

Aus der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten  
Allgemeine Dermatologie und Venerologie  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. T. Luger -

**Sicherheit einer 2-Tage ultrarush Hyposensibilisierung  
bei Hymenopterenstichallergie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Derya Kaya  
aus Lünen

2008

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. R. Brehler
2. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. Dr. L. Figgener

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2008

Aus der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten  
Allgemeine Dermatologie und Venerologie  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. T. Luger -

Referent: Priv.-Doz. Dr. R. Brehler  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. L. Figgenger

### **Zusammenfassung**

Kaya, Derya

### **Sicherheit einer 2-Tage ultrarush Hyposensibilisierung bei Hymenopterenstichallergie**

Die folgende Arbeit beschreibt das 2-Tage-ultrarush Einleitungsschema, welches sich seit 1998 an der hiesigen Klinik etabliert hat. Sie fasst alle Nebenwirkungen bei der Einleitung zusammen und diskutiert verschiedene Einleitungsschemen. Im Laufe der Zeit wurden diverse Einleitungsprotokolle entwickelt um die Behandlungszeit zu verkürzen, die Nebenwirkungen zu minimieren und um den Schutz für den Patienten zu vergrößern. Dieses Behandlungsschema basiert auf einer Studie von Brehler(2000), bei der 3 verschiedene Einleitungsprotokolle miteinander verglichen wurden.

In dem Zeitraum zwischen Februar 1998 und Mai 2004 wurde insgesamt 851-mal eine SIT sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift bzw. gegen beides durchgeführt, bei insgesamt 818 Patienten. Stärkere lokale Reaktionen an den Injektionsstellen wurden bei nahezu allen Patienten beobachtet, aber nicht in die Auswertung miteinbezogen. In nur 77 Fällen (9%) kam es letztendlich zu unerwünschten Nebenwirkungen. Der Großteil dieser Nebenwirkungen (n=53, 6,2%) waren generalisierte Hautreaktionen, von denen 23 eine intravenöse Medikation erhielten. Bei gerade nur 24 Patienten (2,8%) kam es zu systemischen Reaktionen, von denen nur 5 (0,6%) medikamentös behandelt wurden. Insgesamt erhielten 11 Patienten orale Antihistaminika und 15 entweder nur intravenös verabreicht oder in Kombination mit Steroiden. Bei 2 Patienten mit Atemnot wurde ein Dosieraerosol benutzt. Und in nur einem Fall Adrenalin. Hier war ein starker Blutdruckabfall zu beobachten. Es kam allerdings zu keinen lebensbedrohlichen Zwischenfällen.

Mit dem heutigen Wissensstand kann man behaupten, dass die Wirksamkeit der SIT von der Höhe der Erhaltungsdosis abhängt und nicht von der Anzahl der Injektionen oder der Zeitdauer der Einleitungstherapie. Wird das Behandlungsschema immunologisch betrachtet, besteht auch hier kein Bedenken an der guten Wirksamkeit eines kurzen Einleitungsschemas.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die 2-Tage-ultrarush SIT mit einer kumulativen Dosis von 351,11µg gut vertragen wurde. Sie ist ein sicheres, wirksames, sowie zeit- und kostensparendes Verfahren zur Einleitung der spezifischen Hyposensibilisierung mit Hymenopterengiften. Die Anzahl der Nebenwirkungen ist gering.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2008

**Diese Dissertation widme ich meinen Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>2. Theoretische Grundlagen</b> .....	3
2.1 Die Wespen – und Bienengiftallergie .....	3
2.1.1 Zusammensetzung der Hymenopterengifte .....	16
2.1.1.1 Bienengift-Zusammensetzung und Wirkung einzelner Komponenten .....	16
2.1.1.2 Wespengift-Zusammensetzung und Wirkung einzelner Komponenten ...	18
2.1.2 Klinische Erscheinungsbilder .....	19
2.1.3 Pathogenese .....	21
2.1.4 Mortalität nach Insektenstichen .....	23
2.2 Indikation und Kontraindikation für eine SIT .....	24
2.2.1 Indikation für eine SIT .....	24
2.2.2 Kontraindikation für eine SIT.....	25
2.3 Die spezifische Immuntherapie an der Hautklinik Münster .....	26
<b>3. Material und Methoden</b> .....	28
3.1 Das Patientenkollektiv .....	28
3.2 Diagnostik vor Therapiebeginn .....	31
3.2.1 Patientenanamnese .....	31
3.2.2 Der Intrakutantest .....	33
3.2.3 In-vitro Diagnostik .....	33
3.3 Provokationstest .....	35

3.4 Statistische Auswertungen .....	37
3.4.1 Logistische Regressionanalyse (Methode: vorwärts schrittweise konditional) ..	38
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
4.1 Reaktion nach Insektenstich .....	41
4.2 Ergebnisse der Stichprovokation .....	43
4.3 Reaktionen auf die Einleitung .....	44
4.3.1 Reaktionen auf die erste Einleitung .....	44
4.3.2 Reaktionen auf die zweite Einleitung .....	46
4.3.3 Reaktionen auf die dritte Einleitung .....	48
4.4 Ergebnisse zur logistischen Regressionsanalyse .....	50
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>51</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>65</b>
7.1 Abbildungsverzeichnis .....	65
7.2 Diagrammverzeichnis .....	65
7.3 Tabellenverzeichnis .....	66
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>68</b>

### 1. EINLEITUNG

Die Insektengiftallergie gehört zu den Allergieformen, die fatale Auswirkungen haben können. Vor allem in den Sommermonaten hört man von Todesfällen nach Hymenopterenstichen. Jährlich werden bei 2-19 % der Bevölkerung in Deutschland allergische Reaktion beobachtet (28), bei 0,8-5% (37) oder 0,15-3,3% (22) sogar mit systemischen Komponenten; das Krankheitsbild ist hierbei sehr vielfältig. Verursacht werden diese allergischen Reaktionen hierzulande vor allem durch Wespenstiche (*Vespula vulgaris* und *vespula Germania*), Bienenstiche (*Apis mellifera*) und selten durch Stiche von Hummeln (*Bombus* spp.) und Hornissen (*Vespa crabro*).

Der Begriff der Allergie hat einen langen Entstehungsweg hinter sich. Heutzutage verstehen wir unter diesem Wort eine spezifische Änderung der Immunitätslage im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit. Hierbei ist die Allergie als eine Sonderform der Immunreaktion zu sehen, die für den Organismus keinen erkennbaren Nutzen bringt. Während immunologische Reaktionen gegenüber eingedrungenen Erregern dem Ziel der Infektabwehr und Infektimunität dienen, ist es bei der Allergie die Immunreaktion selbst, die krankmachend wirkt. Allergische Reaktionsvorgänge sind in allen Disziplinen der klinischen Medizin anzutreffen. Im sensibilisierten Organismus beschränkt sich die allergische Reaktivität nicht auf ein einziges Organ oder auf wenige Gewebe, sondern kommt in allen seinen Gewebsformationen zur Ausbildung.

Die Identifikation von Allergenen, die allergische Erkrankungen verursachen, ist wichtig für die Diagnose und Therapie dieser Erkrankungen. Um diese Allergene zu identifizieren, werden Hauttestungen, wie z.B. der Prick-Test und In-Vitro-Methoden angewendet. Sie zeigen gute Übereinstimmungen mit den klinischen Symptomen und den Ergebnissen von Provokationstestungen.

Nach ausführlicher Anamnese, Diagnostik und adäquater Indikationsstellung werden Patienten mit nachgewiesener Hymenopterenstichallergie (d.h., sie zeigen IgE vermittelte allergische Reaktionen), in der Regel einer SIT (spezifischen Immuntherapie) unterzogen. Dieses Hyposensibilisierungsverfahren beruht auf der subkutanen Injektion von Insektengiften in kleinsten aufsteigenden Konzentrationen. In der Bundesrepublik Deutschland, oder sogar weltweit, werden verschiedene Behandlungsschemata praktiziert. Im Laufe der Zeit wurden diverse Einleitungsprotokolle entwickelt, um die Behandlungszeit zu verkürzen, die Nebenwirkungen zu minimieren und um den Schutz für

den Patienten zu vergrößern. Seitdem 1974 zum ersten Mal reines Insektengift benutzt wurde (56), sind viele verschiedene Studien zu Behandlungsschemen veröffentlicht (68, 113, 36, 106, 71, 16, 15) und kritisch begutachtet worden. Das Problem ist allerdings, diese diversen Protokolle miteinander zu vergleichen, da unterschiedliche Klassifikationen zu den Reaktionen bei den Einleitungen existieren. In der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Münster wurde ein Ultra-rush Schema entwickelt und die Nebenwirkungsrate retrospektiv evaluiert. Dieses Behandlungsschema basiert auf einer Studie von Brehler (18), bei der 3 verschiedene Einleitungsprotokolle miteinander verglichen wurden.

Die folgende Arbeit beschreibt nun das 2-Tage-Ultra-rush Einleitungsschema, welches sich seit 1998 an der hiesigen Klinik etabliert hat. Sie fasst alle Nebenwirkungen bei der Einleitung zusammen und diskutiert andere Therapieschemen.

## **2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN**

### **2.1. Die Bienen- und Wespengiftallergie**

Seit 1974 dient die spezifische Immuntherapie (SIT) als wirksame Therapie bei einer Hymenopterenstichallergie, wobei dem Allergiker das allergieverursachende Allergen, sprich, das Bienen- und Wespengift, in ansteigender Konzentration sukzessiv, subkutan injiziert wird. Die Folge der Therapie ist die Entwicklung einer allergenspezifischen Immunität. Das bedeutet, dass der Patient bei erfolgreich abgeschlossener Therapie nicht mehr allergisch auf einen Insektenstich reagieren wird.

Im Folgenden möchte ich auf die medizinhistorische Entwicklung und die Ursprünge dieser Therapie eingehen.

Viele Allergien sind ein Phänomen unserer Zeit, hervorgerufen durch gegenwärtige Produkte wie Haarfärbemittel, Medikamente, Kunststoffe, Kosmetika etc. Das Bienen- gift jedoch kann als eines der ältesten Allergene bezeichnet werden. Denn fossile Bienen, die Vorfahren der heutigen Honigbiene, können bereits für das untere Miozän (vor rund 30 Mill. Jahren) nachgewiesen sind. Die ersten allergischen Reaktionen aufgrund von Bienenstichen sind in der Antike (ca. Mitte des 2. Jhdt. v. Chr.) schon belegt worden (19). Eine überlieferte Zeichnung stellt dar, wie der ägyptische Pharao King Menes of Memphis von der Hornisse gestochen wird (Abb. 1).

Jedoch wird bis heute noch über die genaue Todesursache diskutiert. Die Quellen berichten, dass der Pharao durch ein Tier namens „Kheb“ umgekommen sei, was einerseits als „Hippopotamus“, andererseits aber auch als „Hornisse“ übersetzt werden kann. Ägyptische Historiker glauben dabei eher an eine Todesursache durch ein Hippotamus, wobei ihnen diese Möglichkeit am wahrscheinlichsten vorkommt. Am naheliegensten scheint die Hornissen-Hypothese, was auch die Abbildung 1 nahe legt. Einig sind sich die Historiker darüber jedoch bis heute noch nicht.

