den in (a) dargestellten bienengiftspezifischen IgG- und IgE-Werten zu den definierten Zeitpunkten (T0 – T3).
* $p < 0{,}05$, ** $p < 0{,}01$, *** $p < 0{,}001$: in Bezug auf T0 als signifikant gewertet. (a) IgE: n = 25 – 40, $IgG_4$: n = 14 – 25, IgG: n = 11 – 24. (b) n = 11 – 24.

In Abbildung 8 a zeigte sich zu Beginn der Therapie ein mittlerer IgE-Wert von 19,2 kU/l mit einer SD von 5,1 kU/l. Innerhalb der ersten 48 Monate während der SIT kam es bei einem ** p-Wert von < 0,01 zu einem hochsignifikanten Abfall der giftspezifischen IgEs um 78,1 % auf einen Mittelwert von 4,2 kU/l (SD ± 0,8 kU/l) zum Zeitpunkt T1. Innerhalb des Bienengiftkollektivs verzeichnete sich nach Beginn der Hyposensibilisierung eine stetig abnehmende Tendenz der spezifischen IgE-Mittelwerte. Der durchschnittliche giftspezifisch IgE-Wert der Bienenkohorte reduzierte sich zu T3 um 87, 5% (2,4 kU/l, SD ± 0,3 kU/l). Für den Endpunkt der mittleren IgE-Werte konnte wie für T2 eine hochgradig signifikante

Konzentrationsabnahme mit einem *** p-Wert von < 0,001 dokumentiert werden. Bezogen auf die bienengiftspezifischen IgE-Werte betrug die Fallzahl 25 bis 40.

Die giftspezifischen IgGs wiesen einen durchschnittlichen Wert von 23,5 mg/l (SD ± 5,3 mg/l) zu T0 auf. Die Konzentration der spezifischen IgG-Werte fiel innerhalb der ersten 48 Monaten ab, jedoch ohne nachzuweisende Signifikanz. Im weiteren Verlauf nahm die Konzentration der giftspezifischen IgG-Werte bis zum Zeitpunkt T3 um bis zu 44,3 % (13,1 mg/l, SD ± 1,8 mg/l) ab. Hierfür konnte keine signifikante Abnahme von T0 zu T3 gezeigt werden. Insgesamt war zu keiner Zeit eine signifikante Reduktion der giftspezifischen IgG-Konzentration erkennbar, was durch eine geringere Fallzahl möglicherweise zu erklären ist. Sowohl bei dem spezifischen IgG als auch bei dem spezifischen IgE entsprach der Mittelwert des Ausgangswerts dem Maximum und der Mittelwert des Endwerts dem Minimum in der Verlaufskurve. Unter Berücksichtigung aller ermittelten giftspezifischen IgGs betrachteten wir eine Fallzahl von elf bis 24 für die Betrachtung aller Zeitpunkte.

Im Vergleich zu dem IgG-Mittelwert lag bei dem $IgG_4$-Mittelwert eine um 83,8 % geringere Konzentration (T0: $IgG_4$: 3,8 µg/ml, SD ± 1,4 µg/ml) zu Therapiebeginn vor. Jedoch war der $IgG_4$-Wert zu T0 vergleichbar mit dem der Wespe ($IgG_4$: 4,7 µg/ml, SD ± 0,5 µg/ml) und unterschied sich um 20 %. Das $IgG_4$ nahm innerhalb der ersten 48 Monate hochsignifikant (** $p < 0,01$) zu und stieg um 68,9 % (T1: $IgG_4$: 12,2 µg/ml, SD ± 1,7 µg/ml) an. Danach fand ein erneuter $IgG_4$-Konzentrationsabfall auf eine mittlere Konzentration von 9,6 µg/ml (SD ± 1,7 µg/ml) statt. Dennoch zeigte sich mit einem * p-Wert von < 0,05 ein signifikanter Konzentrationsanstieg um 60,4 % in Abhängigkeit von dem Ausgangspunkt T0. Zum Zeitpunkt T3 ($IgG_4$: 6,6 µg/ml, SD ± 1,0 µg/ml) konnte keine signifikante Veränderung in Hinblick auf T0 dokumentiert werden. Ähnlich wie für die giftspezifischen IgG-Werte flossen für die Auswertung der $IgG_4$-Werte die Ergebnisse von 14 bis 25 Probanden ein.

Zu Beginn der Therapie lag die Konzentration der mittleren spezifischen IgG- und IgE-Werte nahe beieinander, sodass sich hieraus eine kleinere mittlere Ratio von 1,6 (SD ± 0,8) ergab als nach Therapiebeginn (Abbildung 8 b). Innerhalb der ersten 48 Monate fiel die durchschnittliche Serumkonzentration der spezifischen IgE-Werte stärker als die der spezifischen IgG-Werte. Es wurde eine hochsignifikante Reduktion (** $p < 0,01$) von 77,94 % für die IgE-Werte und eine leichte Reduktion der IgG-Werte um 4,13 % notiert. Dennoch kam es aufgrund des größeren Konzentrationsunterschiedes zu einer hochsignifikanten Zunahme (** $p < 0,01$) der Ratio um 80 %, welche danach wieder abnahm. Die Abnahme des Quotenverhältnisses ist damit zu begründen, dass der spezifische IgG-Mittelwert stärker sank als in dem Zeitraum zuvor. Eine geringe Zunahme der Ratio von T2 zu T3 um 17,2 % ist in der Abbildung 8 b erkennbar (T2: 2,4, SD ± 0,7; T3: 2,9, SD ± 0,7). Diese Veränderung kam dadurch zustande, dass die mittlere Konzentration der spezifischen IgG-Werte im Vergleich zu dem vorherigen Zeitraum weniger stark abnahm und die durchschnittliche Konzentration

der spezifischen IgE-Werte nahezu gleichbleibend fiel. Im Gegensatz zu der Wespengiftkohorte lag innerhalb der Bienengiftkohorte der Endwert der Ratio oberhalb des Ausgangswertes. Die Fallzahl bezifferte sich über alle Zeitpunkte hinweg auf elf bis 24.

## 3.3 Ergebnisse der intrakutanen Hauttestungen

### 3.3.1 Flächen der Urticae in Abhängigkeit von verschiedenen intrakutanen Giftkonzentrationen zu definierten Zeitpunkten

In den folgenden Abbildungen sind die Flächen der Urticae zu den unterschiedlichen definierten Zeitpunkten (T0 – T3), und die unterschiedlichen applizierten Giftkonzentrationen aufgeführt (Abschnitt 2.3.2). Im Laufe einer SIT ist eine abnehmende Hautreaktion zu erwarten, und i. d. R. ebenfalls vorzufinden (Lerch und Müller 1998). Aufgrund dessen nahm die Anzahl der i. c. Testungen mit Verwendung von geringeren Giftkonzentrationen mit zunehmender Therapiedauer ab, und die Anzahl der Testungen, bei denen höheren Giftkonzentrationen appliziert wurden, dementsprechend zu. Mit einer Giftkonzentration von 1 µg/ml erwiesen sich im ICT unter einer SIT (T1 – T3) stärkere Differenz in den Urticaeflächen als bei geringeren Giftkonzentrationen. Insgesamt ließ sich jedoch festhalten, dass sich keine eindeutige Tendenz zur Größenreduktion für die Flächen der Urticae nach i. c. Giftapplikation im Therapieverlauf ergab.

Die flächenhafte Ausdehnung der Urticae wurde im Folgenden durch die Erfassung von Pixeln als Zahlenwert dargestellt. Für die Definition und bessere Vorstellung der Größe eines Pixels wird auf das Vorgehen in den Methoden verwiesen (Abschnitt 2.3.2).

### 3.3.1.1 Wespengiftallergiker

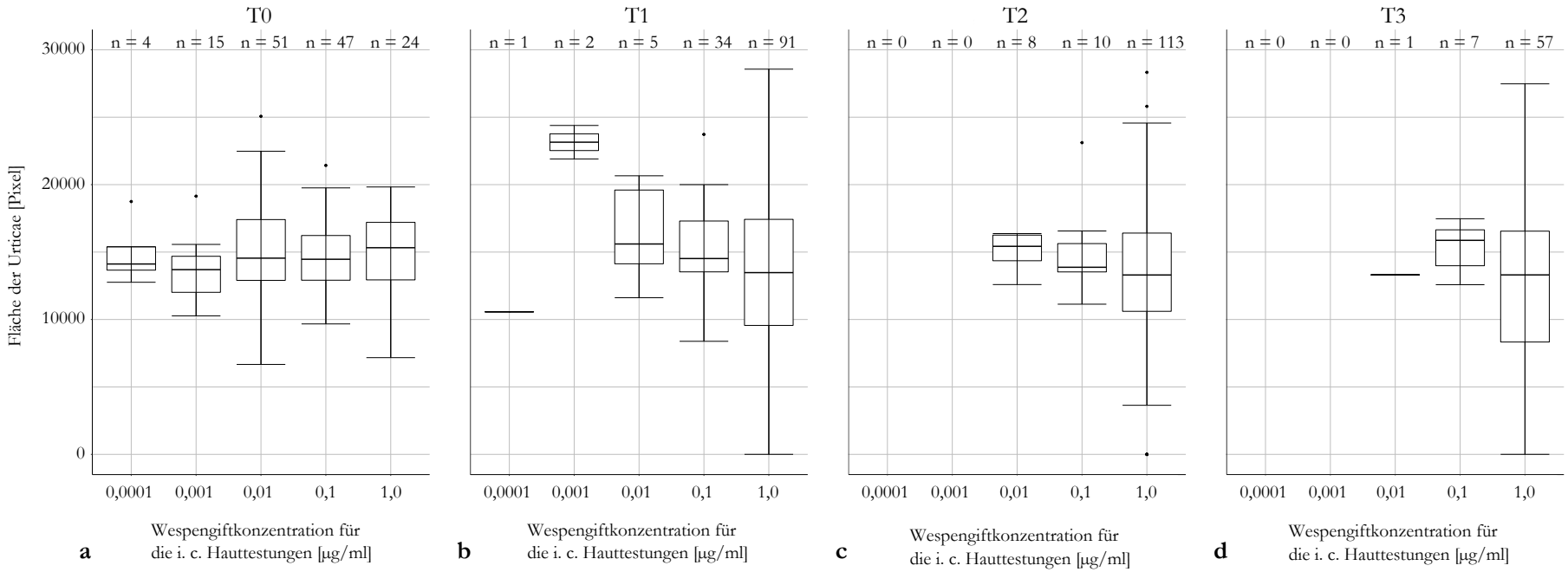


**Abbildung 9: Flächen der Urticae nach i. c. Wespengiftapplikation im Verlauf der SIT.** Fläche der Urticae nach i. c. Giftapplikation in Pixel für verschiedene Wespengiftkonzentrationen in µg/ml mit Darstellung des jeweiligen Medians, des 25 %- und 75 %-Quantils sowie einzelner Ausreißer zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Testung wurde bei jedem Patienten immer mit der niedrigsten Giftkonzentration begonnen, und hier wird nur die erste positive Testreaktionen in der Höhertitrierung (von links nach rechts) dargestellt. (a) Zeitpunkt T0, (b) Zeitpunkt T1, (c) Zeitpunkt T2, (d) Zeitpunkt T3.

Zu jedem Zeitpunkt wurden die i. c. Hauttestungen innerhalb des Wespenkollektivs mit maximal fünf verschiedenen Giftkonzentrationsstärken in aufsteigender Titrierung durchgeführt (Abbildung 9 a). Die Testung wurde immer mit der niedrigsten Giftkonzentration bei jedem Patienten begonnen, und nur die erste positive Testreaktionen in der Höhertitrierung (von links nach rechts) ist in der Abbildung 9 dargestellt. Zu Beginn der Diagnosestellung (T0) war bei dem Großteil der Kohorte (n = 98, 69,5 %) eine Giftkonzentration von 0,01 µg/ml bzw. 0,1 µg/ml ausreichend, um ein positives Testergebnis zu erzielen. Unter der Therapie zeigte sich eine deutliche Verschiebung mit einer Zunahme der benötigten Giftmenge. Bereits zum Zeitpunkt T1 wurde weniger als ein Drittel (29,3 %, n = 39) der Kohorte mit einer Giftkonzentration von 0,01 µg/ml bzw. 0,1 µg/ml bis zum Erreichen eines positiven ICT getestet. Eine noch deutlichere Verschiebung der applizierten Giftkonzentrationen erwies sich zu T1. Hier zeigte sich nur noch bei 13,7 % (n = 18) der Wespengiftallergiker im ICT mit Konzentrationen von 0,01 µg/ml bzw. 0,1 µg/ml ein positives Ergebnis. Für die Zeitpunkte T2 und T3 verursachten nur drei der fünf i. c. applizierten Giftstärken eine positive Reaktion. Geringere Giftkonzentrationen (0,001 µg/ml bzw. 0,0001 µg/ml) führten demnach zu keinem positiven Hauttest. Zum Zeitpunkt T3 war bei 87,7 % des Wespenkollektivs eine Konzentration von 1,0 µg/ml (maximal verwendete Dosierung) notwendig, um noch eine Reaktion auf das applizierte Gift auslösen zu können.

Insgesamt zeigte sich die größte Varianz hinsichtlich der flächenhaften Ausdehnung der Urticae bei einer Giftstärke von 1 µg/ml zu allen Zeitpunkten. Darüber hinaus hat die Applikation von einer Giftstärke mit 1 µg/ml am häufigsten zu einer i. c. Hautreaktion zu den Zeitpunkten T1, T2 sowie T3 geführt. Die i. c. Applikation von geringeren Giftkonzentrationen nahm im Verlauf ab, sodass vor allem zum Zeitpunkt T2 und T3 mit Konzentrationen von 0,1 µg/ml und 1 µg/ml getestet wurde.

### 3.3.1.2 Bienengiftallergiker

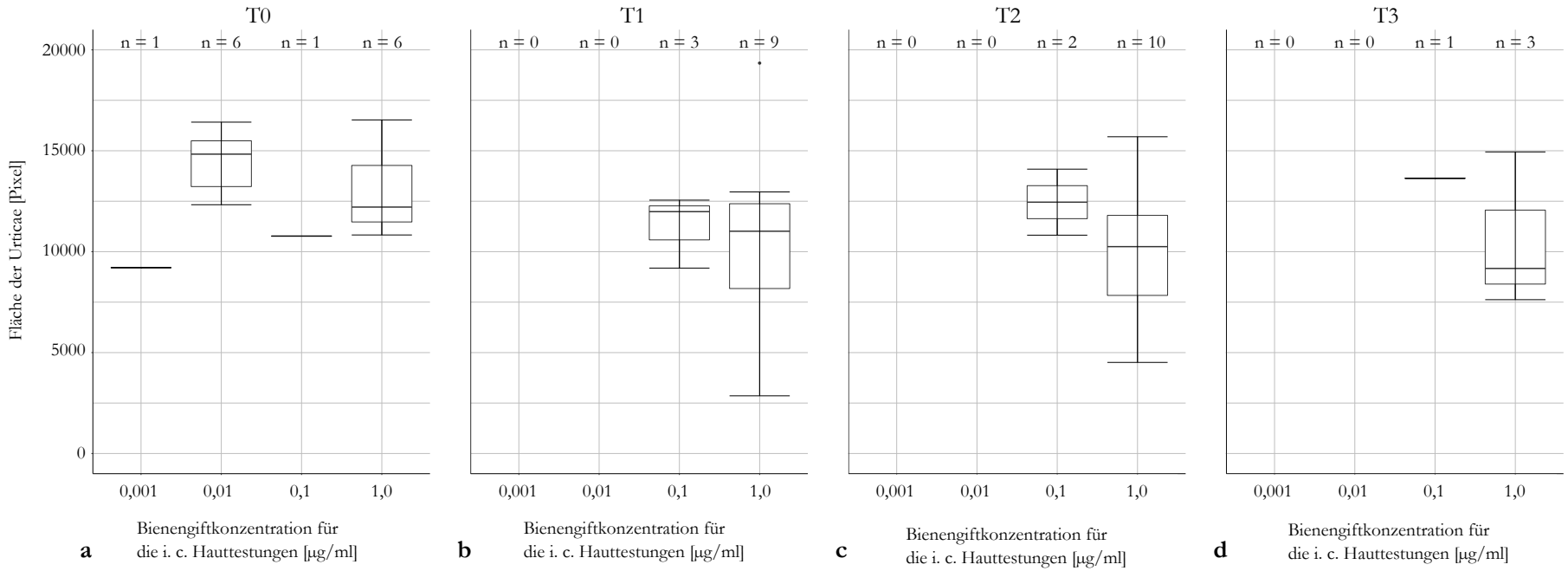


**Abbildung 10: Flächen der Urticae nach i. c. Bienengiftapplikation im Verlauf der SIT.** Fläche der Urticae nach i. c. Giftapplikation in Pixel für verschiedene Bienengiftkonzentrationen in µg/ml mit Darstellung des jeweiligen Medians, des 25 %- und 75 %-Quantils sowie einzelner Ausreißer zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Testung wurde bei jedem Patienten immer mit der niedrigsten Giftkonzentration begonnen, und hier wurde nur die erste positive Testreaktionen in der Höhertitrierung (von links nach rechts) dargestellt. (a) Zeitpunkt T0, (b) Zeitpunkt T1, (c) Zeitpunkt T2, (d) Zeitpunkt T3.