**Abbildung 1: Der Tod des Pharaos Menes**

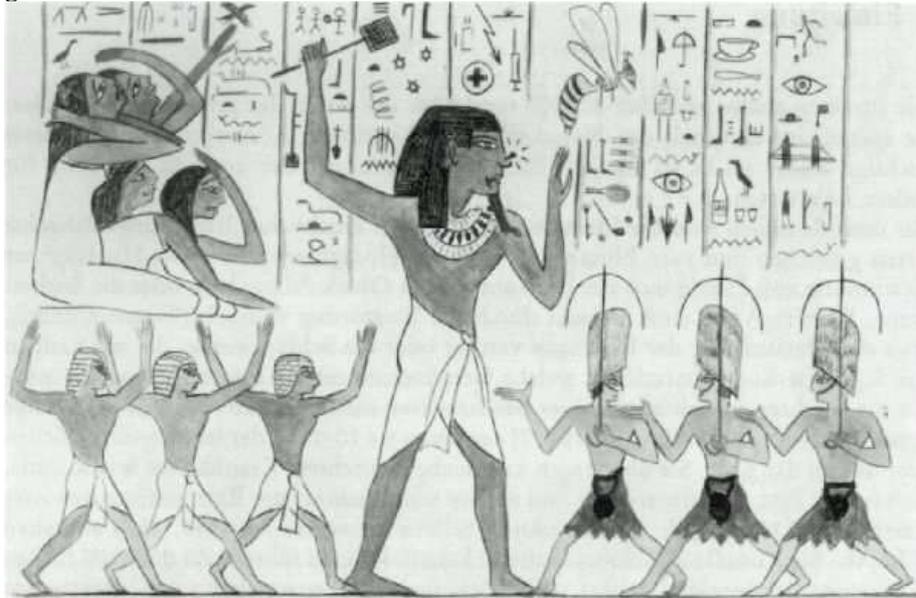


Abbildung aus MÜLLER, Ulrich R.: Insektenstichallergie: Klinik, Diagnostik und Therapie. Stuttgart, New York: Fischer, 1988: Seite 2

Eine sehr interessante Überlieferung handelt von König Pontos Mithridates VI (132-36 v. Chr.), genannt der Eupator. Aus Angst vor seinen Feinden wies er seine Ärzte an, ihm in steigenden Dosen Schlangengift zu geben, um so gegen einen Giftanschlag immun zu werden. Später versuchte er einer Gefangenschaft zu entgehen, indem er Gift nehmen wollte. Das Gift allerdings zeigte keinerlei Wirkung, so dass er sich schließlich in sein Schwert stürzen musste. Überprüft wurde diese Quelle im mittelalterlichen Italien und in der Renaissance (92).

Erst 1887 wurden die Experimente König Mithridates' jedoch von dem amerikanischen Physiologen Sewall (1855-1936) bewiesen, welcher eine Immunität durch kleine, ungefährliche Schlangengiftinjektionen erlangte (97).

Albertoni hatte bereits 1880 gezeigt, dass die toxischen Effekte großer Peptongaben durch vorherige Injektion einer kleineren Menge der Substanz verhindert werden konnte (2).

Den so genannten „Kochschen Grundversuch“ veröffentlichte Koch (1843-1910) im Jahre 1891. In diesem Versuch zeigte sich, dass tuberkulös infizierte Meerschweinchen nach vorheriger abgeklungener Erstinfektion bei wiederholter Impfung von Tuberkel-

bazillen mit einer Rötung bis zu fortschreitender Ulzeration der Impfwunde reagierten, obwohl die erste Tuberkulingabe relativ gut vertragen wurde (53).

Schließlich gelang es Emil von Behring (1854-1917) aus diesen Beobachtungen der Überempfindlichkeit ein schlüssiges Ergebnis abzuleiten. Bei der Deutung seiner Versuche verwies er auch auf Kochs` vorhergegangene Erkenntnisse, um sie dem Phänomen der Überempfindlichkeit zuzuordnen. Er stellte 1893 fest, dass Tiere, die mit Diphtherie oder Tetanustoxin immunisiert wurden, ihre Reaktionsbereitschaft in „*einer unerwarteten, paradoxen Weise*“, wie Behrings Schüler Wladimirroff (111) es nannte, änderten. Die Anfangsgaben vertrugen die Tiere problemlos; bei der Zweitinfektion mit einer niedrigeren Toxingabe reagierten sie allerdings aufs heftigste.

„Paradox“ ist in diesem Zusammenhang ein sehr gut gewählter Ausdruck um diese Erkenntnisse zu beschreiben. Behring selbst sagt in einer seiner Veröffentlichungen: „...*Das allermerkwürdigste aber ist, dass solche Tiere, die unter Einfluss der Giftbehandlung so überempfindlich werden, gleichzeitig ein Serum liefern können, welches in sehr hohem Grade antitoxische Eigenschaften zeigt*“ (8). Die Unverständlichkeit spiegelt sich in der Diskrepanz zwischen dem hohen Antikörperanteil und der Überempfindlichkeit gegen das Diphtherietoxin wider.

1902 gelang es Charles Richet (1850-1935) schließlich, eine medizinisch genaue Aussage zu machen (Abb. 2).

Zusammen mit Paul Portier (1866-1962), seinem Mitarbeiter, sollte er die toxischen Eigenschaften bestimmter Quallengattungen untersuchen. Es gelang ihnen, das toxische Agens der Aktinen zu isolieren. In ihrem dazugehörigen Protokoll schrieben sie folgendes:

„*Der Versuch, der uns die Erscheinung in unstreitbarer Klarheit zeigte, wurde an dem Hunde `Neptun` auf einem Schiff vor den Kapverdischen Inseln gemacht. Er war ein außergewöhnlich kräftiges und gesundes Tier. Er hatte anfangs 0,1 ccm von dem erwähnten Glycerinextrakt bekommen, ohne krank zu werden. 22 Tage später injizierte ich ihm bei bestem Befinden dieselbe Dosis. Einige Sekunden nach Beendigung der Injektion wurde er sehr krank, die Atmung gequält und keuchend. Er konnte sich kaum halten, legte sich auf die Seite, bekam Diarrhöe und blutiges Erbrechen. Die Sensibilität war verschwunden und er starb innerhalb 25 Minuten*“ (86).

**Abbildung 2: Charles R. Richet (1850-1935)**

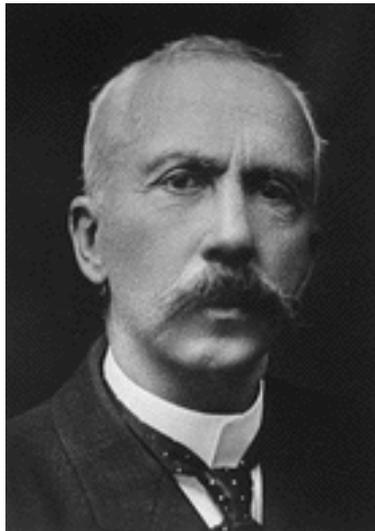


Abbildung aus Wikipedia

Da Richet und Portier ihren eigenen Ergebnissen misstrauten und an eine Verknüpfung unglücklicher Umstände glaubten, musste Portier die Versuche an mehreren Kontrolltieren wiederholen. Die Ergebnisse blieben letztendlich gleich. (77). Richet bildete daraufhin den Begriff der „Anaphylaxie“. Schließlich wurde dann das Wesentliche, die besondere Reaktionsweise der Tiere, die präparative Gabe und die Latenzzeit ganz klar herausgearbeitet (78), woraufhin Richet für diese Erkenntnisse 1913 den Nobelpreis bekam.

Richet sah in der Anaphylaxie einen Schutzmechanismus des Körpers, der die Erhaltung der Artgemeinschaft der Körperzellen bewirke, und so eine Überladung mit körperfremden Eiweißstoffen verhindere (85, 87).

Während der Jahrhundertwende machten auch andere Gelehrte ungewöhnliche Beobachtungen. Versuche, bei denen man mit einer immunisierten Abwehrlage des Organismus rechnete, endeten mit einer überempfindlichen Reaktion. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es allerdings keinen eindeutigen Begriff für diese Reaktion, was zu Verwirrung bei der Verständigung unter den Forschern führte. Der Wiener Pädiater Clemens von Pirquet (1874-1929) (Abb. 3) schuf 1906 mit seiner Veröffentlichung, die den Titel „Allergie“ trug, einen neuen Begriff (75).

**Abbildung 3: Clemens von Pirquet (1874 - 1929)**



Pirquet sagte zu dem Phänomen der Überempfindlichkeit am immunisierten Patienten folgendes: *„Die beiden Ausdrücke (Immunität und Überempfindlichkeit) schreien gegeneinander“*. Er deutete daraufhin, dass die Verbindung zwischen Immunität und Überempfindlichkeit am klarsten bei der Vakzination sei. *„Der vor kurzer Zeit Vor-geimpfte erscheint gegenüber dem Erstimpfling überempfindlich, denn er reagiert viel schneller auf die Infektion, und gleichzeitig ist er geschützt, denn bei ihm erreicht der vakzinale Prozess nur eine geringfügige lokale Ausdehnung, alle Allgemeinerscheinungen bleiben ihm erspart. Immunität und Überempfindlichkeit können aufs Innigste miteinander verbunden sein. Der Immunitätsbegriff ist eben noch von der Zeit übernommen, wo man die Überempfindlichkeit noch nicht kannte“*.

Er stützte sich dabei auf seine klinischen Beobachtungen. Patienten, die ein Serum bekommen hatten, pockengeimpft waren oder an Lues oder Tuberkulose litten, verhielten sich bei einem Zweitkontakt anders als beim Erstkontakt: *„Nach der Injektion eines Antigens erhält der Organismus die Eigenschaft, gegenüber demselben Antigen in veränderter Weise zu reagieren. Diese Veränderung beginnt zu derselben Zeit, in welcher Antikörper erscheinen. Wir schreiben sie also einer antikörperartigen Reaktion des Organismus zu“*.

So kam es, dass er daraufhin einen neuen Oberbegriff für all diese Phänomene schuf: die **Allergie**. (Der Name leitet sich ab von: 1. „allos“ = Veränderung und 2. „ergeia“ = Reaktivität“).

Ferner überlegte Pirquet, warum die Fremdkörper nach Einverleibung zur veränderten Reaktion im Körper führten. Er nannte diese Fremdkörper Allergene, in Anlehnung an die Fremdkörper erzeugenden Antigene. Dazu schreibt er: *„Allergene sind alle Erreger von Infektionskrankheiten, die von Immunität gefolgt sind; zu den Allergenen werden auch die Gifte der Mücken und Bienen zu rechnen sein, soweit hier nach Erscheinung Unter- und Überempfindlichkeit auftreten“*. Man muss Pirquet auch die Aufstellung der Antigen-Antikörper-Lehre als Ursache für die Allergie zugestehen. *„Die Krankheitsercheinungen treten dann ein, wenn die im Organismus gebildeten Antikörper mit den ursächlichen Fremdkörpern in Reaktion treten“*.