Innerhalb des Bienengiftkollektivs erfolgten die i. c. Hauttestungen zu jedem Zeitpunkt mit maximal vier verschiedenen Giftkonzentrationsstärken in aufsteigender Titrierung (Abbildung 10). In Analogie zu dem Wespengiftkollektiv wurden die Testungen bei jedem Patienten immer mit der niedrigsten Giftkonzentration gestartet, und ebenfalls nur die erste positive Testreaktion in der Höhertitrierung (von links nach rechts) abgebildet. Zum Zeitpunkt T0 zeigte sich bei den meisten Bienengiftallergikern (n = 12, 85,7 %) ein positives Testergebnis bei einer Giftkonzentration von 0,01 µg/ml bzw. 1,0 µg/ml (Abbildung 10 a). Für die nachfolgenden Testungen zu den Zeitpunkten T1 bis T3 wurden nur zwei Giftkonzentrationsstärken (0,1 µg/ml bzw. 1,0 µg/ml) verwendet. Hierbei wurden die meisten i. c. Testungen mit einer Giftkonzentration von 1,0 µg/ml durchgeführt, damit noch eine positive Hautreaktion auf das applizierte Gift gezeigt werden konnte. Zum Zeitpunkt T1 traf dies bei 75 % (n = 9), zum Zeitpunkt T2 bei 83,3 % (n = 10) und zum Zeitpunkt T3 bei 75 % (n = 3) der Bienengiftallergiker zu. Im Verlauf der beobachteten Zeit nahm die Anzahl der getesteten Personen mit einer i. c. Applikation von geringeren Giftkonzentrationen ab.

### 3.3.2 Flächen der Urticae in Abhängigkeit der applizierten Giftkonzentration von 0,1 µg/ml zu definierten Zeitpunkten

Um eine positive Reaktion im ICT zu erzielen, wurden in unserem Kollektiv am häufigsten die Giftkonzentrationen 0,1 µg/ml und 1,0 µg/ml appliziert. Dies ist der Abbildung 9 und der Abbildung 10 (Abschnitt 3.3.1) zu entnehmen. Aufgrund eines irritativen Effektes ist es möglich, dass im ICT bei einer Giftkonzentration von 1,0 µg/ml auch bei einer Person ohne Hymenopterengiftallergie eine positive Hautreaktion auftritt (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018). Geringere Konzentrationen ermöglichen eine bessere Differenzierung zwischen Allergikern und Nicht-Allergikern (Georgitis und Reisman 1985). Aufgrund dessen untersuchten wir die Flächen der Urticae nach einer applizierten Giftkonzentration von 0,1 µg/ml im Verlauf. Hierdurch sollten Auswirkungen der Hyposensibilisierung im Therapieverlauf besser darstellbar sein (Georgitis und Reisman 1985). Im Unterschied zu Abbildung 9 und Abbildung 10 aus dem Abschnitt 3.3.1 flossen bei der folgenden Auswertung sämtliche Patienten von den i. c. Hauttestungen ein. Um die Veränderungen in den Hauttestungen über die Zeit besser darstellen zu können, wurden für die Abbildung 11 und Abbildung 12 ausschließlich die Urticaegröße bei der applizierten Giftkonzentration von 0,1 µg/ml in der i. c. Testung dargestellt. Da jedoch u. a. auch von niedrigeren Giftkonzentrationen die Testung gestartet wurde, erreichten nicht alle Patienten die Titrierstufe von 0,1 µg/ml Giftstärke. In diesem Fall wurde der Messwert für 0,1 µg/ml Hymenopterengift auf die höchste Messgröße bei dieser Giftdosis, nämlich 50000 Pixel, gesetzt. Wurde erst in höheren Giftkonzentrationen als 0,1 µg/ml eine positive Hautreaktion erzielt, wurde die Messgröße bei 0,1 µg/ml auf den Minimalwert, nämlich 1000 Pixel, gesetzt (Abschnitt 2.3.2).

Im Verlauf nahm die Hauttest-Reagibilität mit geringeren Konzentrationen ab. Mit der SIT ging eine abnehmende Reaktionsempfindlichkeit, also eine Abnahme der Größen der Urticae, einher. Die Abnahme der Hauttestreagibilität war in der Wespengiftkohorte zu allen

betrachteten Zeitpunkten hochgradig signifikant (*** p < 0,001). Für die Bienengiftallergiker konnte größtenteils eine signifikante Reduktion (* p < 0,05) der Urticaegröße im Verlauf der SIT dokumentiert werden.

Ferner erfolgte in einer zusätzlichen Abbildung für jeweils beide Kohorten eine Bündelung der Informationen aus bereits zuvor gezeigten Abbildungen (Abbildung 7 a, Abbildung 8 a, Abbildung 11 a, Abbildung 12 a). Es resultierte eine Zusammentragung von den gemessenen giftspezifischen Immunglobulinwerten sowie den Flächen der Urticae nach einer i. c. Giftapplikation mit einer Konzentration von 0,1 µg/ml.

### 3.3.2.1 Wespengiftallergiker

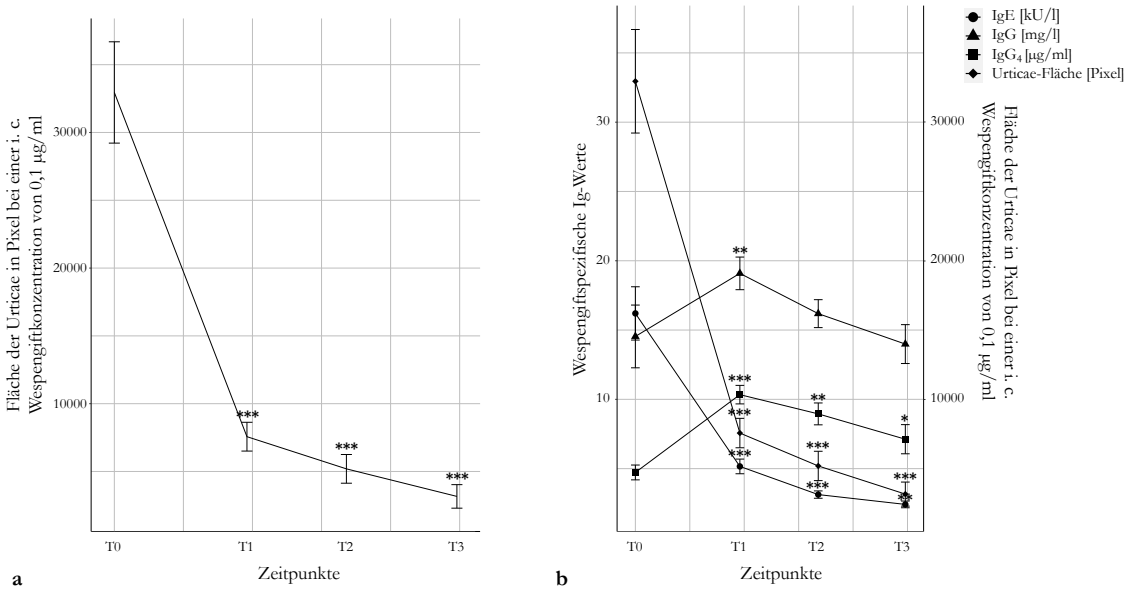


**Abbildung 11: Fläche der Urticae nach i. c. Wespengiftapplikation von 0,1 µg/ml sowie deren Korrelation zu den wespengiftspezifischen Immunglobulinen.**(a) Fläche der Urticae nach i. c. Giftapplikation in Pixel für eine Wespengiftkonzentration von 0,1 µg/ml zu den definierten Zeitpunkten (T0 – T3). (b) Vergleich der wespengiftspezifischen Immunglobulinwerte mit der Fläche der Urticae in Pixel nach i. c. Applikation einer Wespengiftkonzentration von 0,1 µg/ml zu den definierten Zeitpunkten aus Abbildung a.
* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001: in Bezug auf T0 als signifikant gewertet. (b) IgE: n = 167 – 301, $IgG_4$: n = 44 – 185, IgG: n = 31 – 172. (b) n = 31 – 172.

Innerhalb des Wespengiftkollektivs zeigte sich bei der Durchführung einer i. c. Hauttestung mit einer Giftstärke von 0,1 µg/ml vor Therapiebeginn (T0) eine durchschnittliche Fläche der Urticae von 32952 Pixeln (SD ± 3736 Pixeln) (Abbildung 11 a). Zum Zeitpunkt T1 reduzierten sich die Flächen der Urticae um 77,0 % (7567 Pixeln, SD ± 1061 Pixel) mit einem *** p-Wert von < 0,001 hochgradig signifikant. Fortlaufend nahm die Größe der Urticae hochgradig signifikant (*** p < 0,001) ab, sodass zum Zeitpunkt T2 (5194 Pixeln, SD ± 1058 Pixel) die gemittelte Fläche um 84,2 % kleiner gewesen ist als zu T0. Die durchschnittliche Größe der Urticae zum Zeitpunkt T3 (3162 Pixeln, SD ± 868 Pixel) erwies ebenfalls eine hochgradig signifikante Reduktion (*** p < 0,001). In Bezug auf T0 zeigte sich eine

Abnahme der durchschnittlichen Größe der Urticae zu T3 von über 90 %. Die SD der gemessenen Flächen erwiesen sich zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 deutlich geringer als zum Zeitpunkt T0.

Für die Abbildung 11 b erfolgte für eine bessere Betrachtung der gesammelten Ergebnisse eine Zusammenführung aus zuvor gezeigten Abbildungen. Hierbei ließ sich folgendes ableiten: Mit zunehmender Therapiedauer kam es sowohl zu einer hochsignifikanten (** $p < 0{,}01$) Reduktion der mittleren wespengiftspezifischen IgE-Konzentration als auch zu einer hochgradig signifikanten (*** $p < 0{,}001$) Reduktion der Flächen der Urticae bei den i. c. Hauttestungen. Für beide Verläufe stellte sich eine analoge Tendenz zur Reduktion dar.

### 3.3.2.2 Bienengiftallergiker

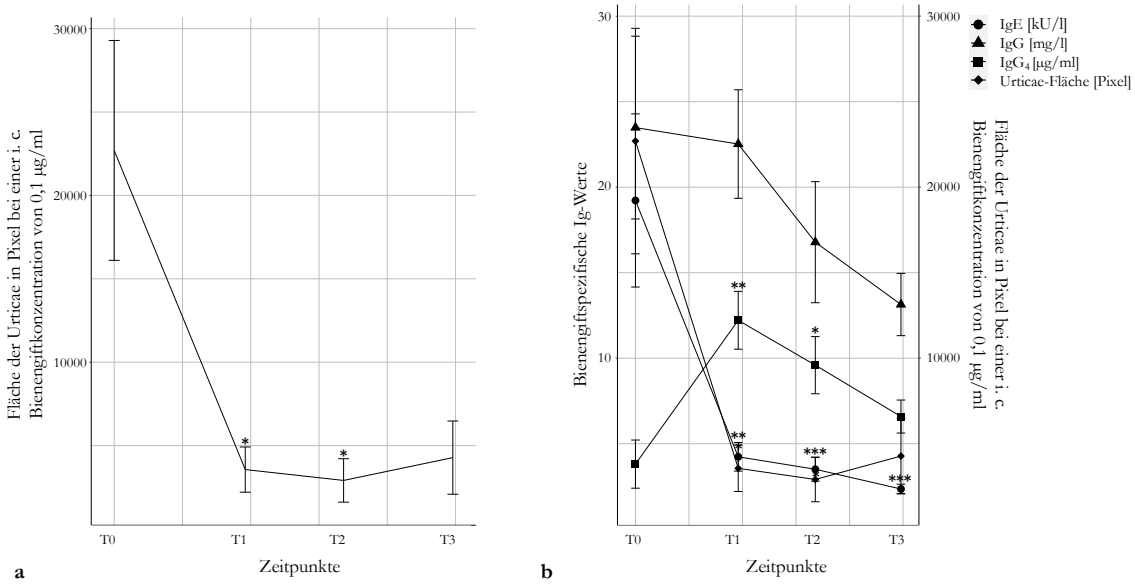


**Abbildung 12: Fläche der Urticae nach i. c. Bienengiftapplikation von 0,1 µg/ml sowie deren Korrelation zu den bienengiftspezifischen Immunglobulinen.** (a) Fläche der Urticae nach i. c. Giftapplikation in Pixel für eine Bienengiftkonzentration von 0,1 µg/ml zu den definierten Zeitpunkten (T0 – T3). (b) Vergleich der bienengiftspezifischen Immunglobulinwerte mit der Fläche der Urticae in Pixel nach i. c. Applikation einer Bienengiftkonzentration von 0,1 µg/ml zu den definierten Zeitpunkten aus Abbildung a.
* $p < 0{,}05$, ** $p < 0{,}01$, *** $p < 0{,}001$: in Bezug auf T0 als signifikant gewertet. (b) IgE: n = 25 – 40, $IgG_4$: n = 14 – 25, IgG: n = 11 – 24.

Bevor eine Hyposensibilisierung innerhalb des Patientenkollektivs gestartet worden ist, wurde bei den Probanden eine i. c. Hauttestung mit einer applizierten Giftstärke von 0,1 µg/ml durchgeführt (Abbildung 12 a). Für die Flächen der Urticae zeigte sich zu T0 eine durchschnittliche Größe von 22698 Pixeln (SD ± 6593). Unter fortlaufender Therapie präsentierte sich zum Zeitpunkt T1 (3560 Pixeln, SD ± 1355 Pixel) eine um 84,3 % kleinere Fläche der Urticae als vor Therapiebeginn (T0). Die Flächenreduktion wurde mit einem * p-Wert von < 0,05 als signifikant gewertet. Im weiteren Verlauf der SIT nahm die Ausdehnung

der Urticae zu T2 mit einem p-Wert von < 0,05 signifikant ab. In Bezug auf T0 dokumentierten wir eine Abnahme der durchschnittlichen Urticaegröße von 87,2 % (2909 Pixeln, SD ± 1303). Für den letzten gemessenen Zeitpunkt ist ein leichter Anstieg der Urticae-Fläche von T2 zu T3 erkennbar gewesen. Zu T3 wurde in Abhängigkeit zu T0 eine Abnahme der mittleren Fläche der Urticae von 81,6 % (4278 Pixeln, SD ± 2196 Pixel) gemessen. Aufgrund einer verringerten Anzahl an i. c. Hauttestungen im Vergleich zu den übrigen Zeitpunkten konnte bei der insgesamt zu betrachtenden Abnahme der gemessenen Fläche von T0 zu T3 keine Signifikanz nachgewiesen werden. Für den Zeitpunkt T3 wurde die geringste Flächenreduktion im Verlauf der SIT innerhalb der Bienengiftkohorte notiert. Vergleichsweise präsentierte sich eine im Verlauf der SIT zunehmende Reduktion der Urticaegrößen innerhalb der Wespengiftkohorte. Verglichen mit der SD der ermittelten durchschnittlichen Flächen zum Zeitpunkt T0, sind die SD zum Zeitpunkt T1, T2 als auch T3 deutlich geringer gewesen.

Betrachtet man die Ergebnisse der bienengiftspezifischen Ig-Werte sowie der Flächen der Urticae nach Applikation einer Bienengiftkonzentration von 0,1 µg/ml, zeigte sich folgendes (Abbildung 12 b): Sowohl die mittleren Flächen der Urticae als auch die durchschnittlichen bienengiftspezifischen IgE-Konzentrationen sanken im gesamten Verlauf der Hyposensibilisierung signifikant. Für beide Parameter stellte sich eine ähnlich starke Reduktion dar. In Hinblick auf den Anstieg der Urticae-Flächen von Zeitpunkt T2 und T3 ließen sich fallende IgG-, $IgG_4$- sowie IgE-Mittelwerte festhalten.

### 3.3.3 Gebildeter Quotient aus den Flächen der Urticae nach intrakutaner Gift- und Histaminapplikation in Abhängigkeit verschiedener Giftkonzentrationen zu definierten Zeitpunkten

Bei der Durchführung einer jeden i. c. Hauttestung im Rahmen einer SIT bei Hymenopterengiftallergie wurden sowohl Positiv- als auch Negativ-Testungen durchgeführt. Die Positiv-Testung erfolgte dabei mit Histamindihydrochlorid 1,0 %. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Urticae der verschiedenen Probanden innerhalb einer Kohorte wurde ein Quotient aus der Fläche der Urticae nach i. c. Giftapplikation sowie der Fläche der Urticae nach i. c. Histaminapplikation gebildet, da sich die Größen der Histaminkontrollen bei den verschiedenen Patienten unterschieden. Hierfür wurde die giftspezifische Fläche der Urticae in ein Verhältnis zu der Fläche der Urticae auf Histamin gesetzt, und in den folgenden Abbildungen genauer betrachtet. Durch den Quotienten wurde die individuelle Reaktionsstärke weniger stark berücksichtigt. Die Testung mit Histamin spiegelt die grundsätzliche Reagibilität der Haut wider. Dabei erfolgt die Histaminapplikation standardmäßig und dient der Validität der Testung zur Beurteilung des Ergebnisses. Mithilfe der Bestimmung diesen Quotienten soll eine solche Störgröße eliminiert werden.

Durch die Einbeziehung der Urticaegrößen nach einer Histaminapplikation und damit der individuellen Hautreagibilität der Hymenopterengiftallergiker ergaben sich keine wesentlichen neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Testung mit Histamin. Dies galt sowohl für die

Kohorte der Wespen- als auch der der Bienengiftallergiker. Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, zeigte sich im Verlauf der SIT, dass ein größerer Anteil der Hymenopterengiftallergiker mit höheren Giftkonzentrationen getestet werden musste bis diese eine erste positive Hautreaktion im ICT erzielten.

### 3.3.3.1 Wespengiftallergiker

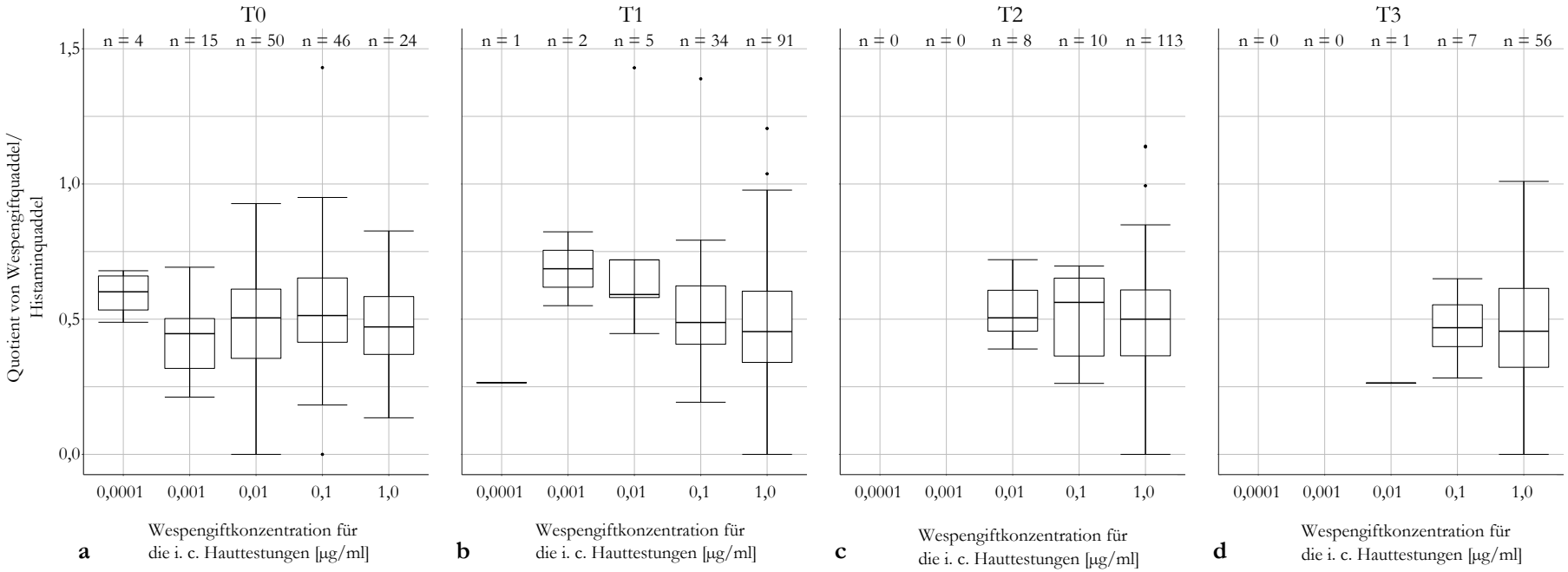


**Abbildung 13: Quotienten aus den Flächen der Urticae nach i. c. Applikation von Wespengift sowie Histamin im Verlauf der SIT.**(a) Quotient aus den Flächen der Urticae nach i. c. Applikation von Wespengift in Konzentrationen von 0,0001 µg/ml bis 1,0 µg/ml und Histamin mit Darstellung des jeweiligen Medians, des 25 %- und 75 %-Quantils sowie einzelner Ausreißer zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Testung wurde immer mit der niedrigsten Giftkonzentration begonnen, und nur die erste positive Testreaktionen in der Höhertitrierung (von links nach rechts) dargestellt. (a) Zeitpunkt T0, (b) Zeitpunkt T1, (c) Zeitpunkt T2, (d) Zeitpunkt T3**.**

In Abbildung 13 wurden die Quotienten aus den Flächen der Urticae nach i. c. Applikation von maximal fünf verschiedenen Giftstärken (Wespengift in den Konzentrationen von 0,0001 µg/ml bis 1,0 µg/ml) sowie Histamindihydrochlorid 1,0 % im Verlauf der SIT dargestellt. Durch die Einbeziehung der Histaminurticae und damit der individuellen Hautreagibilität des Patienten ergaben sich keine wesentlichen neuen Erkenntnisse. Nahezu alle Mediane, außer der für eine applizierte Giftkonzentration von 0,0001 µg/ml, lagen nahe beieinander.

Insgesamt konnte im Verlauf der SIT eine geringfügige Tendenz zur Reduktion der Quotienten und dessen Streuung betrachtet werden. Wie bereits in Abschnitt 3.3.2.1 beschrieben, erfolgte mit zunehmender Therapiedauer die Verwendung von niedrig- zu hochdosierten Giftstärken, bis es zur Ausbildung einer Urtica kam.

### 3.3.3.2 Bienengiftallergiker

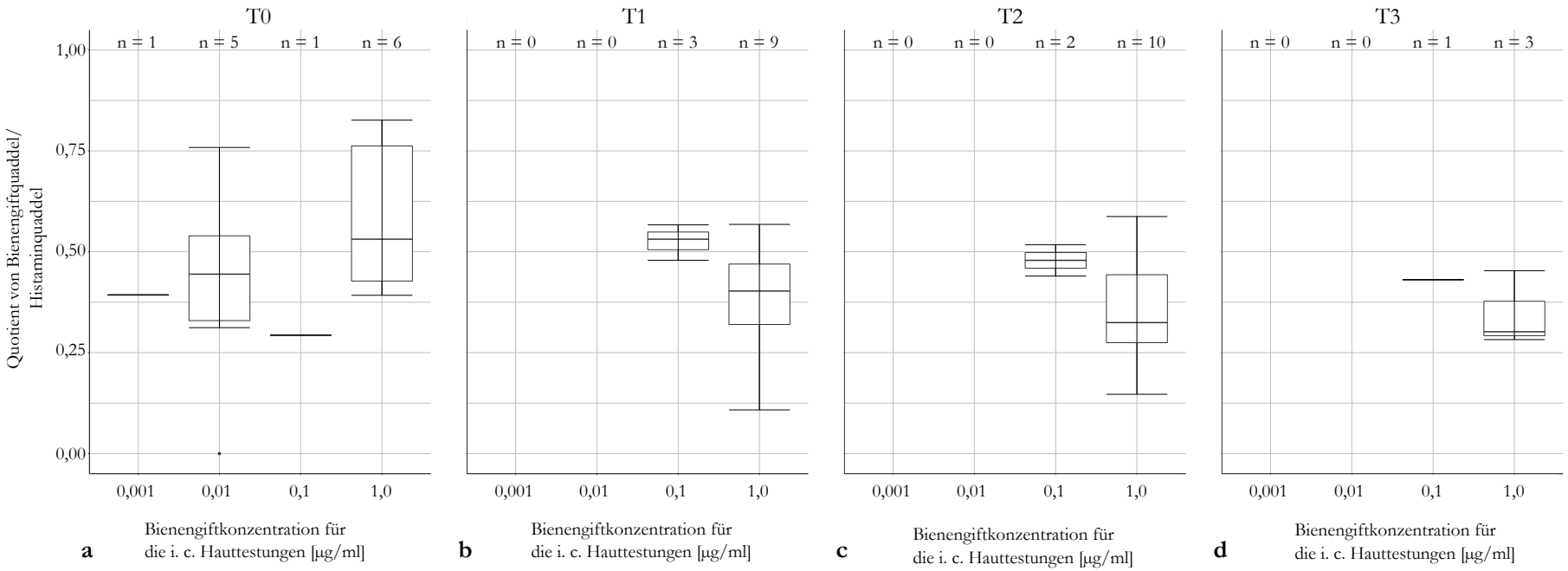


**Abbildung 14: Quotienten aus den Flächen der Urticae nach i. c. Applikation von Bienengift sowie Histamin im Verlauf der SIT.** (a) Quotient aus den Flächen der Urticae nach i. c. Applikation von Bienengift in Konzentrationen von 0,001 µg/ml bis 1,0 µg/ml und Histamin mit Darstellung des jeweiligen Medians, des 25 %- und 75 %-Quantils sowie einzelner Ausreißer zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Testung wurde immer mit der niedrigsten Giftkonzentration begonnen, und nur die erste positive Testreaktionen in der Höhertitrierung (von links nach rechts) dargestellt. (a) Zeitpunkt T0, (b) Zeitpunkt T1, (c) Zeitpunkt T2, (d) Zeitpunkt T3.

Für das Bienengiftkollektiv erfolgte zu den definierten Zeitpunkten eine Darstellung des Quotienten der Flächen der Urticae, welche nach Histamin- und Bienengiftapplikation in Abhängigkeit der jeweils unterschiedlichen Giftkonzentrationen entstanden sind (Abbildung 14). Dafür wurden im Verlauf der SIT maximal vier verschiedene Giftstärken (Bienengift in den Konzentrationen von 0,001 µg/ml bis 1,0 µg/ml) i. c. appliziert. Wie auch für das Wespengiftkollektiv resultierten keine wesentlich neuen Erkenntnisse durch die Betrachtung der Histaminurticae und der einhergehenden individuellen Hautreagibilität des Einzelnen.

In Anbetracht des gesamten SIT-Verlaufs war eine leichte Tendenz zur Abnahme der Quotienten und dessen Streuung erkennbar. Vergleichsweise zeigten sich selbige Erkenntnisse, wie bereits für das Wespenkollektiv beschrieben wurden. Auch für das Bienenkollektiv war mit zunehmender Therapiedauer die Verwendung von höher dosierten Giftstärken notiert worden, bis eine Urtica entstand (Abschnitt 3.3.2.2).

# 4 Diskussion

## 4.1 Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung und in der Altersstruktur der Wespen- und Bienengiftallergiker

Das hier untersuchte Patientenkollektiv beinhaltete eine Fallzahl von 195 Patienten und zeigte ein nahezu ausgeglichenes Geschlechterverhältnis mit 97 (49,7 %) männlichen und 98 (50,3 %) weiblichen Probanden auf. Ein ähnliches Geschlechterverhältnis ergab sich für die Untergruppe der Wespengiftallergiker. Im Gegensatz dazu war in der Bienengiftkohorte eine leichte weibliche Dominanz (60 %) erkennbar. Für die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erwies sich nicht nur ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis von Vorteil, sondern auch die Größe des Gesamtkollektivs, welche ähnlich zu den von Guenova et al. (2010) und Pravettoni et al. (2014) waren. Analog zu den sonst beschriebenen Prävalenzen wurden zum Großteil Wespenstiche (70 – 77 %) als Ursache für eine Anaphylaxie bei einer Hymenopterengiftallergie ausfindig gemacht (Worm et al. 2014; Arzt et al. 2016; Ruiz Oropeza et al. 2017). In der Studie von Arzt et al. (2016) ergab sich bei einer Fallzahl von n = 874 (davon 50,1 % männlich) für 69,0 % die gesicherte Diagnose einer Wespengiftallergie. Unter einer Bienengiftallergie litten 15,7 % und 15,2 % zeigten eine Allergie gegen beide Insekten auf (Arzt et al. 2016). Wie bei Arzt et al. (2016) wurde für den Großteil unseres Kollektivs (87,2 %) eine SIT gegen Wespengift eingeleitet. Allerdings war die Anzahl an doppelt sensibilisierten Personen, die gegen beide Hymenopterengifte eine SIT erhielten, viel geringer (0,5 %, n = 1). Aufgrund möglicher Kreuzreaktivitäten unter den Hymenopteren ist eine Doppelsensibiliserung nicht immer leicht zu diagnostizieren und es erfolgte i. d. R. initial die Einleitung der SIT gegen ein Hymenopterengift (Abbildung 3).

In 1998 führte eine Untersuchung von Grundschulkindern im Pricktest bei 3,7 % zu einem positiven Ergebnis auf Hymenopterengift. Diese 3,7 % zeigten am häufigsten positive Hautreaktionen auf Bienengift, weniger häufig auf Wespengift (Novembre et al. 1998). Im Hinblick auf das durchschnittliche Lebensalter unterschieden sich die von uns untersuchten Kohorten. Das Wespengiftkollektiv wies einen Mittelwert von 46,0 Jahren und das Bienengiftkollektiv einen Mittelwert von 31,5 Jahren auf. Zum einen waren in dem Bienengiftkollektiv relativ gesehen mehr Personen unter 18 Jahren. Zum anderen könnte es auch davon abhängig sein, dass unser Bienenkollektiv eine geringere Fallzahl vorzeigte. Auch Lang und Hawranek (2006) beschrieben ein signifikant jüngeres Bienengiftkollektiv. Das durchschnittliche Alter der Bienengiftallergiker bezifferte sich auf 25,1 Jahren und das der Wespengiftallergiker auf 39,9 Jahren. Nichtsdestotrotz ist eine SIT unabhängig vom Lebensalter bei symstemischen Reaktionen auf ein Stichereignis effektiv, wobei die Ausprägung der Anaphylaxie berücksichtigt werden muss (Dhami et al. 2017). Eine Metaanalyse von Dhami et al. (2017) hielt fest, dass eine SIT für unter 18-Jährige nur bei moderaten bis schweren Reaktionen, allerdings nicht bei milden Reaktionen (ausschließlich Hautreaktionen), indiziert sei. Bei einer nahezu gleichen Kohortengröße (n = 192, davon

63 % männlich) waren die Bienengiftallergiker in der Studie von Lang und Hawranek (2006) mit einem Anteil von 49,5 % jedoch deutlich stärker vertreten. Anders als in unserem oder in dem von Arzt et al. (2016) sowie in dem Kollektiv von Stoevesandt et al. (2014) war der Anteil von Bienengiftallergikern unter 20 % beschrieben worden.