Nach Abhandlung der Entstehung der Oberbegriffe möchte ich nun auf die Entstehung der Hyposensibilisierungsverfahren im Allgemeinen, und der Insektengifthyposensibilisierung im Einzelnen eingehen.

Zuerst sollte Edward Jenner (1749-1823) erwähnt werden. 1778 praktizierte er die Einbringung an sich krankmachenden Materials an den Organismus, z. B. durch Kuhpockenlymphe. Dabei beobachtete er einen Schutzeffekt gegen diese und oder ähnliche Erkrankungen (46).

## 2. Theoretische Grundlagen

---

In den folgenden Jahrzehnten häuften sich die Fragen nach den Reaktionskörpern, die Immunität oder Überempfindlichkeit, sprich Anaphylaxie, vermitteln.

1907 forschte der damals 37-jährige Alexandre Besredka (1870-1940) (Abb.4) im Institut Pasteur in Paris an folgender Toxintheorie.

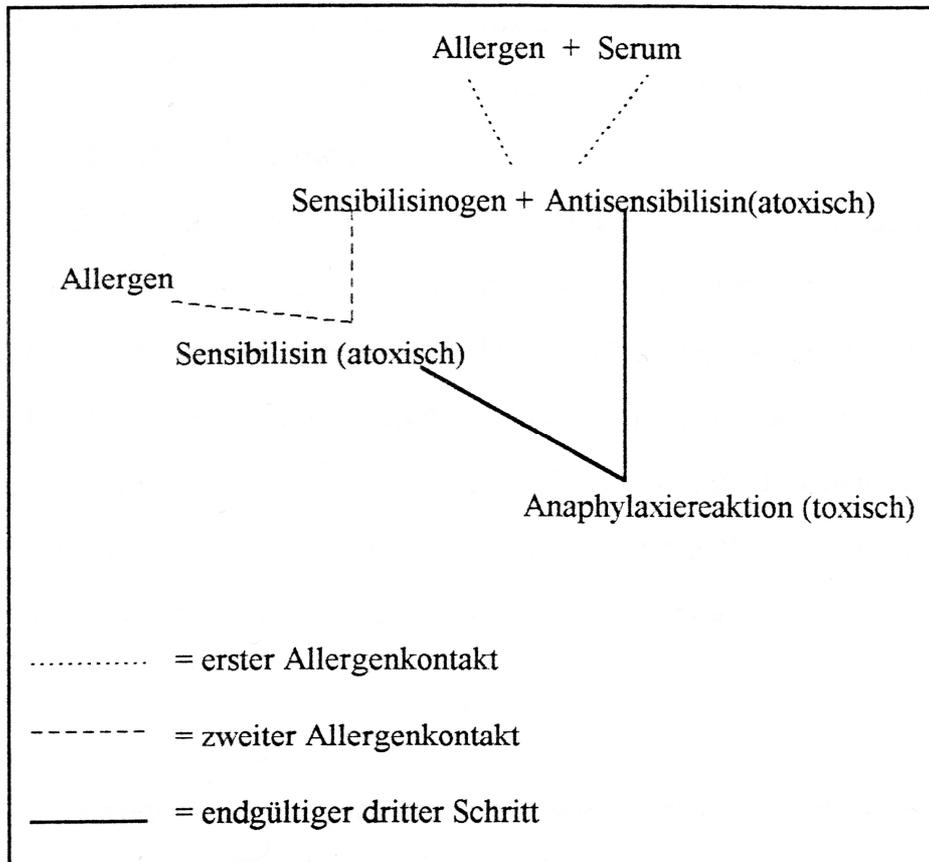
**Abbildung 4: Alexandre Besredka (1870 - 1940) Le professeur Alexandre Besredka (1870-1940), biologiste, directeur de l'Institut Pasteur de Paris. HRL-612150**



Abbildung von Albert Harlingue / Roger-Viollet - Lire les conditions générales d'utilisation des photos

Hierbei führte er einem Serum eine primär toxische Substanz, ein Allergen, zu, das Sensibilisinogen und Antisensibilin freisetzte. Bei einer erneuten Zufuhr des Allergens entstand so Sensibilin. In einem dritten Schritt vereinigte sich das Sensibilin mit dem im Körper befindlichen Antisensibilin an den Gehirnzellen, und es kam zu einer Anaphylaxiereaktion.

Abb. 5: Die Entstehung des anaphylaktischen Schocks nach Besredka (1907)



Besredka prägte in diesem Zusammenhang im Jahre 1907 als erster den Begriff des anaphylaktischen Schocks (14) (Abb. 5). Er versuchte diesen Vorgang so zu beeinflussen, dass ein erneuter Allergenkontakt nicht zu einer Anaphylaxie, sondern zu einer Antianaphylaxie führte. In einem mit Meerschweinchen durchgeführten Test erkannte er, dass die anaphylaktische Reaktion ausblieb, wenn die Bindung zwischen Sensibilin und Antisensibilin nur langsam zustande kam. 1917 verglich er seine Methode der Desensibilisierung ganz anschaulich mit einer chemischen Reaktion: „Schwefelsäure würde durch abrupten Zusatz von Wasser stark erhitzt und sogar zur Explosion gebracht“. Es erfolgte eine Art „Schock“. Bei der langsamen Zufuhr von Wasser dahingegen, kam es zu keinen außergewöhnlichen Erscheinungen, da die Hitze Zeit zum Entweichen habe. Dieses Phänomen entspräche dem Vorgang der Desensibilisierung. Schließlich verfasste er dann im Jahre 1910 seine grundlegende Arbeit zur noch heute üblichen Desensibilisierungsmethode. Er empfahl, die Injektionen mit fraktionierten, niedrigen, allmählich ansteigenden Dosen von Serum, der so genannten „doses subintrantes“.

Kurz vor dem Erscheinen seiner Methode ereignete sich ein Desensibilisierungsversuch mit Todesfolge, bei dem ein an Pferdeasthma leidender Patient nach Gabe weniger Tropfen Pferdeserums zuerst einen anaphyaktischen Schock erlitt und schließlich verstarb (92).

Die Bedeutung von Besredkas Arbeiten liegt unter anderem darin, dass er der erste war, der eine konkrete, klar definierte Methode entwickelte, um das Anaphylaxiephänomen zu beeinflussen, obwohl es neben ihm noch viele andere beobachtet hatten.

Im Jahre 1911 kam es schließlich zu den ersten achtbaren Erfolgen des neu entwickelten Verfahrens. Die Engländer Leonard Noon (1878-1913) und John Freeman (1877-1962) führten die Desensibilisierung mit Heufieberkranken ein. Dabei wurde die aktive Immunisierung mit niedrigst dosierten Pollenaufschwemmungen durchgeführt und die abnehmende Empfindlichkeit durch Haut- und Konjunctivalteste kontrolliert (31, 72). Die Konjunctivalteste führten die beiden Forscher Georgescu Stanculeanu (1874-1917) und L. Nita 1909 erstmalig erfolgreich am Menschen durch (99). Diese erfolgreichen Verfahren verstärkten das Interesse auf die Hyposensibilisierung, denn die Wirksamkeit wurde erstmals am Menschen selber dokumentiert, und nicht wie bisher ausschließlich am Versuchstier.

Als dann Sir Henry Dale (1875-1968) 1920 den Zustand einer Hyposensibilisierung als Immunität und nicht mehr als Unempfindlichkeit des Organismus bezeichnete (25) und Robert Anderson Cooke mit seinen Mitarbeitern 1935 blockierende Antikörper im Blut entdeckte (24), boten diese Erkenntnisse erstmalig Erklärungsmöglichkeiten für das Desensibilisierungsgeschehen.

Versuche zur Desensibilisierung bei Insektengiftallergikern gab es erstmals Ende der zwanziger Jahre. Die ersten Versuche mit Insektengiften und Giftsackpräparaten ergaben eine zu hohe Nebenwirkungsrate. Nachdem bekannt wurde, dass Behandlungen mit Ganzkörperextrakten erfolgreich waren, wurden dies die Verfahren erster Wahl. Den dazugehörigen Bericht dazu veröffentlichten R. L. Benson und H. Semenov 1930 in der Erstausgabe des *Journal of Allergy* (9). Darin referieren sie über einen Patienten, von Beruf Imker, der bei seiner Arbeit an asthmatischen Beschwerden und außerdem an anaphylaktischen Erscheinungen nach Bienenstichen litt. Er wurde mit einem Extrakt aus homogenisierten Bienenkörpern behandelt, mit dem Resultat, dass sich seine

asthmatischen Beschwerden reduzierten. Es folgten weitere unkontrollierte Veröffentlichungen, in denen eine Abnahme der Symptomatik bereits als Erfolge gewertet wurden (65).

Doch auch während dieser Zeit gab es Befürworter der Behandlung mit reinen Insektengiften (58). 1941 führte Prof. Dr. H. Kämmerer an, dass es durchaus möglich sei, eine Desensibilisierung gegen Bienengift mit kleinen aufsteigenden Dosen durchzuführen.

In ihrer Arbeit „Wespengiftallergie und Immunität“ befürworteten Mary Hewitt Loveless und William R. Fackler die Verwendung von Insektengiften (59). Dabei reiche eine Menge von ca. sechs Giftsäcken für einen Schutz über mehrere Monate aus. Außerdem erkannten sie, dass Gifte verschiedener Hymenopterenarten jeweils eine „komplexe antigene Mixtur“ haben, welche eine spezifische Allergie ermöglichen.

Schließlich wies Carl E. Arbesmann zusammen mit seinen Mitarbeitern Anfang der sechziger Jahre eine unterschiedliche antigene Struktur im Gift und in Ganzkörperextrakten nach (1). Sie stellten fest, dass die Allergie sich gegen verschiedene insekteneigene Substanzen richte, und zwar den Eiweißen, welche in den Giften enthalten sind. Außerdem machte Harry S. Bernton einen Vergleich der Hauttestempfindlichkeit zwischen Ganzkörperextrakten und den Giftpräparaten. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Hautreaktionen nach subkutanen Injektionen von Giftextrakten viel kräftiger und unzuverlässiger seien (13).

In den darauf folgenden Jahren wurden dann gehäuft Todesfälle nach Reexposition unter Ganzkörperextraktbehandlung beobachtet. Schließlich beschrieb im Jahre 1973 Philip J. Torsney acht Patienten, die während der sechziger Jahre eine Behandlung erhielten und Jahre später nach erneuter Provokation verstarben (105). Auch Robert E. Reisman (7) sprach seine Skepsis über die Behandlung mit Ganzkörperextrakten aus. Das Problem liege im mangelnden Verständnis der Pathogenese bei Insektenstichen und der fehlenden Möglichkeit, insektengiftspezifische Antikörper zuverlässig zu messen.

Im Jahre 1967 jedoch machte L. Wide (110) eine wichtige Entwicklung, den Radioallergosorbenttest (RAST), mit dem man allergenspezifische IgE-Antikörper im Patientenserum messen kann. Diese In-Vitro Untersuchungsmethode wurde 1967 schließlich von Reisman et al. (82) benutzt, um erstmalig insektenspezifische Antikörper gegen Bienengift und eines ihrer wichtigsten Bestandteile, die Phospholipase A, zu messen.

Hiermit entwickelte man nun letztendlich eine Methode, welches zur Abklärung einer Insektenstichallergie wesentlich beitragen konnte.

Das war nun die Zeit, ab der man nur noch Gifte zur Hyposensibilisierung verwendete. Die These, dass die Allergene, die bei einem Stich entstehen, nicht von den Ganzkörperextrakten stammen, sondern von den Giften, wurde von Lawrence M. Lichtenstein bekräftigt. Patienten, die nach Injektionen von Giftextrakten sensibel reagierten, zeigten gegen Ganzkörperextrakte keine Erscheinungen (56). Zudem ist der Spiegel blockierender IgG-Antikörper nach der Behandlung mit Giften höher als nach der mit Ganzkörperextrakten.

Diese und andere Studien, wie zum Beispiel die von Wilma C. Light et al (57) bekräftigten die These, dass die Behandlung mit Ganzkörperextrakten immunologisch ineffektiv sei. Sie bewirkten keine Erhöhung der IgG-Antikörper und keine signifikante Senkung der IgE-Antikörper.

Schließlich erschienen im Jahre 1979 zwei kontrollierte Studien zur Immuntherapie mit Giftpräparaten. Die Therapie von Patienten mit Gift- und Ganzkörperextrakten führte auch K. J. Hunt (44) durch. Nach sechswöchiger Behandlung fand schließlich eine Reexposition mit einem Insekt statt. Bei 18 reexponierten Patienten unter Giftbehandlung hatten 17 keine und ein Patient (5%) eine verstärkte Reaktion. Von 11 Reexponierten unter Ganzkörperbehandlung hatten 4 keine und 7 (64%) unveränderte/verstärkte Reaktion. Dies zeigte eine deutliche Überlegenheit der Giftbehandlung, welche dann durch die Studie von U. Müller (68) bestätigt werden konnte.

Über die Art der Durchführung der Hyposensibilisierung mit Insektengiften erschien dann eine Vielzahl von Vorschlägen für Behandlungsprotokolle. Gegen Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre manifestierte schließlich die stationäre Einleitung mit einer empfohlenen Erhaltungsdosis von 100 µg des Giftes - was ca. zwei Bienenstichen oder eine Vielzahl von Wespenstichen entspricht – über 3-5 Jahren (43).

*Bei einer Erhaltungsdosis von 50 µg werden nicht mehr als 80% der Patienten vor Allgemeinreaktionen nach Reexposition geschützt, während bei 100 µg mehr als 95% einen ausreichenden Schutz gewährleistet (39). Die am weitesten verbreitete Methode der Durchführung ist die Rush-Behandlung, mit der bereits am 5.-6. Tag die Erhaltungsdosis erreicht wird. Durch das schnelle Erreichen der protektiven Menge treten häufiger Nebenwirkungen auf, weshalb eine stationäre Behandlung unter ärztlicher Kontrolle*

*zwingend notwendig ist. Beim Erreichen der Erhaltungsdosis, wird der Injektionsintervall kontinuierlich auf 4-6 Wochen ausgedehnt. Ab dem zweiten Behandlungsjahr vergrößern sich die Intervalle auf vier bis sechs Wochen (83).*

Als weitere Behandlungsmöglichkeit gibt es die so genannten Cluster SCIT (39). Bei dieser konventionellen Methode werden entweder wöchentlich Injektionen verabreicht oder ein- bis zweimal wöchentlich Sitzungen, bei denen jeweils mehrere Injektionen erfolgen. Hierbei wird die Erhaltungsdosis nach etwa 4 Wochen erreicht, was zu einer besseren Toleranz auf Seiten der Patienten führt und somit zu weniger Nebenwirkungen. Bei der Cluster-Therapie von Malling (60) erhalten die Patienten an jeweils einem Tag der Woche das Insektengift bis zur Erhaltungsdosis, 5 Wochen lang. Hierbei wurden bei weniger als 10% systemische Nebenwirkungen beobachtet (32).

Als eine sichere und überzeugende Verlaufskontrolle über die Wirksamkeit der Hypo-sensibilisierung gilt der Provokationstest, mit dem für die Überempfindlichkeit verantwortlichen Insekt. Es folgen als Beispiel drei Studien, die die Erfolgskontrolle der Behandlung mit Hymenoptereingiften durch Stichprovokation durchführen.

Forck et al. (29) testeten 86 Patienten, von denen 15 mit systemischen Reaktionen reagierten, wobei 82,6% geschützt waren. Kästner et al. (50) setzte 83 Patienten einer Provokation aus, von denen 5 reagierten, wobei 94% geschützt waren. Golden et al. (35) provozierte 56 Patienten, von denen keiner systemische Reaktionen zeigte. Diese überzeugenden Ergebnisse sind als ein weitere Beleg für die gute Effizienz der Insektengiftbehandlung zu sehen. Dieses konnte in späteren Studien belegt werden, welche speziell für Insektengifthyposensibilisierungen Erfolgsquoten von bis 90% ergaben (40, 61, 94, 98, 108).

Letztendlich stellt sich noch die Frage nach der Dauer der Therapie. In der Regel werden die Patienten 3-5 Jahre lang behandelt, wobei die Therapiedauer aber durch den Schweregrad der durchgemachten Reaktion (51) und die Motivation des Patienten beeinflusst wird. Weiterhin müssen vor dem Behandlungsende folgende Kriterien erfüllt werden: Abfall des insektenspezifischen IgE, bei weiterhin erhöhtem spezifischen IgG, Abnahme der Hauttestempfindlichkeit und komplikationslos vertragender Stich durch das verantwortliche Insekt. Diese Faktoren zusammen können ein Indiz für eine erfolgreich verlaufende SIT und zur Beendigung der Therapie sein (27).

In einer kleineren Studie (45) wurde die Beobachtung gemacht, dass eine 3-jährige SIT schon ausreichend Schutz bietet. Bei einer schweren anaphylaktischen Reaktion wird eine Dauer von 5 Jahren empfohlen (51). Golden und Mitarbeiter propagieren eine generelle Behandlungsdauer von 5 Jahren (38). Sie halten es außerdem für sinnvoll, den Immunitätsstatus betreffend des Antikörperspiegels, jährlich zu kontrollieren (34).

### 2.1.1. Zusammensetzung der Hymenopteregifte

In Insektengiften sind verschiedene Substanzen, die allergische Reaktionen verursachen können. Einerson (55) war einer der Forscher, der Hymenopteregifte genauer untersuchte. Besonders das Bienengift ist sehr gut untersucht, da es durch eine Elektrostimulationsmethode am leichtesten in größeren Mengen zu gewinnen ist.

#### 2.1.1.1 Bienengift- Zusammensetzung und Wirkung einzelner Komponenten

Das Bienengift enthält zunächst *niedermolekulare Substanzen*, wie *Histamin* und *Oligopeptide*, größere Peptide wie *Melittin* und *Enzyme*, wie *Phospholipase A*. Histamin ist das wichtigste biogene Amin und wurde schon 1936 nachgewiesen (102). Der Gehalt des Histamins im Bienengift wird auf etwa 1% des Trockengewichts geschätzt.

Von großer toxikologischer Bedeutung sind die Peptide *Melittin*, *Apamin* und das *Mastzell degranulierende Peptid*. Melittin macht 50% des Trockengewichtsanteils aus und ist somit der Hauptbestandteil des Bienengiftes. 1967 wurde erstmalig seine chemische Struktur entschlüsselt (41) und 1971 schließlich auch synthetisiert (93). Apamin ist ein basisches Peptid, welches 2% des Trockengewichts ausmacht. Dessen Struktur wurde ebenfalls 1967 geklärt (41). Ein weiterer wichtiger Bestandteil des Bienengiftes ist das Mastzell Degranulierende Peptid (MCD-Peptid), welches strukturell dem Apamin ähnelt, allerdings stärker basisch ist. Wie der Name schon sagt, hat dieses Peptid eine starke histaminfreisetzende Wirkung auf die Mastzellen, die etwa 10-100-fach ausgeprägter ist, als die des Melittins. Die toxischen Wirkungen der Bienengiftpeptide können Sie der Tabelle 1 entnehmen.

*Enzyme* sind weitere wichtige Bestandteile des Bienengiftes. Zu denen gehören die Phospholipase A<sub>2</sub> und die Hyaluronidase. Beide Substanzen sorgen für eine schnelle Ausbreitung im Gewebe (30). Am Trockengewichtsanteil macht das die Phospholipase A<sub>2</sub> 12-15% aus und besitzt eine ausgeprägte Oberflächenaktivität und zytolytische Eigenschaften. Dahingegen hat die Hyaluronidase 2-3% des Trockengewichtsanteils und besitzt über proteolytische Eigenschaften, die ein Eindringen anderer Giftkomponenten verstärkt.

## 2. Theoretische Grundlagen

---

Die wesentlichen Wirkungen des Bienengiftes gehen auf das Melittin und die Phospholipase zurück. Sie bewirken eine direkte und indirekte Zellschädigung und interferieren mit dem Enzymsystem. Am Injektionsort ist der Effekt am größten, das heißt eine juckende, lokale Schwellung als Antwort, verursacht durch das Melittin und der biogenen Amine. Zusätzlich wird dies noch mit durch Histaminliberatoren der Mastzellen verstärkt. Bei zahlreichen Stichen kann sich der Effekt jedoch auch an entfernten Orten äußern, wie die Niereninsuffizienz.

Wichtig ist noch den Effekt nach intravenöser Applikation von Bienengift zu erwähnen. Hierbei wird nämlich die Hypophysennebennierenachse stimuliert, wodurch Kortikosteroide und Adrenalin freigesetzt wird (47, 54).

Die Menge, die bei einem Stich freigesetzt wird, variiert je nach Insekt. Eine Biene injiziert etwa 50 (42)–150µg (95) Gift pro Stich, obwohl etwa 300µg in einem Sack enthalten sind. Hummeln dagegen injizieren ca. 10-31µg von ihrem Gift.