Die Auswahl der erfassten Begleiterkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten innerhalb des untersuchten Kollektivs wurde in Anlehnung an zuvor erlangten Erkenntnissen von Stoevesandt et al. (2012 und 2019) getroffen. In diesen Metaanalysen von Stoevesandt et al. (2012 und 2019) wurden u. a. langfristige Risikofaktoren aufgeführt, die ursächlich für eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion sein könnten. Ebenso listete Ruëff et al. (2009) in einer S2-Leitline Medikamente auf, die zur Beeinträchtigung von Soforttypreaktionen im Hauttest und der Symptomatik im Falle einer Anaphylaxie führen könnten. Die Wespengiftallergiker zeigten im Vergleich zu unserem Bienengiftkollektiv ein relativ gesehen häufigeres Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, arteriellen Hypertonus, COPD und Asthma bronchiale sowie einer allergischen Rhinitis (Tabelle 5). Sowohl in dem von Stoevesandt et al. (2014) als auch in unserem Gesamtkollektiv litt mehr als ein Viertel (26,6 %) an kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Medikamenteneinnahme innerhalb des Kollektivs stand zum Teil im Zusammenhang mit den aufgelisteten Vorerkrankungen (Tabelle 6). Für Patienten, die an einer kardiovaskulären Erkrankung litten oder Beta-Blocker bzw. ACE-Inhibitoren einnahmen, ergab sich keine Kontraindikation. Jedoch wurde diesen empfohlen, die kardiovaskuläre Erkrankung vor Beginn einer SIT zu stabilisieren. Laut Expertenmeinungen würden sich weder negative Auswirkungen bei der Durchführung einer SIT auf kardiovaskuläre Erkrankungen noch eine Abschwächung der Wirkung bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung ergeben (Pitsios et al. 2015). Ebenso können Beta-Blocker und ACE-Inhibitoren unter Fortführung der SIT eingenommen werden. Hierbei müssen die Patienten über mögliche Risiken wie z. B. einer abgeschwächten Wirkung bei der Verwendung des Autoinjektors mit Adrenalin aufgeklärt werden (Ruëff und Przybilla 2014; Stoevesandt et al. 2014). Allerdings beruhen auch diese Empfehlungen lediglich auf Expertenkonsens. Während der SIT nahmen in dem von uns beobachteten Kollektiv 9,2 % (n = 18) Beta-Blocker und/oder ACE-Inhibitoren ein. Das ist vergleichbar mit den Studien von Arzt et al. (2016) (11,3 %) und Stoevesandt et al. (2014) (13,9 %). Unter der Einnahme von ACE-Inhibitoren beschrieb Ruëff et al. (2009) ein höheres Risiko für schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen bei (unbehandelten) Hymenopterengiftallergikern, welches unabhängig vom Lebensalter sei. Im Gegensatz dazu betonte Arzt et al. (2016), dass nicht die Einnahme von Antihypertensiva, sondern das Patientenalter, ein Risikofaktor für schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen sei und die Ergebnisse dahingehend leichter verfälsche. Unumstritten ist jedoch, dass mit zunehmendem Lebensalter, die Gefahr einer schwerwiegenden Reaktion steigt (Stoevesandt et al. 2014). Dahingegen führte Stoevesandt et al. (2019) in einer Metaanalyse u. a. die Einnahme von Antihypertensiva als ein potentielles langfristiges Risiko auf. Hierdurch soll möglicherweise die Reaktionsschwere, aber nicht das Reaktionsrisiko für eine Anaphylaxie, steigen (Stoevesandt

et al. 2014). Andere Studien, ebenfalls durchgeführt von Stoevesandt et al. (2012), erbrachten keinen signifikanten Nachweis für eine Aggravation der Symptome. Zusammenfassend ist die Rolle von Antihypertensiva insbesondere der ACE-Inhibitoren in der aktuellen Literatur immer noch als kontrovers anzusehen.

Hymenopterengiftallergien werden, wie auch andere IgE-vermittelte Allergien, nach dem Schweregrad der aufgetretenen Anaphylaxie klassifiziert. In dieser Untersuchung wurde die Klassifikation nach Müller verwendet (Müller 1966). In dem vorliegenden Projekt stellte sich folgende Häufigkeitsverteilung der Anaphylaxiegrade dar: Bezogen auf das Gesamtkollektiv sind am häufigsten Grad-3-, dann Grad-2-, gefolgt von Grad-1- und am wenigsten Grad-4-Reaktionen nachgewiesen worden (Tabelle 7). Sowohl in unserer Studie als auch in weiteren publizierten Arbeiten mit ähnlichen Kohortengrößen fiel auf, dass eine Grad-4-Reaktion am seltensten auftrat (Müller 1966; Guenova et al. 2010; Pravettoni et al. 2014). Am häufigsten wurde in unserer Studie, ebenso wie in den Studien von Kucharewicz et al. (2007) als auch von Pravettoni et al. (2014), eine Grad-3-Reaktion nach Müller notiert. Der Schweregrad einer Anaphylaxie ist abhängig von der vorausgegangenen Reaktion auf ein Hymenopterenstichereignis (Reisman 1992; Bilò et al. 2005). Mit zunehmender Schwere der Anaphylaxie steigt das Risiko für eine erneute Anaphylaxie (Stoevesandt et al. 2019). Zugleich besteht ein erhöhtes Risiko für eine wiederholte schwerwiegende Reaktion bei einem initial schwerwiegenden anaphylaktischen Ereignis (Golden 2010). Ein kurzes Zeitintervall bis zum Eintreten der Symptome sowie die Abwesenheit von Urtikaria und/oder eines Angioödems wurden ebenfalls als potentielle Risikofaktoren für folgende schwerwiegende Anaphylaxien beschrieben (Fehr et al. 2019; Stoevesandt et al. 2019).

Betrachtete man die zeitliche Verteilung der aufgetretenen Stichereignisse innerhalb des untersuchten Kollektivs, ließ sich feststellen, dass die Bienenstichereignisse relativ gesehen früher im Jahr erfolgten als die Wespenstichereignisse (Tabelle 8). Die Tatsache, dass Bienen v. a. im Frühjahr bis Spätsommer und Wespen überwiegend von Sommer bis Spätherbst fliegen, legte das Ergebnis der Verteilung der Stichereignisse nahe (Mauss 2008). Somit passt das Ergebnis unserer Studie zur Insektenflugzeit.

Vor der Einleitung einer SIT erfolgte bei einem Großteil des untersuchten Kollektivs eine Bestimmung des Gesamt-IgEs, der basalen Serumtryptase sowie des Inhalationsscreens (Tabelle 9). Die Erfassung des Gesamt-IgEs dient u. a. zur Beurteilung des giftspezifischen IgEs, der Hauttests sowie zum Vorliegen einer atopischen Diathese. Eine Erhöhung des Gesamt-IgEs gilt jedoch nicht direkt als spezifisches Kriterium um eine atopische Disposition zu bestätigten. Die Grenzwerte für das Gesamt-IgE gestalten sich als variabel und unterliegen weiteren möglichen Einflussfaktoren wie z. B. einer lymphoproliferativen Erkrankung, sowie nicht parasitären Infektionskrankheiten, Dermatosen, oder primären Immundefekten und sind ebenso altersabhängig. Bis zum zehnten Lebensjahr steigt das Gesamt-IgE und nimmt danach ähnliche Werte wie für Erwachsene an (Przybilla et al. 1991; Trautmann und Kleine-Tebbe 2013). Die in unserem Kollektiv erfassten Gesamt-IgE-Werte erwiesen eine große

Differenz. Zudem zeigten sich durchschnittlich erhöhte Mittelwerte in beiden Kohorten (Wespengiftallergiker 186,54 kU/l; Bienengiftallergiker 216,97 kU/l) ausgehend von einem oberen Grenzwert der Gesamt-IgE-Konzentration von < 100 kU/l für Erwachsene. Auch Przybilla et al. (1991) wies für nahezu die Hälfte des untersuchten Wespen- und Bienengiftkollektivs eine Erhöhung des Gesamt-IgEs nach. Möglicherweise beeinflusst das Gesamt-IgE quantitativ den Schweregrad eines Stichereignisses. Przybilla et al. (1991) und Sturm et al. (2007) beobachteten, dass Individuen mit höheren Gesamt-IgE-Werten eher zu niedrigeren Schweregraden neigten. Dahingegen wurden für Grad 3 Anaphylaxien signifikant niedrigere Gesamt-IgE-Konzentrationen dokumentiert. Individuen mit einem Schweregrad 2 schienen unabhängig des Gesamt-IgE-Spiegels zu sein (Sturm et al. 2007).

Die Bestimmung des Inhalationsscreens dient als Übersichtstest, sodass bei unklarer Vorgeschichte dieser als Standardwert in der Allergiediagnostik ermittelt wird. Sowohl das Gesamt-IgE als auch das Inhalationsscreen gelten als allgemeiner Marker für die Diagnostik bei einem Verdacht auf eine Atopie. Mithilfe des Gesamt-IgEs wird i. d. R. trotz niedriger Sensitivität eine Beurteilung für das Vorliegen einer atopischen Disposition vorgenommen (Sturm et al. 2007). Die zuvor genannten Parameter können in der Zusammenschau bei der Bewertung des spezifischen IgEs richtungsweisend sein, wobei ein Ausschluss einer Atopie hierdurch nicht zuverlässig möglich ist (Renz et al. 2010). Jedoch konnte insgesamt kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Reaktionen nach einem Hymenopterenstichereignis für Atopiker nachgewiesen werden (Bilò und Bonifazi 2008). Beobachtungen nach besteht eine Korrelation zwischen den Gesamt-IgE- und den spezifischen IgE-Werten. Hohe Gesamt-IgE-Werte werden mit hohen spezifischen IgE-Werten und vice versa assoziiert (Sturm et al. 2007). Die Bestimmung der basalen Serumtryptase ist i. d. R. indiziert bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer Mastozytose. Dies erfolgt standardmäßig im Rahmen der Routinediagnostik bei der Aufarbeitung einer stattgehabten systemischen Soforttypreaktion auf einen Hymenopterenstich (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018). In unserer Wespengiftkohorte betrug der Mittelwert der Tryptase 7,11 µg/l und es wurde ein Mittelwert von 5,01 µg/l in der Bienengiftkohorte gemessen. Ferner zeigten sich Maximalwerte von 25,40 µg/l in der Wespen- und 7,90 µg/l in der Bienengiftkohorte. Ähnliche Werte der basalen Serumtryptase waren auch in anderen Studien auffindbar (Kucharewicz et al. 2007). Erhöhte Werte der basalen Serumtryptase (> 11,40 µg/l) bei Hymenopterengiftallergikern gehen häufig mit einer initialen schwerwiegenden Stichreaktion einher (Kucharewicz et al. 2007; Guenova et al. 2010). Für 11,3 % (n = 15 bei 133) der Probanden in unserer Untersuchung wurde eine Erhöhung der basalen Serumtryptase dokumentiert. In der Studie von Arzt et al. (2016) waren bei 6,6 % (n = 55) erhöhte Werte der basalen Serumtryptase (> 11.4 ng/µl) nachzuweisen. Bonadonna et al. (2009) notierte für 13,9 % (n = 39) seines Kollektivs eine Erhöhung. Weiterhin müssen erhöhte Werte auf das Vorliegen einer Mastozytose abgeklärt werden. In Anbetracht dessen überprüfte Bonadonna et al. (2009) nicht nur die basale Serumtryptase, sondern auch die Prävalenz einer Mastozytose bei Medikamenten-, Lebensmittel- sowie Hymenopterengiftallergikern. Hierbei erwiesen sich für 3,9 % (n = 2) der Lebensmittelallergiker und für 8,1 %

(n = 7) der Medikamentenallergiker einen geringeren Anteil an denen, die eine Erhöhung der basalen Serumtryptase vorzeigten. Ebenso fand sich eine geringere Prävalenz für eine Mastozytose bei Lebensmittel- (2,0 %) sowie Medikamentenallergien (1,2 %) im Vergleich zu einer Hymenopterengiftallergie (11,1 %) (Bonadonna et al. 2009). In dem von uns untersuchten Kollektiv litten 6,2 % (n = 12) an einer Mastozytose. Patienten, die an einer Mastozytose leiden, sind empfindlicher für anaphylaktische Reaktionen nach einem Hymenopterenstichereignis (Niedoszytko et al. 2014). Des Weiteren wurde eine höhere Inzidenz einer Hymenopterengiftallergie bei vorliegender Mastozytose beschrieben (Bonadonna et al. 2010). In einer Studie von Brockow et al. (2008) zeigte sich, dass Erwachsene mit Mastozytose, verglichen mit Kindern, ein signifikant erhöhtes relatives Risiko haben eine Anaphylaxie zu entwickeln. Die häufigsten Auslöser für eine schwerwiegende Anaphylaxie (Grad 3) bei Erwachsenen mit Mastozytose waren mit 27 % (davon 80 % Wespen- und 20 % Bienenstiche) Hymenopterenstiche (Brockow et al. 2008). Dass der Großteil der an Mastozytose leidenden Patienten auf Wespenstiche reagierte, deckte sich mit unseren Ergebnissen (Tabelle 5).

Ein initial schweres Stichereignis, wie beispielsweise eine Grad 4 Anaphylaxie, korreliert mit einem höheren Rezidivrisiko (Stoevesandt et al. 2019). Die Lokalisation eines Hymenopterenstiches stand allerdings in keinem Zusammenhang zum Schweregrad, und konnte somit nicht als Risikofaktor hierfür festgestellt werden (Arzt et al. 2016; Cichocka-Jarosz et al. 2019). Ferner versuchten wir eine Korrelation der initialen Schweregrade einer anaphylaktischen Reaktion mit der anfänglichen Endpunktkonzentration im ICT nachzuweisen (Abschnitt 3.1.5). In unserer Untersuchung fand sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der maximalen Hautreagibilität und dem Schweregrad des Indexstiches. Ähnliche Ergebnisse dokumentierten auch Warrington (2006) sowie Bilò und Bonifazi (2009). Eine Hautreaktion, in Form einer Urticae, nach Applikation eines Hymenopterengiftes wäre auch für eine bereits sensibilisierte Person nicht unüblich. Die Individuen müssen keine allergische Reaktion auf Hymenopteren vorzeigen, da es auch in einem gesunden Organismus ab einer gewissen Giftkonzentration zu einer sog. toxischen Hautreaktion führen kann (Georgitis und Reisman 1985; Trautmann und Kleine-Tebbe 2018). Diese Hautreaktion ist nicht spezifisch für das Vorliegen einer tatsächlichen Hymenopterengiftallergie. Eine Sensibilisierung ist nicht mit einer Allergie gleich zu setzen. Im Allgemeinen war für Atopiker kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Reaktionen nach einem Hymenopterenstichereignis nachweisbar (Bilò und Bonifazi 2008). Im Gegensatz dazu beschrieb Annila et al. (1996) für atopische Imker ein höheres Risiko für schwerwiegende Reaktionen als für Nicht-Atopiker nach einem erfolgten Bienenstich.

Schätzungsweise sind 9 – 29 % der (erwachsenen) Allgemeinbevölkerung auf mindestens ein Hymenopterengift sensibilisiert (Antonicelli et al. 2002; Schäfer 2009). Eine asymptomatische Sensibilisierung scheint deutlich häufiger in Individuen mit höheren Gesamt-IgE-Werten (50-250 kU/l) aufzutreten (Bilò und Bonifazi 2009). Ebenfalls konnte eine signifikante Korrelation zwischen einer Sensibilisierung gegenüber eines Hymenopterengiftes und dem Kindesalter, dem männlichen Geschlecht sowie einer Sensibilisierung gegenüber aerogenen

Allergenen nachgewiesen werden (Schäfer 2009). Interessanterweise konnte für Kinder, die an einer Hymenopterengiftallergie leiden, gezeigt werden, dass die Mehrheit diese mit zunehmendem Lebensalter verlieren. Allerdings darf hierbei nicht vernachlässigt werden, dass immer noch ein klinisch relevanter Anteil (davon eins von fünf Kindern) auf einen Hymenopterenstich allergisch reagiert (Golden et al. 2004).

## 4.2 Signifikant abnehmende giftspezifische IgE- sowie steigende IgG- und $IgG_4$-Konzentrationen unter einer spezifischen Immuntherapie

Vor dem Beginn einer SIT wurden i. d. R. erhöhte giftspezifische IgE-Werte im Vergleich zu initial niedrigeren IgG-Werten festgestellt (Ozdemir et al. 2011; Eržen et al. 2012). Im Verlauf einer SIT bei vorliegender Hymenopterengiftallergie sind sowohl abnehmende giftspezifische IgE- als auch steigende IgG- und $IgG_4$-Konzentrationen zu erwarten (Eržen et al. 2012). Bereits zuvor durchgeführten Studien als auch die Ergebnisse unseres Projektes bestätigten die Immunglobulin-typischen Verläufe unter der Durchführung einer SIT in der zeitlichen Abfolge. Inwiefern Veränderungen unter einer SIT in Anbetracht eines induzierten Antikörperklassenwechsels stattfanden und sich dieser auf die Immunglobulinkonzentration in unserem Kollektiv auswirkte, sollte mit unserem Projekt analysiert werden. Perspektivisch suchten wir nach einem Parameter, anhand dessen bestimmt werden kann, wie lange eine SIT für einen umfassenden Schutz durchgeführt werden sollte. Die zunehmende Weiterentwicklung der Labormethoden hat nicht nur einen Einfluss auf die Detektion von giftspezifischen Immunglobulinen, sondern auch auf alle IgE-assoziierten Erkrankungen mit einer folglich gesteigerten Sensitivität (Hamilton und Franklin Adkinson 2004). Ebenso steht die Aussagekraft der serologischen Untersuchungen in Abhängigkeit zu den verwendeten Immunoassays (Ott et al. 2006).

In unserem Projekt wurde für die SIT größtenteils das Allergenpräparat Reless ® (von der Firma ALK-Abelló Arzneimittel GmbH aus Hamburg) genutzt. Vereinzelt kam das Präparat Venomil ® (von der Firma Bencard Allergie GmbH aus München) zum Einsatz. Für die Verwendung von verschiedenen Präparaten für die Hymenopterengift-SIT konnte im Hinblick auf die Effektivität dieser Therapie kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Ruëff et al. 2004).