**Tabelle 1: Toxische Wirkungen der wichtigsten Bienengift-Peptide (Müller, Ulrich R.: Insektenstichallergie: Klinik, Diagnostik und Therapie. - Stuttgart, New York: Fischer, 1988)**

	<b>Melittin</b>	<b>Apamin</b>	<b>MCD-Peptid</b>
<b>Zellen</b>	Membrantoxizität Zytolyse Blockierung membranassoziiertes Enzymsysteme	<i>glatte Muskulatur:</i> Hemmung purinerner Rezeptoren  <i>Neuronen, Muskelzellen, Hepatozyten:</i> Blockierung Ca <sup>++</sup> abhängiger K-Kanäle	<i>Mastzellen:</i> Degranulation durch Rezeptorbindung
<b>Nervensystem</b>	gen. Krämpfe  Myoklonien	gen. Krämpfe  Myoklonien, Hypermotilität	klonische Krämpfe motorische Hyperaktivität
<b>Herz-Kreislauf</b>	Bradykardie Konduktionsstörungen Arrhythmien		
<b>Gastrointestinaltrakt</b>	Vagotonie Hyperperistaltik Diarrhoe	Tonuserhöhung der glatten Muskulatur	

### 2.1.1.2 Wespengift – Zusammensetzung und Wirkung einzelner Komponenten

Die Zusammensetzung des Wespengiftes ist wie oben schon erwähnt weniger gut erforscht, da die Gewinnungsmethode wesentlich aufwendiger ist. Hierbei muss jede Wespe einzeln präpariert werden, um den Giftsack zu gewinnen und zu entleeren. 500g Wespengift werden ein ganzes Jahr lang von 74.000.000 Einzeltieren (=6000 kg) gewonnen (89), um das mal anschaulich zu demonstrieren.

75% des Trockengewichts machen *niedermolekulare Peptide, Aminosäuren* und *biogene Amine* aus und rund 25% die *höhermolekularen Eiweiße*. Wespengift hat im Vergleich zu Bienengift mit 4% einen vierfach höheren Histaminanteil (49). Zudem enthält es Kinine, die zur Kontraktion der glatten Muskulatur, Blutdruckabfall und einer erhöhten Gefäßpermeabilität führen. Weiterhin befindet sich neben der Phospholipase A auch die Phospholipase B. Beide zusammen haben ein Trockengewichtsanteil von 6-14%, im Gegensatz dazu hat Hyaluronidase 1-3%. Einer der bedeutendsten Anteile stellt das Antigen 5 dar, mit 5-10% Trockengewichtsanteil (52). Auch hier sind die biogenen Amine für die lokale Schwellung verantwortlich, während die Wespengifte typischen Kinine für die systemische Toxizität verantwortlich sind.

Wenn man nun einen Gesamtvergleich macht, stellt man fest, dass in Wespengift kein Melittin, Apamin und Oligopeptide vorhanden ist. Wohingegen Bienengift z.B. keine Phospholipase B, Serotonin und Antigen 5 beinhaltet. Phospholipase A ist in beiden Giften enthalten, wobei beide nicht identisch sind.

### 2.1.2. Klinische Erscheinungsbilder

Das Erscheinungsbild, mit dem Insektengiftallergiker auf einen Insektenstich reagieren können, ist bekanntlich sehr vielseitig. Jedermann, der schon einmal von einer Biene oder Wespe gestochen worden ist, hat selbst erfahren müssen, dass ein Nichtallergiker mit Schmerzen und Schwellungen reagiert. Deswegen hat man eine normale Hautreaktion als eine schmerzhafte juckende, lokale Quaddelbildung von ca. 2-8 cm Durchmesser beschrieben. Die schwere Lokalreaktion zeichnet sich durch eine mehr als 10 cm Durchmesser betragende Schwellung um die Einstichstelle aus, welche Minuten bis Stunden nach dem Stich auftritt und mehr als 24 Stunden dauert (6).

Innerhalb der ersten 15 Minuten nach dem Stich treten die meisten Reaktionen auf, wobei man vermuten kann, dass eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Reaktion und der Reaktionszeit besteht, und zwar je kürzer die Reaktionszeit um so intensiver ist die klinische Symptomatik (83).

Vorwiegend folgt eine allergische Sofortreaktion, wohingegen aber auch Reaktionen mit verzögertem Wirkungseintritt, wie z.B. die Serumkrankheit oder Krankheitsbilder von Seiten des Nervensystems, der blutbildenden Organe oder der Nieren seltener auftreten können.

Tabelle 2 gibt eine Auflistung über verschiedene Reaktionsmöglichkeiten auf Hymenopterenstiche.

**Tabelle 2: Einteilung der allergischen Reaktionen auf Hymenopterenstiche (nach H. L. Mueller (63) ergänzt und leicht modifiziert)**

<b><i>Schwere Lokalreaktionen</i></b>	Schwellung an Stichstelle mit Durchmesser > 10 cm, Dauer > 24 h
<b><i>Allgemeinreaktionen:</i></b>	
Grad I	Generalisierte Urticaria, Pruritus, Übelkeit, Angst
Grad II	Beliebige Symptome von I und zwei oder mehr der folgenden: Angioödem (allein schon Grad II), Engegefühl, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe, Schwindel
Grad III	Beliebige Symptome von Grad I und II und 2 oder mehr der folgenden : Atemnot, Giemen, Stridor (jedes allein schon Grad III)

	Dysphagie, Dysarthrie, Heiserkeit Schwäche, Benommenheit, Todesangst
Grad IV	beliebige Symptome von Grad I-III und zwei oder mehr der folgenden: Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Inkontinenz (Urin, Stuhl), Zyanose
<b><i>Ungewöhnliche Reaktionen</i></b>	
Serumkrankheitssyndrom, Generalisierte Vaskulitis	Fieber, Gelenkschmerzen, Schwellungen, Lymphadenopathie, Exanthem, vaskulitische Purpura
Nierenaffektionen	Glomeronephritis, nephrotisches Syndrom
Nervenaffektionen	Periphere Nephritis, Polyradikulitis, epileptiforme Krämpfe, reversible und irreversible zentralnervöse Ausfallerscheinungen
Blutaffektionen	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, disseminierte intravaskuläre Gerinnung
Herzaffektionen	Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen

Die Beschwerden sind meistens durch eine Haut-, gastrointestinale-, respiratorische- und kardiovaskuläre Symptomatik geprägt.

Die Urtikaria ist das häufigste Erscheinungsbild der Haut bei Hymenopterenstichallergie. Sie ist meistens von starkem Juckreiz begleitet, tritt vorwiegend am ganzen Körper innerhalb von 30 Minuten auf und bildet sich innerhalb weniger Stunden zurück. Häufig tritt das Quinckeödem als Begleiterscheinung auf, welches auf einer subkutanen Schwellung beruht, die sich entfernt von der Einstichstelle entwickelt und oft im Kopfbereich lokalisiert ist. Tritt es im Bereich der Mundhöhle oder des Larynx auf, kann es die Atemwege verlegen und somit fatale Folgen haben.

Ein beträchtlicher Teil der Patienten mit allergischen Allgemeinreaktionen klagt auch über gastrointestinale Beschwerden. Am häufigsten werden Übelkeit, aber auch Erbrechen, Abdominalkrämpfe und Durchfälle geschildert. Infolge eines anaphylaktischen Schocks können durch Kontraktionen der glatten Muskulatur Spasmen im Magendarmtrakt, Unterleibskrämpfe bei Frauen oder Inkontinenz auftreten.

Infolge eines Stiches klagen die Patienten aber auch häufig über Atemnot aufgrund einer Bronchialobstruktion. Verständlicherweise kann aber auch ein Larynxödem zur

Atemnot führen, welches sich als Kratzen im Hals, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und einer kloßigen Sprache ankündigen kann. Die Ursache kann aber auch in einer angstbedingten Hyperventilation liegen. Reicht eine medikamentöse Behandlung zur Beseitigung dieser Symptome nicht aus, so muss man in schweren Fällen intubieren oder tracheotomieren. Laut Barnard (4) sind Atemwegsveränderungen die häufigste Ursache für Todesfälle nach Hymenopterenstichen.

Die kardiovaskuläre Symptomatik kann durch leichten Schwindel oder Herzklopfen bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Blutdruckabfall und Bewusstseinsverlust gekennzeichnet sein. Durch Interaktion zwischen zellfixiertem IgE und dem Allergen kann es zur Freisetzung von Mediatorsubstanzen kommen, die eine ganze Reaktionskette in Gang setzen, welche über Flüssigkeitssequestration, Erbrechen, Durchfall, Bronchospasmus, Bronchialkonstruktion, Kontraktilitätsabnahme und Rhythmusstörungen zum Schock führen kann. Nach Barnard sind diese Veränderungen aber nur für einen kleinen Teil der Todesfälle nach Insektenstichen verantwortlich.

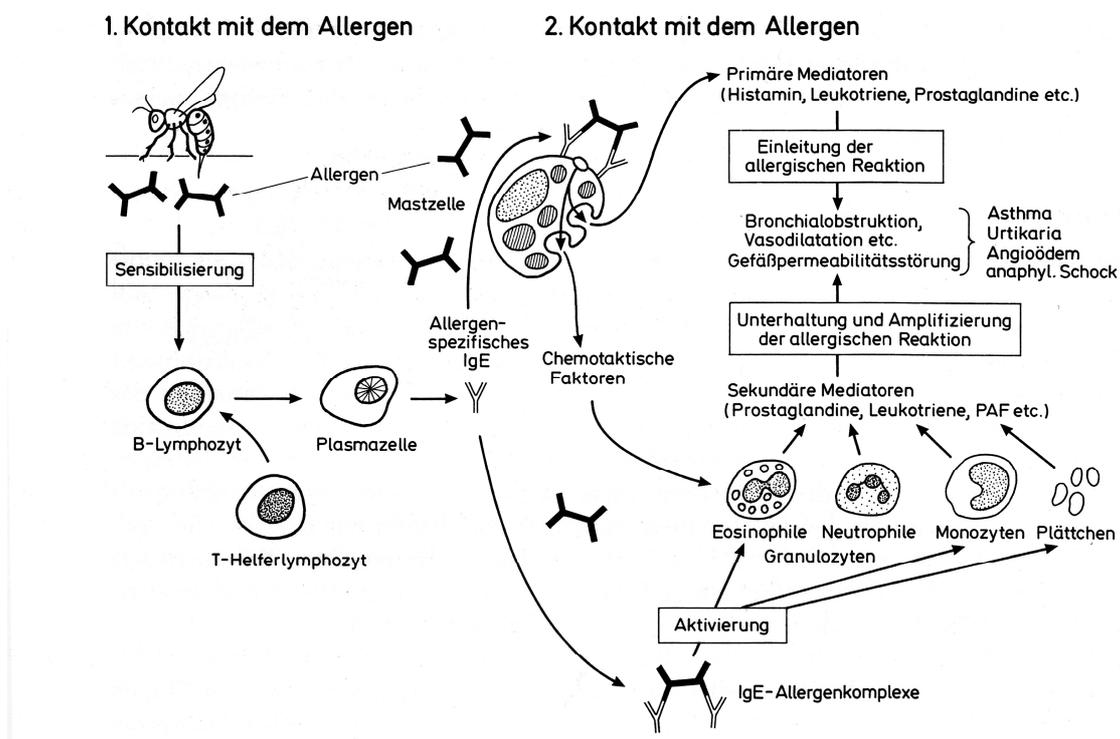
### **2.1.3 Pathogenese**

Bei der Hymenopterenstichallergie handelt es sich prinzipiell um eine allergische Reaktion vom Soforttyp oder Typ 1 nach Coombs und Gell, mit Beteiligung von allergenspezifischen IgE-Antikörper. Allergene sind Antigene, die diesen Typ 1 Reaktion hervorrufen.

Beim ersten Allergenkontakt kommt es zu einer Sensibilisierung, wobei B-Lymphozyten zu IgE produzierenden Plasmazellen differenzieren. Die IgE-Antikörper binden sich mit ihren Fc-Ende an Membranen von Mastzellen und basophilen Leukozyten. Ein erneuter Allergenkontakt mit diesem membrangebundenen IgE führt über eine Brückenbildung von zwei benachbarten IgE Molekülen zu Membranveränderungen. Über eine Reihe membrangebundener und intrazellulärer Prozesse kommt es neben einer Degranulation zur aktiven Sekretion von Mediatorsubstanzen. Die wichtigsten sind Histamin, Metaboliten der Arachidonsäure wie die Leukotriene und Prostaglandine, sowie chemotaktische Faktoren. Sie verursachen eine Vasodilatation und Erhöhung

der Gefäßpermeabilität (Folge: Urtikaria, Angioödem, anaphylaktischer Schock) und Kontraktion der glatten Muskulatur (Folge: Asthma, gastrointestinale Symptome). Die chemotaktischen Faktoren locken Entzündungszellen an den Ort des allergischen Geschehens, die anschließend durch freie IgE Allergenkomplexe zur Sezernierung von sekundären Mediatoren aktiviert werden. Hierdurch wird die allergische Reaktion unterhalten.

Abbildung 6: Pathogenese der allergischen Reaktion vom Soforttyp



Neben dem IgE vermittelten Reaktionstyp gibt es auch Hinweise, die auf die Beteiligung einer zellulären Immunantwort bei der Genese allergischer Reaktionen auf Insektenstiche deuten. So wurden bei Patienten mit schweren Lokalreaktionen häufig positive Lymphozytentransformationsteste und Spätreaktionen im Hauttest gefunden (21), was auf eine Immunreaktion vom Typ IV nach Coombs und Gell weist. Hierbei handelt es sich um Reaktionen durch sensibilisierte Lymphozyten.

Das klinische Erscheinungsbild nach einem Insektenstich kann nicht immer auf immunologische Mechanismen zurückgeführt werden. Bei multiplen Stichen können in selte-

nen Fällen auf Grund toxischer Einflüsse Hämolyse, Nerven-, Nieren- und Leberschäden auftreten (65).

Auch anaphylaktoide Reaktionen (nicht Antikörper vermittelte Reaktionen) sind bekannt.

### **2.1.4 Mortalität nach Insektenstichen**

Die Folgen eines allergischen Geschehens nach Hymenopterenstichen können im schlimmsten Fall bis zum Tode führen. Barnard (5) berichtet in seiner Studie über 400, Nall (70) über 677 Todesfälle. Beide schreiben über fatale Ausgänge nach einem einzigen, 2-50 oder mehr als 50 Stichen. Am häufigsten treten Todesfälle nach einem oder einer begrenzten Anzahl von Stichen auf. Bei multiplen Stichen verstirbt man vornehmlich an den Folgen einer Intoxikation, während sonst ein vorwiegend allergischer Vorgang die Ursache ist.

Im Kindesalter ist das Risiko gestochen zu werden am größten. Allerdings verlaufen die Reaktionen zu 60 % milder (23). Die meisten Todesfälle erfolgen jedoch im höheren Lebensalter. Nach Barnard werden die fatalen Ausgänge im höheren Lebensalter durch allergiefremde Krankheiten wie Arteriosklerose, koronare Herzkrankheiten, chronische Bronchitis oder ein Emphysem begünstigt. Entscheidend für die Konsequenzen eines Stiches ist auch dessen Lokalisation. Ein großer Teil der Stiche in die Mundhöhle kann zum Larynxödem mit folgendem Erstickungstod führen. Hierbei sei erwähnt, dass es auch im Sinne einer allergischen Lokalreaktion zur Verlegung der oberen Atemwege kommen kann. Barnard berichtet u.a. auch von systemischen Reaktionen bis zu tödlichen Fällen, die noch drei Tage nach dem Insektenstich auftraten.

Laut Angaben der EAACI ist die Inzidenz der Mortalität relativ niedrig; sie liegt etwa zwischen 0,03 und 0,48% pro 1 Mio. Einwohner (69, 62, 20, 48, 5, 3). Jedoch wird in Wirklichkeit die eigentliche Zahl unterschätzt. In einer Studie (96) wiesen die Autoren spezifisches IgE im Serum von 23% der Verstorbenen nach, die einen unerwarteten und plötzlichen Tod in dem Zeitraum zwischen Ende Mai und Anfang November erlitten.

### **2.2 Indikation und Kontraindikation für eine SIT**

#### **2.2.1 Indikation für eine SIT**

Vor Behandlungsbeginn muss festgestellt werden, inwieweit eine gerechtfertigte Indikation für eine SIT vorliegt. Die Entscheidung für eine Therapie ist für jeden Patienten individuell zu treffen. Hierbei können die Richtlinien der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (64) und vor allem die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) dienen.

Zunächst sollte eine bestehende Hymenopterenallergie anhand von Hauttestungen und In-Vitro-Untersuchungen gesichert werden; positive Testergebnisse belegen die Sensibilisierung.

Anamnestisch gesehen sollte es bei einem Insektenstich zu einer Reaktion mit mindestens Grad II nach der Müllerklassifikation gekommen sein, also systemisch anaphylaktische Reaktionen, wie Angioödem, Erbrechen, Schwindel oder Inkontinenz. Eine Ausnahme bildet die Urtikaria. Sie kann als alleinige Indikation aus dem Grad I dienen (siehe hierzu Kapitel 2.1.1).

Wichtig sind auch individuelle Gesichtspunkte, wobei man auch bei weniger heftigen Reaktionen zu einer spezifischen Immuntherapie rät. Zum einen ist das die hohe berufliche und freizeitliche Exposition mit Hymenopteren, wie zum Beispiel bei Imkern und deren Angehörigen, Dachdeckern, Gärtnern oder Angestellten einer Bäckerei.

Ältere Menschen haben im Vergleich zu jüngeren Menschen ein statistisch erhöhtes Risiko, bei einem erneuten Stich eine schwere Reaktion zu entwickeln, daher wird die Indikation zur SIT bei dieser Patientengruppe großzügiger gestellt. Genauso wie bei Menschen mit anderen Allgemeinerkrankungen, wie zum Beispiel Mastozytose, HANE oder behandlungspflichtige Hypertonie (74, 76).

Auch Frauen im gebärfähigen Alter können oder sollten sogar vor Beginn einer Schwangerschaft behandelt werden (Risiko des Ungeborenen bei Anaphylaxie der Mutter).

Die EAACI zählt auch psychologische Faktoren dazu; d.h. Patienten, deren Lebensqualität durch Angst zu stark beeinflusst wird.

### **2.2.2 Kontraindikation für eine SIT**

Bezüglich der oben genannten Indikationsstellung einer adäquaten SIT von Insektengiftallergikern, gibt es ergänzend auch Kontraindikationen, die zu beachten sind.

Bei Schwangerschaft sollte keine Neueinleitung durchgeführt werden; eine bestehende und gut tolerierte SIT muss nicht abgebrochen werden.

Vorhandene Malignome, mit verkürzter Lebenserwartung, sowie Autoimmunerkrankungen der Leber, Nieren, Nerven und Schilddrüsen sowie Rheuma sind für eine spezifische Immuntherapie kontraindiziert.

Ebenfalls sollten schwere Infektionen, wie chronische Hepatitis, Lungenerkrankungen wie Emphyseme und Bronchiektasen, Patienten mit Einstellung auf Beta-Blockern und ACE-Hemmern nicht hyposensibilisiert werden.

Wobei die European Allergy and Clinical Immunology bei Patienten die Beta-Blocker einnehmen dazu rät, diese während der Dosissteigerungsphase nur unter sorgfältiger Beobachtung, d. h. Monitoring, Pulskontrolle und EKG, zu behandeln.

Patienten mit unzureichender Compliance erwiesen sich auch für ungeeignet für eine SIT.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass jeder Patient mit all seinen Vorgeschichten und Allgemeinerkrankungen individuell zu betrachten ist.

### **2.3 Die spezifische Immuntherapie an der Hautklinik Münster**

Seit etwa 20 Jahren wurden schon viele Behandlungsschemata an der Hautklinik Münster durchgeführt und evaluiert. Seit 1995 hat sich die 2-Tage-ultrarush SIT nach Brehler bewährt.

Die Therapie fängt nach ausführlicher Anamnese, Diagnostik und Indikationsstellung mit einem 2,5-tägigen stationären Aufenthalt an. Hierbei werden 7 Injektionen mit einer aufsteigenden Dosis von 151,11 µg Insektengift am ersten Tag und 2 von jeweils 100 µg am zweiten Tag verabreicht. Die Injektionen erfolgen subkutan am ersten Tag in 30 bis 60 Minuten-Abständen und am darauf folgendem in 1 bis 2-Stunden-Abständen, und zwar in Oberarm und Oberschenkel. Wichtig ist, um Komplikationen zu vermeiden, dass die Patienten nach jeder Injektion mindestens eine halbe Stunde unter medizinischer Aufsicht bleiben und körperliche Anstrengung vermeiden. Die Einstichstellen werden mit einer 70%-igen Ethanol-Lösung gekühlt. Am dritten Tag werden sie dann schließlich entlassen.

Die ambulante Therapie sieht dann wie folgt aus:

Die erreichte Dosis von 100 µg wird an den Tagen 7, 14, 28, 42, 63, 84 und dann jeweils in 4 bis 6 Wochen Abständen verabreicht, welches auch von einem niedergelassenen Allergologen durchgeführt werden kann. Wichtig ist auch hier wiederum, dass die Patienten nach jeder Injektion etwa eine halbe Stunde unter medizinischer Aufsicht bleiben.

Alle Patienten, die in der stationären Einleitungsphase eine systemische Reaktion zeigten, wurden zurückgestuft. Das bedeutet, man geht von der zuletzt vertragenen Dosis zwei Stufen zurück und injiziert als nächstes dann diese Dosis. So kommt auch eine neue Dosierung von 0,6 µl zustande. Am nächsten Tag wird dann mit der Dosissteigerung fortgefahren. Dies hat die Konsequenz, dass sich der Aufenthalt verlängert, damit die Erhaltungsdosis von 100 µg erreicht werden kann.

In Fällen bei denen auch bei der zweiten oder dritten Rückstufung erneut keine Dosissteigerung erzielt werden kann, werden die Patienten entlassen und die Therapie wird zunächst ambulant mit der zuletzt vertragenen Dosis durchgeführt. Das bedeutet, dass

## 2. Theoretische Grundlagen

---

die Patienten die zuletzt vertragene Dosis in 1-Wochen Abständen über einen Zeitraum von 4 bis 12 Wochen erhalten. Dann wird eine erneute stationäre Steigerung angestrebt.