Es ist bekannt, dass nach einem Stichereignis und begonnener SIT die initial hohen giftspezifischen IgE-Konzentrationen innerhalb kurzer Zeit sinken (Pereira-Santos et al. 2005). In den ersten 48 Monate nach Beginn einer SIT reduzierte sich die mittlere wespengiftspezifische IgE-Konzentration in unserem Kollektiv hochgradig signifikant (*** $p < 0{,}001$) um 68 %. Ähnliches konnte für unsere Bienengiftkohorte beobachtet werden, wobei eine hochsignifikante (** $p < 0{,}01$) Reduktion des spezifischen IgEs um 78,1 % festgehalten wurde.

Für den von uns betrachteten Zeitraum (T0 – T3) wiesen wir für beide Kohorten eine Reduktion des giftspezifischen IgEs von über 85 % nach. Andere Studien dokumentierten ebenfalls eine Abnahme der giftspezifischen IgEs unter einer SIT (van Halteren et al. 1997). Trotz einer signifikanten Reduktion ist weiterhin nicht geklärt, ob die Therapie bis zur vollständigen Reduktion des spezifischen IgEs durchgeführt werden sollte. Für 21,03 % (n = 41) des untersuchten Kollektivs konnten wir ein spezifisches IgE von < 0,35 kU/l unter Durchführung einer SIT nachweisen. Es wurden lediglich jene gewertet, die im von uns betrachteten Verlauf einen dauerhaften Wert von < 0,35 kU/l vorzeigten. Ebenso detektierten Eržen et al. (2012) bei mehr als der Hälfte seines Kollektivs nach Beendigung der SIT giftspezifische IgEs. In einzelnen älteren Studien, wie in der von Urbanek et al. (1985), konnte für wenige Probanden (6 % des Kollektivs) auch eine vollständige Reduktion der giftspezifischen IgEs nach Durchführung einer SIT von drei bis vier Jahren dokumentiert werden. Nichtsdestotrotz gilt Vorsicht bei der Betrachtung dieser Angaben, da wie bereits erwähnt, die Sensitivität der Labormethoden seit den letzten Jahrzehnten weiterhin zunimmt (Hamilton und Franklin Adkinson 2004). Ferner bemerkte Golden (2010), dass die Richtwerte für die Detektierbarkeit von giftspezifischen IgEs unterschiedlicher Sensitivität unterliegen. Dass die Therapiedauer nicht allein vom spezifischen IgE abhängig gemacht werden kann, untermauerte eine Arbeit von Müller et al. (1989). Nach durchgeführten Stichprovokationen bei Bienengiftallergikern konnte, sowohl bei erfolgter Reaktion als auch bei einem Ausbleiben einer Reaktion, eine signifikante Abnahme der bienenspezifischen IgE-Konzentration nachgewiesen werden (Müller et al. 1989). In unserem Kollektiv erfolgte keine Stichprovokation. Allerdings ließ sich ebenfalls eine signifikante Abnahme der mittleren bienengiftspezifischen IgE-Werte nachweisen. Der Mittelwert der giftspezifischen IgE-Konzentration vor Therapiebeginn erwies sich in unserem Patientenkollektiv mit 19,2 kU/l (SD 5,1 kU/l) um bis zu 80 % höher als in dem von Müller et al. (1989) oder Ruëff et al. (2004) untersuchten Kollektiv. Für Kinder (29,5 kU/l) wurden signifikant höhere bienengiftspezifische IgEs als für Erwachsene (5,1 kU/l) nachgewiesen (Cichocka-Jarosz et al. 2017). Aufgrund des relativen hohen Anteils an unter 18-Jährigen in unserem Bienengiftkollektiv mag diese Beobachtung von Cichocka-Jarosz et al. (2017) eine mögliche Erklärung für einen, im Vergleich zu anderen Studien, insgesamt erhöhten IgE-Mittelwerten sein.

Neben dem direkten Einfluss einer SIT auf die B-Zellpopulation und die Antikörperantwort eines Organismus erfolgt ebenso eine Induktion von regulatorischen T-Zellen ($T_{reg}$). Durch Freisetzung von u. a. TGF-β und IL-10 kommt es zu einer Hemmung der $T_H$-Zellen sowie einer Suppression von Effektorzellen wie Mastzellen, Basophile und Eosinophile. Die $T_{reg}$-Zellen veranlassen nicht nur eine Suppression, sondern sorgen auch für eine Induktion von B-Zellen, die durch einen Antikörperklassenwechsel für die Produktion von u. a. spezifischen IgG, $IgG_4$ sowie IgA verantwortlich sind (Larché et al. 2006; Ozdemir et al. 2011). Aufgrund dieser bislang gewonnenen Erkenntnisse, die durch die Einleitung einer SIT erzielt wurden, kann die Abnahme der giftspezifischen IgE-Konzentration so, wie sie auch für unser Patientenkollektiv nachgewiesen werden konnte, erklärt werden.

Neben der Abnahme des spezifischen IgEs über den Therapieverlauf, kann parallel dazu eine Zunahme des spezifischen IgGs beobachtet werden (Lang und Hawranek 2006; Ozdemir et al. 2011; Arzt et al. 2018). Dabei haben die spezifischen IgG-Werte, v. a. das $IgG_4$, eine blockierende Wirkung und reduzieren die IgE-induzierte Degranulation von Mastzellen und Basophilen (Ozdemir et al. 2011). Das spezifische $IgG_4$ wird als ein möglicher Indikator für eine vorliegende Toleranz in allergischen Individuen angesehen. Jedoch ist die Unterscheidung zwischen asymptomatisch sensibilisierten und klinisch relevanten Hymenopterengiftallergikern bislang anhand von klinischen Laborparametern nicht zuverlässig möglich (Arzt et al. 2018). Inwiefern ein Hymenopterenstich toleriert wird, kann derzeit nur mittels einer Stichprovokation überprüft werden. Dies stellt aktuell die einzige zuverlässige Methode dar (Eržen et al. 2012). Trotz allem ist die Bestimmung der spezifischen IgGs essentiell. In unserem Kollektiv wurde ein deutlicher Konzentrationsunterschied von nahezu 38,3 % zwischen der Wespen- (14,5 mg/l) und Bienengiftkohorte (23,5 mg/l) für die initiale mittlere giftspezifische IgG-Konzentration vor Therapiebeginn sichtbar. Verglichen mit anderen Studien scheint es keinen derart deutlichen Unterschied zwischen den Kollektiven zu geben. Betrachtete man in dem von uns untersuchten Kollektiv die Mittelwerte der spezifischen IgE-Konzentration von Wespen- und Bienengiftallergikern vor Therapiebeginn, so ergab sich hierbei kein deutlicher Konzentrationsunterschied wie für die mittlere giftspezifischen IgGs. Für das von uns untersuchte Wespengiftkollektiv präsentierten sich mit einem Mittelwert von 14,5 mg/l ein drei- bis fünffach höherer giftspezifischer IgG-Mittelwert vor Therapiestart, als in dem von Lerch und Müller (1998) untersuchten Kollektiv. Allerdings lag ein Unterschied in der Kollektivgröße vor, da das verglichene Kollektiv aus einer deutlich kleineren Fallzahl von 12 bestand. Auch andere Studien mit jedoch ähnlicher Kollektivgröße (n = 195) wiesen einen dreifach geringeren mittleren spezifischen IgG-Wert unter Therapie auf, als in unserem Kollektiv nachweisbar war (Golden et al. 1992). Ein Vergleich von absoluten Werten ist aufgrund von individuellen Laborschwankungen, verschiedenen Messtechniken und damit einhergehenden unterschiedlichen Sensitivitäten nur bedingt möglich. Insbesondere bei Vergleichen mit älteren Studien, wie der von Lerch und Müller (1998), zeigten sich deutliche Diskrepanzen in der Höhe der Messwerte. Diese Differenzen hingegen schienen weniger stark bei einem Vergleich mit jüngeren Studien zu sein. Weshalb jedoch die deutlichen Konzentrationsdifferenzen bei nahezu allen giftspezifischen Immunglobulinwerten vorzufinden sind, ist nicht eindeutig nachzuvollziehen. Vielfach konnte ein Anstieg der wespengiftspezifischen IgGs erfasst werden (Saulite et al. 2017). Im Gegensatz zu der von Müller et al. (1989) durchgeführten Studie konnte in unserem Bienengiftkollektiv kein Anstieg des giftspezifischen IgG-Mittelwertes beobachtet werden. Die Werte innerhalb des von uns untersuchten Kollektivs erwiesen bereits vor Beginn der Therapie die höchste mittlere IgG-Konzentration und nahmen im weiteren Verlauf leicht ab. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied. Zwar ließen sich auch in anderen Studien nicht immer signifikante Konzentrationsunterschiede durch die SIT belegen, allerdings präsentierte sich zumindest eine leichte zunehmende giftspezifische IgG-Konzentration (von 13,9 %) (Müller et al. 1989; Lerch und

Müller 1998). Die Ergebnisse anderer Studien ergaben im Vergleich zu unserem Kollektiv, insbesondere vor Beginn einer SIT, über vierfach geringere bienengiftspezifische IgG-Werte (Lerch und Müller 1998). Weshalb sich die Werte so erheblich zu unseren Werten unterschieden, ist nicht eindeutig zu erklären. Eine mögliche Erklärung wäre, dass enorme Ausreißer mit hohen Immunglobulinkonzentrationen unser Bienenkollektiv zu stark beeinflussen, was sich aufgrund der geringeren Fallzahl nicht abstreiten ließe. Allerdings wies das verglichene Kollektiv von Lerch und Müller (1998) mit 19 Probanden eine ähnliche Kollektivgröße auf.

Mit der Durchführung einer SIT wird eine Abnahme der spezifischen IgEs, eine abnehmende Hautreagibilität im ICT oder auch ein Anstieg der giftspezifischen IgGs sowie spezieller Subklassen dieser Antikörper assoziiert (Arzt et al. 2018). Hierbei waren insbesondere die spezifischen $IgG_1$ sowie $IgG_4$ von Relevanz (Müller et al. 1989). Nach Beginn einer SIT stieg das $IgG_4$ leicht verzögert an, blieb dafür aber längerfristig erhöht als das spezifische $IgG_1$ (Urbanek et al. 1986; Golden et al. 1992). Mit zunehmender Therapiedauer sowie nach Beendigung einer SIT verzeichnete sich ein leichter Konzentrationsabfall des giftspezifischen $IgG_4$s (Urbanek et al. 1986; Eržen et al. 2012; Möbs et al. 2015). Wie auch in der von Eržen et al. (2012) durchgeführten Studie dokumentierte sich kurze Zeit nach Beginn einer SIT der größte Anstieg der wespengiftspezifischen $IgG_4$-Konzentration für unsere Kohorte. Allerdings unterschieden sich die ermittelten durchschnittlichen $IgG_4$-Werte. In unserem Kollektiv verdoppelte sich der mittlere $IgG_4$-Ausgangswert nach Therapiebeginn und bei Eržen et al. (2012) vervierfachte sich dieser Wert sogar nach einem Zeitintervall von zwei Jahren. Wie in bereits zuvor genannten Studien bestand hier eine Größendifferenz zwischen den verglichenen Kohorten, wobei das von uns untersuchte Kollektiv das Größere war. Ein signifikanter Konzentrationsanstieg der giftspezifischen $IgG_4$s unter SIT präsentierte auch Möbs et al. (2015). Dieser dokumentierte mit seinem Wespengiftkollektiv unter einer SIT ähnliche $IgG_4$-Werte wie in unserem Kollektiv. Mit zunehmender Therapiedauer sowie nach Beendigung einer SIT verzeichnete sich ein leichter Konzentrationsabfall der giftspezifischen $IgG_4$. Nichtsdestotrotz dokumentierten wir in Abhängigkeit zum Ausgangswert einen um das 1,5-fach erhöhten $IgG_4$-Endwert, welcher dennoch signifikant im Verlauf der SIT anstieg. Ähnliche Veränderungen wie sie bereits für die Wespengiftallergiker beschrieben wurden, waren ebenfalls für die Bienengiftallergiker im Hinblick auf das spezifische $IgG_4$ sowohl in unserem als auch in anderen Studienkollektiven erkennbar. Urbanek et al. (1986) stellten fest, dass die spezifischen $IgG_4$ bereits wenige Monate nach Therapiebeginn stiegen, aber auch schon während der SIT (nach drei Jahren SIT) in ihrer Konzentration abnahmen. Diese Beobachtung ging mit den von uns erhobenen Daten einher. Innerhalb der ersten zwei Jahre wurde ein durchschnittlicher bienengiftspezifischer $IgG_4$-Anstieg von 68,9 % (von 3,8 µg/ml auf 12,2 µg/ml) für unser Kollektiv verzeichnet. Danach machte sich eine geringfügige $IgG_4$-Konzentrationsabnahme über den restlichen beobachteten Zeitraum bemerkbar. Im Vergleich zum Ausgangswert war der Endwert des spezifischen $IgG_4$s weiterhin um das 1,5-

fache höher. Eine weitere Reduktion der spezifischen $IgG_4$s nach Beendigung der SIT wurde ebenso von Urbanek et al. (1986) und Möbs et al. (2015) beschrieben.

Nicht nur für die Hymenopterengiftallergie auch für andere Allergien, wie z. B. die Pollenallergie, kam es zur Betrachtung von Verhältnissen aus den erhobenen Laborparametern. Hierbei wurden unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten von Quotenverhältnissen verwendet. Wir entschieden uns für das Verhältnis aus dem Mittelwert des jeweiligen Kollektivs von giftspezifischem IgG zu giftspezifischem IgE (Abschnitt 3.2). Durch eine im Verlauf der Therapie abnehmende spezifische IgE- und initial zu Beginn zunehmende spezifische IgG-Konzentration entstand eine zunehmende Ratio aus IgG zu IgE. Diese Erkenntnis ließ sich in beiden von uns untersuchten Kollektiven v. a. innerhalb der anfänglichen Therapiezeit signifikant nachweisen. Andere untersuchten das Quotenverhältnis aus giftspezifischen IgG zu dem Gesamt-IgE, wobei sich für die Wespengiftkohorte nach einer Therapiedauer von über drei Jahren ein signifikanter Anstieg der Ratio darlegte (Saulite et al. 2017). Zwar nutzten Saulite et al. (2017) nicht das gleiche Quotenverhältnis wie wir, jedoch erwiesen sich für das Wespengiftkollektiv Analogien nach einem ähnlichen Therapiezeitraum. Denn auch in unserem Kollektiv präsentierte sich eine signifikante Erhöhung der Ratio nach einem Zeitraum von zwei Jahren. Diese wurde aber nicht nur für das Wespen- sondern auch für das Bienengiftkollektiv sichtbar. Für manche Bienengiftallergiker konnte Saulite et al. (2017) ein Anstieg des giftspezifischen IgG zu Gesamt-IgE Verhältnisses feststellen, für andere wiederum nicht, sodass sich hierfür keine Signifikanz erwies. Mit einem Anstieg der $T_{reg}$-Zellen stellte sich ein Wechsel des Verhältnisses von giftspezifischem $IgG_4$ zu spezifischen IgE im Vergleich vor und nach einer einjährigen SIT dar (Pereira-Santos et al. 2008). Eine direkte ursächliche Verbindung dafür ergab sich nicht. Bislang blieb auch unklar, inwiefern ein hohes giftspezifisches IgG zu IgE Verhältnis einen zuverlässigen Schutz bei einem erneuten Hymenopterenstichereignis bietet. Sowohl ältere als auch neuere Studien konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen erneuten Anaphylaxien und tolerierten Stichereignissen im Hinblick auf die giftspezifischen IgEs sowie IgGs oder deren Verhältnis nach einer diagnostischen Stichprovokation darlegen (Blaauw und Smithuis 1985; Arzt et al. 2018). Bei der Beobachtung von Blaauw und Smithuis (1985) muss allerdings berücksichtigt werden, dass anders als in unserem Projekt oder in denen von Pereira-Santos et al. (2008) sowie von Saulite et al. (2017), das Verhältnis nur vor Beginn der SIT und somit ohne den Einfluss der SIT ermittelt wurde. Interessanterweise konnte Arzt et al. (2018) keine signifikanten und deutlichen Veränderungen in der Ratio spezifisches IgE zu spezifisches $IgG_4$ für sein Kollektiv, welches eine SIT erhielt, nachweisen. Für Hymenopterengiftallergiker und asymptomatisch sensibilisierte Personen kam es vier Wochen nach einem Stichereignis zu ansteigenden spezifischen IgE- sowie $IgG_4$-Werten (Arzt et al. 2018).