**Tabelle 3: Ultra-rush Behandlungsprotokoll**

<b>Tag</b>	<b>Insektengiftdosis (<math>\mu\text{g}</math>)</b>	<b>Injektionsstelle</b>
1 30-60 min Abstände	0,01	rechter Arm
	0,1	linker Arm
	1	rechter Arm
	10	linker Arm
	20	rechter Arm
	40	rechter Oberschenkel
	80	linker Oberschenkel
2 1-2 h Abstände	100	linker Arm
	100	rechter Arm
Kumulative Dosis	351,11	

### 3. MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Das Patientenkollektiv

In dem Zeitraum zwischen Februar 1998 und Mai 2004 wurde insgesamt 851-mal eine spezifische Immuntherapie (SIT) sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift bzw. gegen beides durchgeführt, bei insgesamt 818 Patienten. Davon waren 392 (47,93%) Frauen und 426 (52,07%) Männer, im Alter von 3,7-79,8 Jahren (Median 42,6 Jahre).

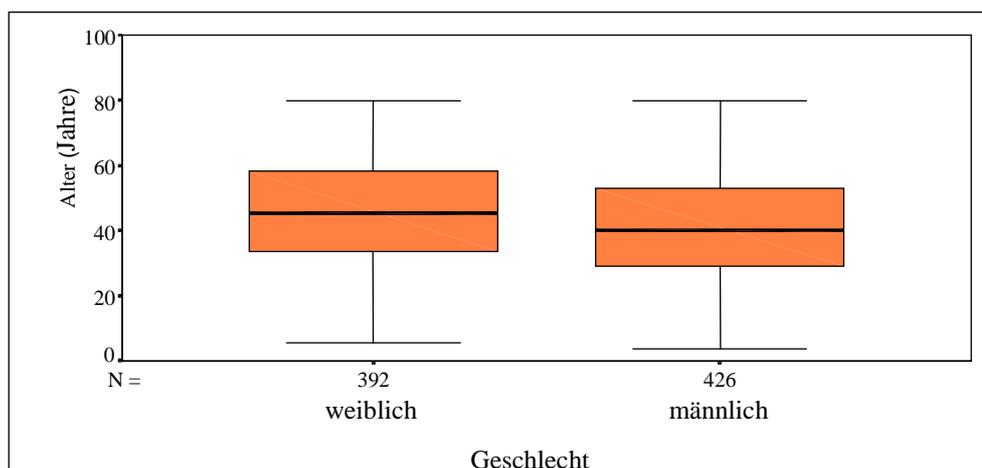
Die genaue Altersverteilung können Sie folgenden Tabellen und Diagrammen entnehmen:

**Tabelle 4: Altersverteilung (Jahr) des Patientenkollektivs bezogen auf das Geschlecht**

Geschlecht	N	Alter-Mittelwert	Standardabweichung	Alter-Minimum	Alter-Maximum	Median
weiblich	392	44,42906	16,56777	5,528	79,841	45,28816
männlich	426	40,14051	17,63715	3,669	79,838	40,16427
insgesamt	818	42,16636	17,26372	3,669	79,841	42,65845

Bei der statistischen Untersuchung ergab sich ein signifikanter Unterschied bei der Altersverteilung der Frauen und Männer. Die Frauen waren im Durchschnitt älter als die Männer.

**Diagramm 1: Altersverteilung bei Frauen und Männern**



### 3. Material und Methode

Die Unterteilung nach Erwachsenen und Kindern ergab folgendes Ergebnis: Die Anzahl der männlichen Kinder war signifikant ( $p=0,002$ ) größer, als bei den Erwachsenen. Siehe hierzu auch Tabelle 5.

**Tabelle 5: Geschlechtsverteilung nach Altersklassen**

Geschlecht	Altersklassen			
		< 18 J.	>18 J.	gesamt
weiblich	Anzahl	34	358	392
	% nach Gesamtsumme	8,7	91,3	47,9
männlich	Anzahl	67	359	426
	% nach Gesamtsumme	15,7	84,3	52,1
gesamt	Anzahl	101	717	818
	% nach Gesamtsumme	12,3	87,7	100,0

Die Einleitung der Patienten gegen Wespengift war deutlich höher, als gegen Bienengift; Wespe 707 (83,1%), Biene 144 (16,9%). Bei dem Durchschnittsalter ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied ( $p=,369$ ) zwischen den Gruppen Biene und Wespe.

**Tabelle 6: Durchschnittsalter bei der Gruppe Insekt (Alter in Jahren)**

Insekt	N	Alter-Mittelwert	Standardabweichung	Alter-Minimum	Alter-Maximum	Median
Biene	144	40,98861	17,69714	4,906	76,044	42,28200
Wespe	707	42,40624	17,17698	3,669	79,841	42,82272
insgesamt	851	42,16636	17,26372	3,669	79,841	42,65845

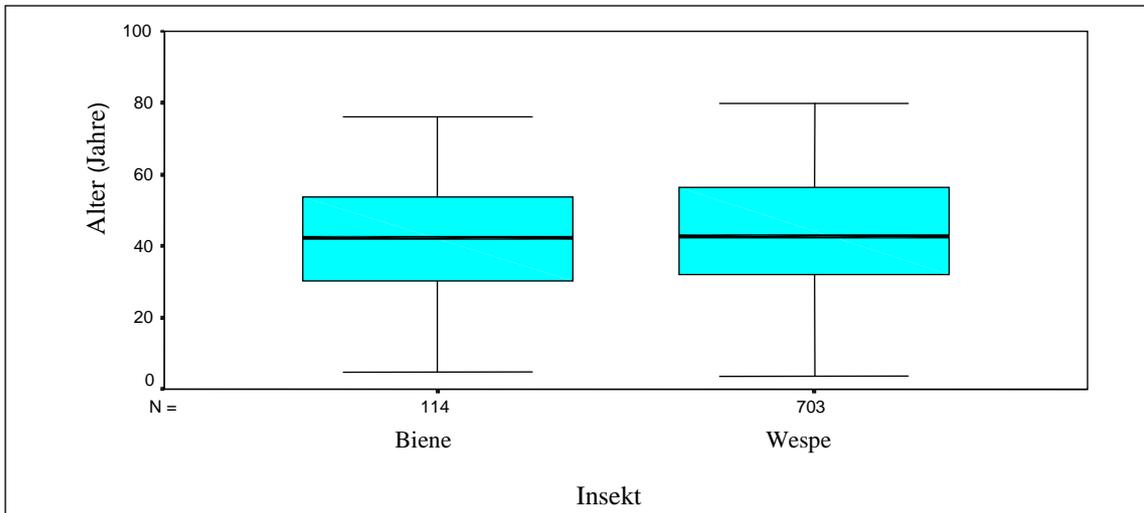
**Tabelle 7: Altersklassenverteilung bei der Gruppe Insekt**

Insekt		Altersklassen		
		bis < 18 J.	≥18 J.	Gesamt
Biene	Anzahl	19	96	114
	% nach Gesamtsumme	16,5	83,5	14,1
Wespe	Anzahl	83	620	703
	% nach Gesamtsumme	11,8	88,2	85,1
gesamt	Anzahl	102	716	818
	% nach Gesamtsumme	12,5	87,5	100,0%

### 3. Material und Methode

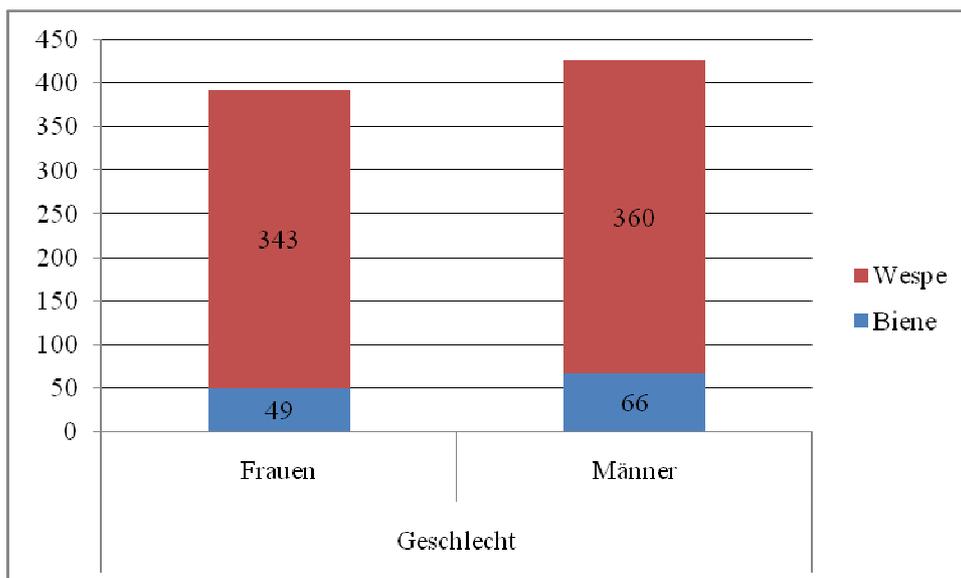
Bei der statistischen Auswertung ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=,471$ ) zwischen den Altersklassen und dem Insekt. Siehe hierzu auch folgendes Boxplot.

**Diagramm 2: Altersverteilung bei der Gruppe Insekt**



Abschließend sehen wir noch als Gesamtüberblick die Verteilung der Patienten bezogen auf Geschlecht und Insekt.

**Diagramm 3: Geschlechtsverteilung bezogen auf das Insekt**



## 3.2. Diagnostik vor Therapiebeginn

### 3.2.1 Die Patientenanamnese

Alle Patienten wurden nach einem standardisierten Fragebogen befragt. Sie sollten, sofern sie sich erinnern konnten, Datum, Insekt des Indexstiches und Dauer bis zur Reaktion angeben.

**Abbildung 7: Anamnesebogen (siehe nächste Seite)**

Die Reaktion wurde schließlich wie folgt klassifiziert:

**Tabelle 8: Klassifikation der Reaktion bei Insektenstich**

<b>0</b>	Lokale Hautreaktionen
<b>1</b>	Generalisierte Hautreaktionen: Urtikaria, Hautrötungen, Kribbeln
<b>2</b>	Jegliche Symptome von Grad I und oder folgende subjektive systemische Reaktionen: Angst, Übelkeit, Benommenheit, Schwindel, Bauchschmerzen, Atemnot, Dysphagie, Enge im Hals/Thorax, Herzklopfen, Kopfschmerzen
<b>3</b>	Jegliche Symptome von Grad I und II und oder objektive systemische Reaktionen: Erbrechen, Durchfall, Inkontinenz, Kreislaufstörungen, Blutdruckabfall, Zyanose
<b>4</b>	Bewusstlosigkeit, Kollaps

Außerdem war nach der Notfallbehandlung und den Notfallmedikamenten gefragt.