## 4.3 Abnehmende Hautreagibilität bei Hymenopterengiftallergikern im Verlauf einer spezifischen Immuntherapie

Die Durchführung von i. c. Hauttestungen hat in der Diagnostik und während der Therapie einer Hymenopterengiftallergie einen großen Stellenwert eingenommen. Diese stellt somit eine übliche Methode zum Nachweis einer Sensibilisierung auf ein Hymenopterengift dar. Dabei ist es i. d. R. so, dass die entstandene Hautreaktion für die niedrigste Giftkonzentration bei der es zu einer Reaktion kommt, sprich eine sog. Endpunktkonzentration, anhand ihrer Ausdehnung bezüglich des größten Durchmessers erfasst und eingeordnet wird. Die bisherigen Studien, die sich mit der Auswertung von ICT vor und während einer SIT bei Hymenopterengiftallergikern befasst haben, betrachteten lediglich den ermittelten Durchmesser (Lerch und Müller 1998; Saulite et al. 2017). In unserem Projekt wurden die ICT ebenfalls ausgewertet, allerdings bestimmten wir hierbei die genaue flächenhafte Ausdehnung der Urticae (Abschnitt 2.3.2). Damit konnte eine qualitative Auswertung unter genauster Berücksichtigung aller pseudopodienartigen Ausläufer erfolgen, wodurch sich unser Projekt von anderen Studien am stärksten abhebt.

Wir, wie auch andere, konnten zeigen, dass durch die SIT bei Hymenopterengiftallergie eine Abnahme der Hautreagibilität im Therapieverlauf in Abhängigkeit zum Ausgangspunkt vor der Therapieeinleitung erzielt werden konnte (Golden 2010). Diese Beobachtung war altersunabhängig in unserer Untersuchung. Ebenso wiesen Lerch und Müller (1998) sowohl für Wespen- als auch für Bienengiftallergiker eine signifikante Abnahme nach. Unter den Hymenopterengiftallergikern fand sich kein signifikanter Unterschied, egal ob die Patienten gestochen wurden und diesen Stich tolerierten oder nicht (Graft et al. 1984; Lerch und Müller 1998). Diese Erkenntnis bestärkte unsere Entscheidung, unser Kollektiv nicht nach tolerierten und nicht-tolerierten Stichereignissen zu differenzieren.

Schwierig war es jedoch unsere Ergebnisse der ICT im Hinblick auf die flächenhafte Ausdehnung der Urticae zu diskutieren, da diese Art der Auswertung nach unseren Erkenntnissen eher eine Rarität darstellte und in dieser Art bislang noch nicht veröffentlicht wurde. Schwierig war es eine definitive Aussage über die Größenreduktion der Urticae zu treffen, da mit zunehmender Therapiezeit die Endpunktkonzentration im ICT in beiden Kollektiven zunahm. Auf Grund der Tatsache unterschieden sich die Anzahl der Getesteten zu den jeweiligen Zeiträumen. Dadurch war eine aussagekräftige Einordnung der Reduktionsstärke nur schwer möglich. Aus diesem Grund betrachteten wir die Hautreagibilität bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml genauer. In einer Studie von Corallino et al. (2007) mit einer Kohortengröße von 16, bestehend aus Wespen- und Bienengiftallergikern, wurden, wie in unserem Projekt auch, die Urticae nach Gift- sowie Histaminapplikation anhand ihrer flächenhaften Ausdehnung analysiert. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den erlangten Erkenntnissen von Corallino et al. (2007) gestaltet sich allerdings als kompliziert. Bei der Durchführung der ICT wurden sowohl das Allergen als auch das Histamin über einen gewissen Zeit-

raum der Studie von Corallino et al. (2007) zu tief appliziert. Die Folge hiervon waren kleinere Urticae an der Hautoberfläche. Das führte letztlich zu dem Resultat, dass, anders als in bisherigen Studien, eine Zunahme der Hautreagibilität im ICT nachgewiesen wurde. Zwar eignete sich die durchgeführte Studie von Corallino et al. (2007) nicht ideal zum Vergleich unserer Ergebnisse, jedoch verdeutlichte diese den enormen Stellenwert für eine korrekte Ausführung der Applikation von Hymenopterengift und Histamin insbesondere bei den ICT. Die i. c. Applikation von Histamin kann als Qualitätskontrolle für die Durchführung von ICT dienen. Weitere neue Erkenntnisse ergaben sich weder durch die Studie von Corallino et al. (2007) noch durch unser Projekt (Abschnitt 3.3.3).

Bereits ältere Studien ergaben, dass auch Menschen ohne bestehende Hymenopterengiftallergie bei einer ICT mit einer Giftkonzentration von 1 µg/ml ein positives Testergebnis aufwiesen. Ebenfalls zeigte sich eine bessere und signifikante Unterscheidung bei kleineren Giftkonzentrationen (0,001 – 0,1 µg/ml) zwischen Hymenopterengiftallergikern und Nicht-Allergikern (Georgitis und Reisman 1985). Somit stellte sich eine Giftkonzentration von 0,1 µg/ml als ein geeigneterer *cut-off* Wert zur Beurteilung von ICT bei Hymenopterengiftallergikern heraus (Georgitis und Reisman 1985). Aufgrund dessen entschieden wir uns, die ICT bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml nochmals genauer zu betrachten. Für unser Kollektiv war eine deutliche und größtenteils signifikante Abnahme der Urticae-Flächen nach einer i. c. Giftapplikation von 0,1 µg/ml zu allen Zeitpunkten vorzufinden (Abschnitt 3.3.2). Paradoxerweise erwies sich für die Bienengiftkohorte zum Zeitpunkt T3 bei einem p-Wert $< 0{,}05$ keine signifikante Abnahme in Abhängigkeit zu T0 (Abbildung 12). Dies hätte man bei alleiniger Betrachtung der Abbildung 12 weniger vermutet, da es scheinbar dennoch zu einer deutlichen Abnahme der Hautreagibilität kam. Die Tatsache eines fehlenden Signifikanznachweises beruhte am ehesten auf einer zu geringen Fallzahl. Zweifelsohne entstanden die ansonsten eindeutigen Ergebnisse zum Teil auch durch die von uns vorgenommenen Modifizierungen. Durch diese, wie sie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben sind, konnte die Fallzahl erhöht werden, wodurch sich aussagekräftigere Ergebnisse schaffen ließen. Fraglich ist natürlich, inwiefern die von uns festgelegten Maxima und Minima den tatsächlichen Hauttestergebnissen entsprochen hätten, wären die Patienten alle mit einer Giftkonzentration von 0,1 µg/ml getestet worden. Tendenziell würde man vermuten, dass sicherlich nicht alle Patienten, die mit einer höheren bzw. niedrigeren Konzentration getestet wurden, die gleichen Hautreagibilitäten vorgewiesen hätten. Allerdings wäre es schwieriger und wahrscheinlich auch nicht präziser und somit weniger reproduzierbar gewesen, hätten wir diese Modifizierung individuell für jeden Patienten einzeln vorgenommen. Anhand der daraus gewonnenen Ergebnisse ließ sich eine signifikante Abnahme der Fläche der Urticae im Verlauf einer SIT nachweisen, wie diese zuvor schon des Öfteren beobachtet werden konnte (Lerch und Müller 1998; Golden 2010; Saulite et al. 2017). Eine weitere Erkenntnis, die nicht nur aus diesen Ergebnissen, sondern auch aus den Ergebnissen der ICT mit allen verwendeten Giftkonzentrationen hervorging, war, dass trotz langer Therapiedauer, negative Hauttests, also das Ausbleiben von Urticae nach Giftapplikation, nur in Einzelfällen dokumentiert wurden.

Auch Lerch und Müller (1998) konnten in ihrer Studie nur bei 4 % (8 von 200 Patienten) der erneut gestochenen Patienten einen negativen Hauttest nachweisen. Lediglich für eine Minderheit der Hymenopterengiftallergiker konnte durch die SIT ein negatives Hautergebnis im ICT erzielt werden. In Anbetracht dieser Tatsache sollte eine bestehende Expertenmeinung von Müller und Mosbech (1993) wie sie auch in der S2-Leitlinie von Przybilla et al. (2011) vorzufinden ist, die SIT solange fortzuführen bis ein negatives Hauttestergebnis vorliegt, nochmals kritisch überdacht werden. Auch wenn Lerch und Müller (1998) anführten, dass bislang nur ein negatives Ergebnis im ICT einen zuverlässigen langfristigen Schutz voraussagen kann, bedarf es weiterer Klärung, inwiefern eine SIT tatsächlich bis zu einem negativen Testergebnis fortgeführt werden sollte. Aus unseren Ergebnissen ging hervor, dass mit zunehmender Therapiedauer, unabhängig vom auslösenden Insekt, eine stärkere Endpunktkonzentration erzielt werden konnte, jedoch in aller Regel kein negatives Hauttestergebnis. Ebenso konnte im Verlauf bei der Verwendung von höheren Giftkonzentrationen keine eindeutige Abnahme der Urticae-Flächen notiert werden (Abschnitt 3.3.1). Hierbei sollte jedoch die Erkenntnis, dass auch Nicht-Hymenopterengiftallergiker bei einer Giftkonzentration von 1 µg/ml häufiger Urticae vorweisen, da dies als toxische Konzentrationsstärke gilt, berücksichtigt werden (Georgitis und Reisman 1985).

Die gemeinsame Beurteilung von laborchemischen Ergebnissen sowie ICT kann unter SIT richtungsweisend sein. Beobachtungen zur Folge stellte sich eine Korrelation zwischen kleinen Urticae nach i. c. Giftapplikation und einer hohen Ratio aus giftspezifischem IgG zu dem Gesamt-IgE nach drei Jahren laufender SIT dar (Saulite et al. 2017). Für den giftspezifischen IgE-Verlauf unter fortgeführter SIT zeigte sich eine hochsignifikante bis hochgradig signifikante Abnahme innerhalb unseres Patientenkollektivs. Betrachtete man dies in Zusammenhang mit der signifikanten Abnahme der Fläche der Urticae bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml, zeigte sich eine ähnliche Tendenz und eine ähnlich starke Reduktion. Diese Korrelation zwischen der Abnahme der giftspezifischen IgEs und der Abnahme der Hautreagibilität stellte sich insbesondere innerhalb des Bienengiftkollektiv eindeutig dar (Abbildung 12). Für unser Wespengiftkollektiv hätte sich diese Erkenntnis optisch eindrücklicher präsentieren lassen, hätten wir uns für eine andere Skalierung der Fläche der Urticae oder der giftspezifischen Immunglobuline in der Abbildung 11 b entschieden. Allerdings waren wir darauf bedacht, die Achsen für ein besseres und leichteres Verständnis gleich beizubehalten. Das war insbesondere für diese Abbildung vorteilhaft, da hierbei eine Zusammenführung von zuvor präsentierten Ergebnissen erfolgte. Analog zur giftspezifischen IgE-Reduktion ließ sich eine Reduktion der Urticae-Flächen sowie eine zunehmende Endpunktkonzentrationsstärke während der SIT in unserem gesamten Kollektiv feststellen. Auch andere Studien verzeichneten nicht nur abnehmende giftspezifische IgE-Werte, sondern auch eine zunehmend höhere Endpunktkonzentration des applizierten Gifts (Golden et al. 1996; Saulite et al. 2017). Anders als für die giftspezifischen IgE-Werte konnte für den Verlauf der giftspezifischen IgG-Werte vor und während der SIT keine Korrelation zu den i. c. Hauttests, sowohl in unserem als auch in anderen Kollektiven, nachgewiesen werden (Saulite et al. 2017).

Die spezifische Hautreaktion auf ein Allergen kann ebenfalls mithilfe einer Ratio aus den Flächen der Urticae nach Gift- und Histaminapplikation angegeben werden. Dies fand bereits vor vielen Jahren Anwendung in der Allergiediagnostik (Macchia et al. 1991). Zwar konnte in unserem Patientenkollektiv keine deutliche Reduktion dieser Ratio verzeichnet werden, jedoch erfolgten mit der Zeit zunehmend Testungen mit höheren Endpunktkonzentrationen. Die Testung mit Histamin wird dennoch standardmäßig durchgeführt, um unerwartete Ergebnisse bei der Testung mit einem Allergen zu validieren. Dass Histamin bei Hauttestungen als Referenzwert dient, beruht auf der Annahme, dass es als nicht-spezifischer, exogener Trigger zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten eine ähnliche bzw. vergleichbare Reaktion in demselben Individuum sowie in derselben Kohorte verursachen sollte. Die Histaminapplikation ist somit als eine Art der Qualitätskontrolle nützlich (Malling 1984; Dreborg 2001). Die zuvor genannten Studien führten zur Allergiediagnostik ausschließlich Prick-Tests im Gegensatz zu den von uns analysierten ICT durch. Solange eine Messmethode beibehalten und gleich angewandt wurde, sollte Histamin, wie bereits beschrieben, dennoch ähnliche Reaktionen hervorrufen. Bei Unstimmigkeiten innerhalb der Hauttestergebnisse bot es sich ferner an die Ratio zu berechnen und zu beurteilen (Corallino et al. 2007). Bei einer im Therapieverlauf auf ein Hymenopterengift abnehmenden Urtica-Fläche und annähernd gleichbleibender Urticae für die Applikation mit Histamin resultierte eine Reduktion der Ratio. Für unsere Bienengiftkohorte zeigte sich eine leichte Tendenz dieser Erkenntnis (Abbildung 14). Limitierend für diese Beobachtung war die Tatsache, dass mit zunehmender Therapiedauer das Gesamtkollektiv zum Großteil mit einer Endpunktkonzentration von 1 µg/ml getestet wurde. Aus bereits genannten Gründen, ist es nicht überraschend, dass sich für diese Konzentration, sowohl bei der Betrachtung der giftspezifischen Urticae als auch der der Ratio, eine größere Varianz und keine eindeutige Reduktion präsentierte. Dementsprechend müsste man annehmen, dass sich für geringere Endpunktkonzentrationen eine deutlichere Reduktion der Ratio darstellte, was allerdings nicht der Fall war. Aufgrund unterschiedlicher potentieller Störfaktoren kann es u. U. zu einem Ausbleiben eines eindeutigen Nachweises dafür gekommen sein. Auf der einen Seite schwankte die Fallzahl für die betrachteten Giftkonzentrationen, sodass sich hierdurch kein einheitlich großes Kollektiv zum Vergleich ergab. Auf der anderen Seite war in dieser Auswertung nicht nachzuvollziehen, welcher Patient zu welchem Zeitpunkt mit einer höheren oder ggf. auch niedrigeren Giftkonzentration getestet wurde. Wenn man lediglich die giftspezifischen Urticae betrachtete, schien sich dies als ein potentiell größeres Problem für die Beurteilung der Hauttests als für die Betrachtung der Ratio herauszustellen. Würde die Auswertung anhand der Ratio erfolgen, könnten zumindest individuell unterschiedlich starke Hautreaktionen differenziert werden. Allerdings ist eine wechselnde Kohortengröße und daraus resultierend die Betrachtung von unterschiedlichen Individuen auch dafür nicht von Vorteil. Für ein anschaulicheres Ergebnis hätten wir ggf. die modifizierten Hautergebnisse für eine Endpunktkonzentration von 0,1 µg/ml zur Analyse der Ratio aus den Flächen der Urticae nach Gift-

und Histaminapplikation verwenden können. Eine Anwendung der Ratio kann für Forschungszwecke interessant sein, um z. B. Fehlerquellen wie in der Studie von Corallino et al. (2007) aufzudecken. Dahingegen resultieren für den klinischen Alltag keine sofortigen Entscheidungen aus der Ratio.

## 4.4 Limitierungen und Ausblick auf zukünftige Projekte

Bei der Durchführung von Studien, insbesondere derer, die retrospektiv erfolgten, gibt es immer Optimierungs- und Verbesserungsvorschläge, so wie es auch in diesem Projekt der Fall war. Bei einer erneuten Durchführung einer solchen Studie sollten folgende Aspekte besser berücksichtigt werden: Bei der Rekrutierung eines Patientenkollektiv ist das Geschlechter- sowie Altersverhältnis ein wichtiger Faktor. In unserem Projekt lag ein nahezu ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vor, allerdings war das Altersverhältnis, insbesondere in den beiden Kohorten, sehr unterschiedlich. In der Bienengiftkohorte fand sich ein verhältnismäßig großer Anteil unter 18-Jähriger vor. Ebenso unterschied sich die Größe der Kollektive enorm, sodass eine aussagekräftige Vergleichbarkeit nur schwer möglich war. Ferner hatten v. a. große Ausreißer einen starken Einfluss auf das insgesamt kleine Bienengiftkollektiv, sodass es schneller zu Verzerrungen von Ergebnissen kam. Jedoch sollte beachtet werden, dass mehr Menschen auf Wespen- als auf Bienengift allergisch reagieren, was die Umsetzbarkeit für zukünftige Projekte erschweren könnte. Außerdem fanden sich i. d. R. in anderen Studien auch unterschiedlich große Patientenkollektive vor, sodass dieser Aspekt weniger wichtig erschien. Für eine bessere Vergleichbarkeit innerhalb des Patientenkollektivs, aber auch mit anderen Studien, würde es sich anbieten, dass Folgeuntersuchungen der Patienten zu im Vorfeld definierten Abständen stattfinden sollten. So kann gewährleistet werden, dass die serologischen Untersuchungen und die i. c. Hauttestungen für jeden Probanden im gleichen Abstand nach Therapieeinleitungen durchgeführt werden. Ebenso sollte darauf geachtet werden, dass die Vorstellung nach dem erfolgten Stichereignis sowie der dann eingeleiteten SIT zu einem gleichen Zeitraum erfolgt. Dies war in unserem Kollektiv nicht immer der Fall. Des Weiteren sollte sich vor Beginn der Datenerhebung darauf geeinigt werden, welche Laborparameter von Relevanz sind. Folglich sollten diese für alle Patienten zu definierten Zeitpunkten bestimmt werden, sodass es nicht zu einer unterschiedlich großen Fallzahl an Werten kommt, sowie es in unserem Projekt gewesen ist. Auch für die Bestimmung der Parameter ist es wichtig, dass einheitliche Messverfahren angewandt werden. In unserer Studie kam es zum Ausschluss mancher Laborergebnisse, weil die angewandte Einheit für die giftspezifischen Immunglobulinwerte (z. B. Angaben in Prozent) nicht nachvollzogen werden konnte und somit keine Umrechnung zuließ. Die fehlende Standardisierung ist hier der retrospektiven Betrachtung anzulasten, da die Werte initial rein diagnostisch erfasst wurden. Ebenfalls wurde sich darauf geeinigt, dass das Inhalationsscreen lediglich in seiner Positivität und Negativität ausgewertet wird, da für eine Vielzahl der Patienten kein

genauer Zahlenwert dokumentiert wurde. Im Hinblick auf die Auswertung der i. c. Hauttestungen stellte sich heraus, dass definierte sowie einheitliche Abstände vor und nach Beginn der SIT zu homogeneren Kohorten führen würden. Eine sorgfältige Dokumentation aller vorgesehenen und erhobenen Informationen ist für eine qualitativ hochwertige Studie essentiell, sodass sich an einigen Stellen dazu entschieden wurde, Ergebnisse zu verwerfen und somit nicht auszuwerten.

Weiterhin bliebt bis heute unklar, wie lange eine SIT mit Hymenopterengiften idealerweise durchgeführt werden sollte. Zur Dauerabschätzung gibt es bereits vielversprechende Daten für die Pollen- und Hausstauballergiker. Zur Evaluation der SIT-Ergebnisse werden sowohl eine Abnahme der allergiebedingten Symptome als auch eine verminderte Einnahme der Begleitmedikation berücksichtigt. Diese Aspekte zählen zu den primären Endpunkten einer SIT (Canonica et al. 2007; Pfaar et al. 2009; Pfaar und Gerth van Wijk 2015). Ebenso ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Allergikern für die Beurteilung der Therapie unverzichtbar, welche u. a. den sekundären Endpunkten zugehörig ist (Baiardini et al. 2006; Pfaar et al. 2009). Zusätzlich gehören den sekundären Endpunkten objektive Tests, wie z. B. nasale Provokationstest oder in-vitro Parameter, an (Canonica et al. 2007). Für die klinische Routine sind in-vitro Parameter jedoch weniger bedeutsam (Pfaar et al. 2009). Ebenso besteht für die Festlegung der Endpunkte keine einheitliche globale Regelung (Pfaar und Gerth van Wijk 2015).

Eine andere Möglichkeit stellen Stichprovokationen bei Hymenopterengiftallergikern dar. Diese werden durchgeführt, um die Wirksamkeit der SIT ungefähr sechs bis zwölf Monate nach Therapiebeginn zu prüfen, und um ungeschützte Patienten zu identifizieren. Stichprovokationen gelten weiterhin als Goldstandard (Sahiner und Durham 2019). Diese können als hilfreich angesehen werden, jedoch werden sie mit einem insgesamt hohen Aufwand und einem verbundenen Risiko unter der Provokation assoziiert und werden daher nur an sehr wenigen Zentren überhaupt durchgeführt (van Halteren et al. 1997; Sturm et al. 2018). Dementsprechend kann auch mit einer Stichprovokation keine Aussage über die Dauer der SIT getroffen werden. Auch ein negatives Ergebnis einer Stichprovokation hat keine prognostische Aussagekraft über ein zukünftiges Stichereignis (Bonifazi et al. 2005). Ziel wäre es demnach anhand von Hauttestungen und Laborparametern eine Aussage über die noch bestehende Allergie bzw. das individuelle Rezidivrisiko für systemische Stichreaktionen treffen zu können. Fraglich bleibt, ob hierfür die von uns betrachteten Laborparameter ausreichen oder ggf. neue Parameter hinzugezogen werden müssten. Derzeit scheint dies noch nicht möglich zu sein (Lerch und Müller 1998; Sturm et al. 2018; Sahiner und Durham 2019).

## 4.5 Fazit und Ausblick

Diese Arbeit bestätigte im Großen und Ganzen die in der Literatur weitverbreiteten Annahmen und Erwartungen. Wir konnten mit unserer Untersuchung einen ähnlichen Verlauf der

spezifischen Immunglobuline und der Hautreagibilität im ICT nachweisen. Konkret bedeutete dies, dass vor Beginn einer SIT eine hohe giftspezifische IgE-Konzentration sowie im Verlauf ansteigende spezifische IgG- und $IgG_4$-Antikörper gefunden wurden (Müller et al. 1989; van Halteren et al. 1997; Lerch und Müller 1998; Ruëff et al. 2004). Die Ergebnisse waren für Bienen- und Wespengiftallergiker nahezu identisch. Zugleich konnten wir mit unserer Auswertung die signifikante Reduktion der giftspezifischen IgE-Konzentration im Verlauf aufzeigen. Allerdings fanden sich in unserem Projekt initial hohe giftspezifische IgGs vor. In der Wespengiftkohorte kam es bis zu T1 zu einem hochsignifikanten Anstieg (** $p < 0{,}01$), wohingegen die Bienengiftkohorte eine Tendenz zur Reduktion der spezifischen IgGs aufwies (Abschnitt 3.2.1). Insbesondere die bienengiftspezifische IgG-Konzentration im Verlauf der SIT widersprach den von Saulite et al. (2017) beschriebenen Ergebnissen. Dennoch ist bekannt, dass es insbesondere nach Beendigung der SIT zu einer Abnahme der giftspezifischen IgGs sowie $IgG_4$ kommt. Ein bislang ungeklärter Immunmechanismus sorgt auch längerfristig für einen ausreichenden Schutz (Urbanek et al. 1986; Möbs et al. 2015). Bei unserer retrospektiven Auswertung der ICT zeigte sich, wie von Golden et al. (1996) und Saulite et al. (2017) beschrieben, eine deutliche Zunahme in der Endpunktkonzentration. Es konnte hingegen eine eindeutige und signifikante Abnahme der Urticae-Flächen, lediglich anhand der von uns vorgenommenen Modifizierungen, nachgewiesen werden konnte. Dennoch würden wir auch bei einer erneuten prospektiven Auswertung und der Durchführung einer Testung bei allen Patienten mit einer i. c. applizierten Giftkonzentration von 0,1 µg/ml ähnliche Ergebnisse, wie die von uns durch die Modifizierung erlangten Ergebnisse, erwarten. Unsere Annahme wurde durch eine Vielzahl von zuvor erfolgten Beobachtungen, welche eine Abnahme der Flächen der Urticae im Verlauf der SIT beschreiben, bestärkt (Lerch und Müller 1998; Saulite et al. 2017).

Zweifelsohne bestand bei dieser retrospektiven Auswertung an einigen Stelle Verbesserungspotential. Dennoch ergab sich durch die von uns erlangten Erkenntnisse die Frage, inwiefern die in der Leitlinie von Przybilla et al. (2011) referierte Expertenmeinung zur Durchführung einer SIT bis zum Erreichen eines negativen Hauttestergebnisses begründet ist. Wir konnten aufgrund genauster Berechnung der gemessenen Urticae-Flächen nur für eine Minderheit unseres Kollektivs ein negatives Ergebnis verzeichnen. Aufgrund dessen blicken wir gespannt auf die Überarbeitung der voraussichtlich folgenden Leitlinien im Jahr 2022.

# 5 Zusammenfassung

Die auf einer Immunglobulin E vermittelte Reaktion beruhenden Hymenopterengiftallergie gehört neben Medikamenten und Lebensmitteln zu den dritthäufigsten Gründen für eine anaphylaktische Reaktion. Dabei stellt eine Anaphylaxie ein schwerwiegendes Ereignis dar, welches potentiell lebensgefährlich sein kann. Für eine Risikominimierung einer erneuten anaphylaktischen Reaktion besteht die Therapieoption zur Durchführung einer spezifischen Immuntherapie.

Die Effektivität einer spezifischen Immuntherapie bei dem Vorliegen einer Hymenopterengiftallergie ist bewiesen und unumstritten. Dennoch ist der genaue Wirkmechanismus bislang nicht vollständig verstanden. Bekannt ist, dass zu Beginn einer spezifischen Immuntherapie ein Wechsel von einer T-Helferzellen vom Typ 2- zu einer T-Helferzellen vom Typ 1-Antwort stattfindet, wodurch ein Antikörperklassenwechsel von giftspezifischem Immunglobulin E zu Immunglobulin G induziert wird.

Die Diagnosestellung einer Hymenopterengiftallergie beruht auf den klinischen Symptomen nach einem stattgefundenen Stichereignis. Jedoch kann die Sensibilisierung auf ein Hymenopterengift, welche notwendig ist für eine Allergie, mithilfe von laborchemischen Parametern sowie Prick- und intrakutanen Hauttestungen nachgewiesen werden. Es ist üblich, dass zu Beginn und im Verlauf einer spezifischen Immuntherapie die giftspezifischen Immunglobuline erhoben werden. Inwiefern die SIT Auswirkungen auf die von uns betrachteten Messinstrumente hat, soll mithilfe unseres Projekts analysiert werden. Ferner stellt sich die Frage, ob es einen validen Parameter gibt, anhand dessen die Beendigung einer spezifischen Immuntherapie zuverlässig ermittelt werden kann. Für die Betrachtung der Hauttests im Therapieverlauf wurde die Fläche der entstandenen Urticae nach Gift- sowie Histaminapplikation umzeichnet und in den Patientenakten graphisch dokumentiert. Die genaue Bestimmung der Flächen der Urticae erfolgte innerhalb unseres Projekts mithilfe des Programmes namens *ImageJ*. Für die Auswertung betrachteten wir die Ergebnisse der intrakutanen Hauttests für die Testungen des Hymenopterengiftes.

Das betrachtete Patientenkollektiv bestand aus Wespen- und Bienengiftallergikern, bei annähernd gleichem Geschlechterverhältnis. Für die beiden Kohorten fanden sich ähnliche Tendenzen für die Entwickelung der laborchemischen Parameter sowie der Intrakutantest. Zu Beginn der spezifischen Immuntherapie präsentierte sich für beide Kohorten ein hohes giftspezifisches Immunglobulin E, welches sich im Therapieverlauf signifikant reduzierte. Für die giftspezifischen Immunglobulin $G_4$ zeigte sich innerhalb der ersten 48 Monate unter fortgeführter Therapie eine signifikante Konzentrationszunahme, welche nach diesem Zeitpunkt bis zum Therapieende wieder leicht abnahm. Die wespengiftspezifische Immunglobulin G-Konzentration stieg innerhalb der ersten 48 Monate signifikant und fiel im weiteren Therapieverlauf wieder ab. Für die Intrakutantests stellten sich mit zunehmender Therapiedauer höhere Endpunktkonzentrationswerte dar, d. h., dass im Therapieverlauf für die i. c.

Testung die Giftkonzentration höher titriert werden musste, um eine Hautreaktion auszulösen als zu Therapiebeginn. Ferner präsentierte sich eine deutliche Abnahme der Urticae-Flächen im Hauttest mit zunehmender Therapiedauer. Dies galt sowohl für die Wespen- als auch Bienengiftkohorte. Diese Ergebnisse korrelierten mit der Abnahme der giftspezifischen Immunglobulin E-Konzentration über den Therapieverlauf. Ein signifikanter Abfall der giftspezifischen Immunglobulin E-Werte nach Therapiebeginn und eine zeitweise signifikante Zunahme der spezifischen Immunglobulin $G_4$-Werte nach Therapiebeginn wurde für unser sowie andere Patientenkollektive dokumentiert. Dies lässt sich mit dem bisherigen Verständnis über den Einfluss einer spezifischen Immuntherapie auf das Immunsystem begründen, da es hierbei u. a. zu einer Induktion eines Antikörperklassenwechsels kommt. Weshalb auch nach einer Abnahme der giftspezifischen Immunglobulin G- sowie Immunglobulin $G_4$-Konzentration weiterhin ein Immunschutz besteht, ist derzeit noch nicht genau verstanden. Schwierig gestaltete sich ein Vergleich der Werte für die Flächen der Urticae der Intrakutantestungen, da hierfür die bislang veröffentlichten Auswertungen in der Literatur eine Rarität darstellten. Seither wurden hauptsächlich die Durchmesser der Urticae nach Applikation eins Hymenopterengifts oder Histamin beschrieben, da dies ein gängiges Verfahren ist. Jedoch sind hierbei Ungenauigkeiten zu verzeichnen, da die zum Teil entstehenden pseudopodienartigen Ausläufer, nicht miterfasst oder eventuell zu stark gewichtet werden. Gemäß einer Leitlinie von Przybilla et al. (2011) wird empfohlen die Therapie unter gewissen Umständen solange fortzuführen, bis keine Urtica mehr durch die Testung mit einem Hymenopterengift induziert werden kann. Tatsächlich dokumentierten wir, sowie andere Forschungsgruppen nur für eine Minderheit der Hymenopterengiftallergiker ein negatives Testergebnis, d. h. ein Ausbleiben der Urtica nach appliziertem Hymenopterengift, auch nach jahrelanger Therapie. Demnach bedarf diese Empfehlung eine neuere wissenschaftliche Validation.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass trotz alledem die Etablierung eines Leitfadens, ab wann die spezifische Immuntherapie beendet werden kann, sich auch zukünftig weiterhin schwierig gestalten wird, da hierfür bislang kein valider Parameter existiert.

# 6 Literaturverzeichnis

Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Alkan SS, Wüthrich B, Heusser CH, Blaser K (1997): Induction and differential regulation of bee venom phospholipase A2 specific human IgE and IgG4 antibodies in vitro requires allergen specific and nonspecific activation of T and B cells. J Allergy Clin Immunol 99, 345–353

Akdis CA, Blesken T, Wymann D, Akdis M, Blaser K (1998): Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants. Eur J Immunol 28, 914–925

Annila IT, Karjalainen ES, Annila PA, Kuusisto PA (1996): Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. Ann Allergy Asthma Immunol 77, 423–427

Antonicelli L, Bilò B, Bonifazi F (2002): Epidemiology of hymenoptera allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2, 341–346

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

Arzt L, Bokanovic D, Schrautzer C, Laipold K, Möbs C, Pfützner W, Herzog SA, Vollmann J, Reider N, Bohle B et al. (2018): Immunological differences between insect venom-allergic patients with and without immunotherapy and asymptomatically sensitized subjects. Allergy 73, 1223–1231

Baiardini I, Braido F, Brandi S, Canonica GW (2006): Allergic diseases and their impact on quality of life. Ann Allergy Asthma Immunol 97, 419–429

Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J (1997): Insect venom immunotherapy induces interleukin 10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom allergic subjects. Eur J Immunol 27, 1131–1139

Bilò B, Bonifazi F (2008): Epidemiology of insect venom anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 8, 330–337

Bilò B, Bonifazi F (2009): The natural history and epidemiology of insect venom allergy: Clinical implications. Clin Exp Allergy 39, 1467–1476

Bilò B, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude Elberink JNG, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity (2005): Diagnosis of hymenoptera venom allergy. Allergy 60, 1339–1349

Blaauw PJ, Smithuis LO (1985): The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. J Allergy Clin Immunol 75, 556–562

Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Caruso B, Perbellini O, Colarossi S, Olivieri E, Dama A, Schiappoli M, Senna G et al. (2009): How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? Allergy 64, 1379–1382

Bonadonna P, Zanotti R, Müller U (2010): Mastocytosis and insect venom allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 10, 347–353

Bonifazi F, Jutel M, Bilò B, Birnbaum J, Müller U (2005): Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: Guidelines for clinical practice. Allergy 60, 1459–1470

Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, Oude Elberink JNG (2012): Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. Cochrane Database Syst Rev 10, 1–74

Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J (2008): Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. Allergy 63, 226–232

Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E (2007): Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a world allergy organization (WAO) taskforce: Recommendations for immunotherapy clinical trials. Allergy 62, 317–324

Cichocka-Jarosz E, Stobiecki M, Brzyski P, Rogatko I, Nittner-Marszalska M, Sztefko K, Czarnobilska E, Lis G, Nowak-Węgrzyn A (2017): Simplification of intradermal skin testing in hymenoptera venom allergic children. Ann Allergy Asthma Immunol 118, 326–332

Cichocka-Jarosz E, Nittner-Marszalska M, Mól N, Stobiecki M, Brzyski P, Chruszczewska E, Jedynak-Wąsowicz U, Tomasik T, Czarnobilska E, Lis G (2019): Hymenoptera sting in the head and neck region is not a risk factor for grade IV systemic reactions in patients with venom allergy. Pol Arch Intern Med 129, 160–166

Corallino M, Nico A, Kourtis G, Caiaffa MF, Macchia L (2007): Skin testing technique and precision in stinging insect allergy. J Clin Nurs 16, 1256–1264

de Vries JE, Carballido JM, Sornasse T, Yssel H (1995): Antagonizing the differentiation and functions of human T helper type 2 cells. Curr Opin Immunol 7, 771–778

Descotes J, Choquet-Kastylevsky G (2001): Gell and coombs's classification: Is it still valid? Toxicology 158, 43–49

Dhami S, Zaman H, Varga E-M, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Bilò B, Bokanovic D, Calderon MA et al. (2017): Allergen immunotherapy for insect venom allergy: A systematic review and meta-analysis. Allergy 72, 342–365

Dreborg S (2001): Histamine reactivity of the skin. Allergy 56, 359–364

Elberink JNG, de Monchy JGR, Golden D, Brouwer JLP, Guyatt GH, Dubois AEJ (2002): Development and validation of a health-related quality of life questionnaire in patients with yellow jacket allergy. J Allergy Clin Immunol 109, 162–170

Eržen R, Košnik M, Silar M, Korošec P (2012): Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: A long term sting challenge study. Allergy 67, 822–830

Fehr D, Micaletto S, Moehr T, Schmid-Grendelmeier P (2019): Risk factors for severe systemic sting reactions in wasp (vespula spp.) and honeybee (apis mellifera) venom allergic patients. Clin Transl Allergy 9, 54

Galli SJ, Tsai M (2010): Mast cells in allergy and infection: Versatile effector and regulatory cells in innate and acquired immunity. Eur J Immunol 40, 1843–1851

Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM (2008): The development of allergic inflammation. Nature 454, 445–454

Georgitis JW, Reisman RE (1985): Venom skin tests in insect allergic and insect nonallergic populations. J Allergy Clin Immunol 76, 803–807

Golden D (2010): Long term outcome after venom immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 10, 337–341

Golden D, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM (1981): Dose dependence of hymenoptera venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 67, 370–374

Golden D, Lawrence ID, Hamilton RG, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM (1992): Clinical correlation of the venom specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 90, 386–393

Golden D, Kwiterovich K, Kageysobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM (1996): Discontinuing venom immunotherapy: Outcome after five years. J Allergy Clin Immunol 97, 579–587

Golden D, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM (2004): Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med 351, 668–674

Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, Ruëff F, Nemat K, Maris I, Roumpedaki E et al. (2016): Anaphylaxis in children and adolescents: The european anaphylaxis registry. J Allergy Clin Immunol 137, 1128-1137.e1

Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, Valentine MD (1984): A prospective study of the natural history of large local reactions after hymenoptera stings in children. J Pediatr 104, 664–668

Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, Burow G, Mitev V, Biedermann T (2010): Basal serum tryptase as risk assessment for severe hymenoptera sting reactions in elderly: Serum tryptase and hymenoptera sting reactions in elderly. Allergy 65, 919–923

Hamilton RG, Franklin Adkinson N (2004): In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. J Allergy Clin Immunol 114, 213–225

Hamilton RG, MacGlashan DW, Saini SS (2010): IgE antibody-specific activity in human allergic disease. Immunol Res 47, 273–284

Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, Rowe MS, Sears-Ewald D, Brown EB (1990): Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. J Allergy Clin Immunol 86, 407–411

Hoffman DR, Jacobson RS (1984): Allergens in hymenoptera venom XII: How much protein is in a sting? Ann Allergy 52, 276–278

Hogan AD, Schwartz LB (1997): Markers of mast cell degranulation. Methods 13, 43–52

Kawakami T, Galli SJ (2002): Regulation of mast cell and basophil function and survival by IgE. Nat Rev Immunol 2, 773–786

Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, Astori M, Roggero M, Spertini F, Corradin G (2001): Api m 6: A new bee venom allergen. J Allergy Clin Immunol 107, 914–920

King T, Spangfort MD (2000): Structure and biology of stinging insect venom allergens. Int Arch Allergy Immunol 123, 99–106

King T, Kochoumian L, Joslyn A (1984): Wasp venom proteins: phospholipase A1 and B. Arch Biochem Biophys 230, 1–12

King T, Lu G, Gonzalez M, Qian N, Soldatova L (1996): Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. J Allergy Clin Immunol 98, 588–600

Kleine-Tebbe J, Jakob T (Hrsg.): Molekulare Allergiediagnostik. 1. Auflage; Springer, Berlin 2015

Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M (2007): Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. J Investig Allergol Clin Immunol 17, 65–69

Kulig M, Tacke U, Forster J, Edenharter G, Bergmann R, Lau S, Wahn V, Zepp F, Wahn U (1999): Serum IgE levels during the first 6 years of life. J Pediatr 134, 453–458

Lang R, Hawranek T (2006): Hymenoptera venom immunotherapy and field stings. J Investig Allergol Clin Immunol 16, 224–231

Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56, 698–706

Larché M, Akdis CA, Valenta R (2006): Immunological mechanisms of allergen specific immunotherapy. Nat Rev Immunol 6, 761–771

Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA (1996): Cd28/B7 system of T cell costimulation. Ann Rev Immunol 14, 233–258

Lerch E, Müller U (1998): Long term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-stings in 200 patients. J Allergy Clin Immunol 101, 606–612

Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK (1979): Insect allergy: The state of the art. J Allergy Clin Immunol 64, 5–12

LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G (2018): Anaphylaxis. Chest 153, 528–543

Macchia L, Caiaffa MF, Di Felice G, Pini C, Bariletto G, Strada S, Tursi A (1991): Changes in skin reactivity, specific IgE and IgG levels after one year of immunotherapy in olive pollinosis. Allergy 46, 410–418

Malling HJ (1984): Skin prick testing and the use of histamine references. Allergy 39, 596–601

Mauss V (2008): Bionomie und Abwehrverhalten der in Deutschland vorkommenden allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen (Hymenoptera, Apidae, Vespidae). Hautarzt 59, 184–193

Mauss V (2014): Hinweise zum Stichrisiko für Bienen- und Wespengiftallergiker in verschiedenen Urlaubsregionen. Hautarzt 65, 770–774

Möbs C, Müller J, Rudzio A, Pickert J, Blank S, Jakob T, Spillner E, Pfützner W (2015): Decline of Ves v 5 specific blocking capacity in wasp venom allergic patients after stopping allergen immunotherapy. Allergy 70, 715–719

Müller HL (1966): Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res 3, 331–333

Müller U, Mosbech H (1993): Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. Allergy 48, 37–46

Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spies J, Hoigné R (1979): Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Allergy 34, 369–378

Müller U, Helbling A, Bischof M (1989): Predictive value of venom specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. Allergy 44, 412–418

Müller U, Helbling A, Berchtold E (1992): Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. J Allergy Clin Immunol 89, 529–535

Murphy K, Weaver C: Antigenerkennung durch B-Zell- und T-Zell-Rezeptoren. In: Murphy K, Weaver C (Hrsg.): Janeway Immunologie. Springer, Berlin 2018, 177-220

Niedoszytko M, Bonadonna P, Elberink JNG, Golden D (2014): Epidemiology, diagnosis, and treatment of hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. Immunol Allergy Clin North Am 34, 365–381

Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, Vierucci A (1998): Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. Clin Exp Allergy 28, 834–838

Ober AI, MacLean JA, Hannaway PJ (2003): Life threatening anaphylaxis to venom immunotherapy in a patient taking an angiotensin-converting enzyme inhibitor. J Allergy Clin Immunol 112, 1008–1009

Ott H, Baron J, Merk HF (2006): In-vitro-Testungen in der Allergologie. Hautarzt 57, 502–508

Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA (2011): Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. Clin Exp Allergy 41, 1226–1234

Pereira-Santos MC, Pedro E, Spínola Santos A, Branco Ferreira M, Palma Carlos ML, Palma Carlos AG (2005): Immunoblot studies in allergic patients to hymenoptera venom before and during immunotherapy. Eur Ann Allergy Clin Immunol 37, 273–278

Pereira-Santos MC, Baptista AP, Melo A, Alves RR, Soares RS, Pedro E, Pereira-Barbosa M, Victorino RMM, Sousa AE (2008): Expansion of circulating Foxp3+CD25bright CD4+ T cells during specific venom immunotherapy. Clin Exp Allergy 38, 291–297

Pfaar O, Gerth van Wijk R (2015): Mite-allergic rhinitis: How to evaluate clinical efficacy in allergen specific immunotherapy trials? Curr Treat Options Allergy 2, 1–9

Pfaar O, Anders C, Klimek L (2009): Clinical outcome measures of specific immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 9, 208–213

Pitsios C, Demoly P, Bilò B, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G et al. (2015): Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. Allergy 70, 897–909

Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA (2014): Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: Prognostic marker of severe hymenoptera venom anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 133, 1218–1220

Przybilla B, Ruëff F (2010): Hymenopterengiftallergie. J Dtsch Dermatol Ges 8, 114–130

Przybilla B, Ring J, Grieshammer B (1991): Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. Allergy 46, 570–576

Przybilla B, Müller U, Jarisch R, Ruëff F (2007): Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) (AWMF-Leitlinie 061/018). J Lab Med 31, 214–217

Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Räwer HC, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J et al. (2011): Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). Allergo J 20, 318–339

Pumphrey RS (2000): Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 30, 1144–1150

Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, de Vries JE (1994): Role of interleukin 4 and interleukin 13 in synthesis of IgE and expression of CD23 by human B cells. Allergy 49, 576–586

Reisman RE (1992): Natural history of insect sting allergy: Relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. J Allergy Clin Immunol 90, 335–339

Renz H (1995): The central role of T cells in allergic sensitization and IgE regulation. Exp Dermatol 4, 173–182

Renz H, Biedermann T, Bufe A, Eberlein B, Jappe U, Ollert M, Petersen A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J et al. (2010): Leitlinie: In-vitro-Allergiediagnostik. Allergo J 19, 110–128

Ring J, Messmer K (1977): Incidence and serverity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 309, 466–469

Ruëff F, Przybilla B (2014): Stichprovokation. Hautarzt 65, 796–801

Ruëff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakoski J, Stolz W, Vieluf W (2000): Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. S1-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft. https://www.reanitrain.de/downloads/leitlinien/Notfaelle/internistische%20Notfaelle/zirkulatorische%20Notfaelle/Anaphylaxie/Bienen-%20und%20Wespengiftallergie.pdf; Zugriff am 08.12.2020

Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B (2001): Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. J Allergy Clin Immunol 108, 1027–1032

Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B (2004): Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: A comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. Allergy 59, 589–595

Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B et al. (2009): Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. S2-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. https://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/Leitlinie_Hauttests-bei-Soforttypreaktionen2010.pdf; Zugriff am 09.12.2020

Ruëff F, Przybilla B, Bilò B, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C et al. (2009): Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase - A study of the european academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 124, 1047–1054

Ruëff F, Vos B, Elberink JNG, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, Horny HP, Küchenhoff H, Linhardt A, Mastnik S et al. (2014): Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy. Clin Exp Allergy 44, 736–746

Ruiz Oropeza A, Lassen A, Halken S, Bindslev-Jensen C, Mortz CG (2017): Anaphylaxis in an emergency care setting: A one-year prospective study in children and adults. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 25, 111–120

Sahiner UM, Durham SR (2019): Hymenoptera venom allergy: How does venom immunotherapy prevent anaphylaxis from bee and wasp stings? Front Immunol 10, 1959

Saulite I, Hoetzenecker W, Guenova E, Schmid-Grendelmeier P, Glatz M (2017): Skin test reactivity to hymenoptera venom after venom immunotherapy correlates inversely with the IgG/IgE ratio. Int Arch Allergy Immunol 174, 190–199

Schäfer T (2009): Epidemiologie der Insektengiftallergie. Allergo J 18, 353–358

Schäfer T, Przybilla B (1996): IgE antibodies to hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. Allergy 51, 372–377

Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB (1994): Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. J Allergy Clin Immunol 93, 831–835

Spriggs MK, Armitage RJ, Strockbine L, Clifford KN, Macduff BM, Sato TA, Maliszewski CR, Fanslow WC (1992): Recombinant human CD40 ligand stimulates B cell proliferation and immunoglobulin E secretion. J Exp Med 176, 1543–1550

Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A (2012): Over- and underestimated parameters in severe hymenoptera venom induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. J Allergy Clin Immunol 130, 698-704.e1

Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A (2014): Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. Clin Exp Allergy 44, 747–755

Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A (2014): Risk stratification of systemic allergic reactions during hymenoptera venom immunotherapy buildup phase: Systemic reactions to hymenoptera VIT. J Dtsch Dermatol Ges 12, 244–255

Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A (2019): Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. Allergy 3, 535–545

Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, Wiednig M, Groselj-Strele A, Sturm EM, Aberer W (2007): Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in hymenoptera venom allergy. Allergy 62, 884–889

Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W (2009): Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. Int Arch Allergy Immunol 148, 261–264

Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò B, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Cichocka-Jarosz E, Gawlik R, Jakob T et al. (2018): EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 73, 744–764

Toogood JH (1987): Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. CMAJ 136, 929–933

Trautmann A, Kleine-Tebbe J: Rhinitis. In: Trautmann A, Kleine-Tebbe J (Hrsg.): Allergologie in Klinik und Praxis: Allergene - Diagnostik - Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2013, 46–115

Trautmann A, Kleine-Tebbe J: Bienen-/Wespengiftallergien. In: Trautmann A, Kleine-Tebbe J (Hrsg.): Allergologie in Klinik und Praxis: Allergene – Diagnostik – Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2018, 265–284

Urbanek R, Forster J, Kuhn W, Ziupa J (1985): Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. J Pediatr 107, 367–371

Urbanek R, Kemeny DM, Richards D (1986): Subclass of IgG anti-bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy. Clin Allergy 16, 317–322

Valentine MD (1984): Insect venom allergy: Diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol 73, 299–304

van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers JA, Bartelink AK (1997): Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: Follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. J Allergy Clin Immunol 100, 767–770

Warrington R (2006): Lack of correlation between severity of clinical symptoms, skin test reactivity, and radioallergosorbent test results in venom allergic patients. Allergy Asthma Clin Immunol 2, 62–67

Watanabe AS, Fonseca LAM, Galvão CES, Kalil J, Castro FFM (2010): Specific immunotherapy using hymenoptera venom: systematic review. Sao Paulo Med J 128, 30–37

Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, Hompes S, Koehli A, Mahler V, Nemat K et al. (2014): Triggers and treatment of anaphylaxis: An analysis of 4,000 cases from germany, austria and switzerland. Dtsch Arztebl Int 111, 367–375

Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilò B, Cardona V, Scherer Hofmeier K, Köhli A, Bauer A, Christoff G, Cichocka-Jarosz E et al. (2018): Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from the european anaphylaxis registry. Allergy 73, 1322–1330

# Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Göttingen durch die es mir ermöglicht wurde in einem wissenschaftlichen Rahmen an meiner Doktorarbeit zu arbeiten.

Besonders möchte ich mich für die liebevolle und hilfreiche Betreuung von Dr. med. Silke Matzke bedanken, die mir tatkräftig jederzeit beiseite stand und mich in vielerlei Hinsicht unterstützt hat.

Ebenso geht auch ein besonderer Dank an meinen Doktorvater Prof. univ. Dr. med. Timo Buhl, durch welchen ich kritische Denk- und Handlungsweisen sowie das Agieren in einem wissenschaftlichen Setting kennenlernen durfte. Ich bin dankbar für die zahlreichen Unterhaltungen und das daraus erlangte Wissen, welche ich für meine weitere medizinische Laufbahn als essenziell erachte.