Abbildung 7: Anamnesebogen

**Insektengiftallergie**

Patient

Arzt:  
Datum:

Reaktion	lokal	systemisch	Situation
bei früheren Stichen			
beim Indexstichen			
bei späteren Stichen			

	früher	Indexstich	später
Datum			
Biene			
Wespe			
Hornisse			
Hummel			
unbekannt			

Lokalisation	früher	Indexstich	später
Gesicht			
Kopf			
Zunge / Rachen			
Hals			
Rumpf			
Arm			
Hand			
Bein			
Fuß			

Reaktion		früher	Indexstich	Intervall
lokal	< 10 cm			
	> 10 cm			
Allgemeinreaktion	Hautrötung, Juckreiz			
	Kribbeln			
	Hände/Füße			
	Urtikaria			
	Unwohlsein			
	Herzklopfen			
	Angst			
	Quinckeödem			
	Enge im Thorax			
	Übelkeit			
	Bauchschmerzen			
	Durchfall			
	Erbrechen			
	Schwindel			
	Atemnot			
	Benommenheit			
	Todesangst			
	Schwächegefühl			
	Heiserkeit			
	Dysphagie			
Bewusstlosigkeit				
Kollaps				
RR Abfall				
Zyanose				
Inkontinenz				
Andere				

**Behandlung**  
 Keine   
 Eigene Medikamente   
 Arzt   
 Krankenhaus   
 Minuten nach dem Stich \_\_\_\_\_

↑ Reaktion bis Behandlung? **Ja**  **nein**  **?**

**Behandlung oral**  
 Antihistaminika     
 Cortison     
 Andere

**Behandlung i.v.**  
 Antihistaminika     
 Cortison     
 Adrenalin     
 Andere

**Atopie**  
 Selbst     
 Familie

**Eigenanamnese**  
 Rheumatische Erkrankungen     
 Schilddrüsenerkrankungen     
 Tumorerkrankung     
 Herzerkrankung     
 Asthma     
 Schwangerschaft

**zum Zeitpunkt des Stiches**  
 ACE Hemmer

**Medikamente derzeit**  
 ACE Hemmer     
 β-Blocker     
 β-Blocker AT     
 Andere: \_\_\_\_\_

**Mastozytose**

vorhanden Rp  
 Antihistaminikum    
 Kortikosteroid    
 Adrenalin

#### 3.2.2 Der Intrakutantest

Als Standardtest bei Hymenopterenstichallergie gilt dieser Intrakutantest (44). Der Intrakutantest wird mit lyophilisierten und gereinigten Insektengiften durchgeführt.

Er erfolgt als Titrationstest durch eine Verdünnungsreihe. Die ersten Tests werden mit einer Konzentration von 0,0001 µg/ml durchgeführt. Falls innerhalb von 15 Minuten keine Quaddelbildung zu erkennen ist, wird die Konzentration in Zehnerpotenzen bis zu einer Grenzkonzentration von 1µg/ml gesteigert.

Ziel der Titration ist es, die Konzentration zu ermitteln, bei der zum ersten Mal eine deutliche Quaddelbildung feststellbar ist.

Der Intrakutantest dient also zum einen dazu, den Sensibilisierungsgrad zu bestimmen. Zum anderen kann man feststellen, auf welches Insektengift der Patient tatsächlich allergisch reagiert.

#### 3.2.3. In-vitro Diagnostik

Die Bestimmung des Serum-IgE von allergenspezifischen IgE-Antikörpern gehört zu den etablierten Methoden in der allergologischen Diagnostik. Zu den häufig verwendeten In-vitro Bestimmungen von Gesamt-Serum-IgE und allergenspezifischen IgE-Antikörpern gehören Fluoreszenz-Enzymimmunoassays. Früher war der Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) die Standardtechnik für die Bestimmung von allergenspezifischen IgE.

Es hat sich allerdings die CAP-FEIA Methode bewährt, wobei man zum einen auf radioaktiv markierte Substanzen verzichten kann, und zum anderen kann ein größerer Konzentrationsbereich bestimmt werden. Früher reichte die Klasseneinteilung von 0 bis 4, heute sind so bis zu 6 Klasseneinteilungen möglich.

Im Praktischen sieht die **CAP-FEIA** Methode folgendermaßen aus:

Das interessierende Allergen, kovalent gebunden an das ImmunoCAP (Cellulosematrix), reagiert mit dem spezifischen IgE in den Serum-Proben der Patienten. Nachdem die unspezifischen IgE abgewaschen werden, werden enzymmarkierte Antikörper gegen IgE hinzugefügt, um einen Komplex zu bilden. Nach der Inkubation wird ungebundenes Enzym-IgG-Anti-IgE abgewaschen, und der gebundene Komplex wird dann mit einer Entwickleragenz inkubiert. Nach Beendigung der Reaktion wird die Fluoreszenz im Fluoro-Count 96 gemessen. Je höher der Fluoreszenz-Wert, umso mehr spezifisches IgE ist in der Probe vorhanden. Um das Testergebnis auszuwerten, wird die Fluoreszenz der Patientenproben direkt mit der FU der parallel gemessenen Referenz-Sera verglichen.

Zur Bestimmung des Gesamt-IgE werden dann Eich-Substanzen nach dem WHO-IgE-Standard verwendet, und die Werte werden in kU/l ausgedrückt. Beim Pharmacia CAP-FEIA-System werden diese Standards auch zur Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper verwendet, und die Werte werden in kUa/l ausgedrückt, wobei das A für Allergen-spezifische Antikörper steht. Werte von 0,35 kU/l und darüber bedeuten ein progressives Ansteigen der relativen Konzentration von Allergen-spezifischen IgE-Antikörpern. Werte von < 0,35kU/l liegen unterhalb der Detektionsgrenze der Messmethode.

**Tabelle 9: Klassen-Identifikation bei der CAP-FEIA Methode**

<b>kU/L</b>	<b>CAP-Klasse</b>
< 0,35	0
0,35 – 0,70	1
0,70 – 3,50	2
3,50 – 17,50	3
17,50 – 50,00	4
50,00 – 100,00	5
>100,00	6

#### **3.3 Provokationstest**

Zur Überprüfung des Therapieverlaufes/-erfolges werden die Patienten an der hiesigen Klinik einer Stichprovokation etwa ein Jahr nach Behandlungsbeginn unterzogen.

Es existieren Studien (17, 33, 83, 107) die eine Provokation zur Indikationsstellung zur SIT propagieren.

Bei der Stichprovokation wird das Insekt auf den Unterarm der Testperson gesetzt und durch mechanische Reizung zum Stich veranlasst. Die Reaktion wird beobachtet und dokumentiert (Abb. 9). Der Patient wird während der ganzen Testung streng überwacht.

**Abbildung 8: Dokumentationsblatt der Stichprovokation (siehe nächste Seite)**



#### 3.4 Statistische Auswertung - Hypothesenaufstellung und Auswertungsverfahren

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um die Vergleiche zwischen quantitativen, qualitativen (kategorial-skalierten) sowie diskreten oder klassifizierten Merkmalen (Häufigkeiten und deren Verteilung) untereinander aus der gleichen „Stichprobe“.

Für sämtliche Vergleiche wurde die Nullhypothese ( $H_0$ ) geprüft. Sie lautet: Der Anteil einer bestimmten Merkmalsausprägung (Beobachtung) ist in der Grundgesamtheit gleich. Demgegenüber lautet die Alternativhypothese ( $H_1$ ): Der genannte Merkmalsanteil ist in den Grundgesamtheit nicht gleich.

Zur Entscheidung über Beibehaltung oder Ablehnung der  $H_0$ , z. B. der Homogenität (Gleichheit) „k“-binomial-verteilter Grundgesamtheiten bzw. Stichproben, dient der  $\chi^2$ -Test nach Pearson (61). Hierfür werden jeweils „n“-unabhängige Stichproben (Merkmale) mit sich gegenseitig ausschließenden Alternativen, die die Merkmalsvariation erschöpfen, vorausgesetzt. Als Prüfgröße/Prüfzahl dient der empirische  $\chi^2$ -Wert. Ist er größer als der Erwartungswert bei einer festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit (sie wird üblicherweise mit einem kleinen „p“ bezeichnet) und zugehörigen Freiheitsgraden (df: degrees of freedom), dann muss die  $H_0$  zugunsten der  $H_1$  verworfen werden.

Bei der Anwendung des t-Tests oder der „Pearson’schen Korrelationsanalyse“ wird darauf hingewiesen, dass neben quantitativen Daten die Normalverteilung in der Grundgesamtheit vorausgesetzt wird. Für alle Vergleiche wurde auch eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% vereinbart ( $p < 0,05$ ). Ein t-Wert bzw. r-Wert wird als signifikant betrachtet, wenn die empirische Wahrscheinlichkeit kleiner als die festgelegte ist, d. h. sie liegt im Bereich  $p \leq 0,05$ . Trifft dies zu, dann können die Unterschiede bzw. die Zusammenhänge zwischen den verglichenen Merkmalen nicht als Zufallsprodukte angesehen werden; sie entstammen folglich unterschiedlichen Grundgesamtheiten.

Für ordinalskalierte Daten (z.B. Schulnoten; eine Rangordnung von Beobachtungswerten wie Qualitätsstufen u. Ä.) bzw. bei Daten, für die eine Gleichverteilung zugrunde gelegt wird, benutzt man besser die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman. Weitere

Möglichkeiten zur Anwendung der Spearmanschen Korrelationsanalyse sind, wenn die Daten nicht normalverteilt bzw. nicht linear sind, oder wenn nominal-skalierte oder kategoriale Daten mit Wertzuweisungen gleicher Abstände vorliegen. Demzufolge ist die Korrelationsanalyse nach Spearman ein nicht parametrisches bzw. parameterfreies Verfahren. Der (Rang-)Korrelationskoeffizient wird hier mit „ $r_s$ “ oder „ $Rho$ “ bezeichnet. Algebraisch ist  $r_s$  nichts anders als die Produkt-Moment Korrelation nach Pearson ( $r_{xy}$ ) zwischen zwei Rangreihen (26).

Zur Überprüfung der Verteilungsform wurden für die einzelnen Merkmale notwendige Kenngrößen wie Mittelwert, Median, Standardabweichungen, Häufigkeiten, Korrelationskoeffizienten u. ä. berechnet. Gegebenenfalls wurden die Merkmalsausprägungen (Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte, Mediane etc.) auch grafisch dargestellt, um einen schnellen visuellen Eindruck der Merkmalseigenschaften zu ermöglichen. Als geeignete Diagramme kommen i. d. R. solche wie Boxplot in Frage.

Da die einzelnen Merkmale unterschiedlicher Art sind (z. B. quantitativer oder qualitativer Natur), wurden jeweils adäquate statistische Verfahren für die Auswertung herangezogen. In entsprechenden Übersichtstabellen und/oder Abbildungen wurden die Ergebnisse beschrieben und gegebenenfalls erläutert (Kapitel 4).

#### **3.4.1 Logistische Regression (Methode: vorwärts schrittweise konditional)**

Die vorwärtsgerichteten Methoden beginnen mit einem Modell, das nur eine Konstante, aber keine Kovariante enthält. Im 1. Schritt wird für jede Kovariante mit dem Score-Test geprüft, ob sie einen signifikanten Einfluss ausübt. Dazu wird der  $\chi^2$ -Wert und der zugehörige p-Wert ausgegeben. Die Kovariante mit dem kleinsten p-Wert wird in die Modelgleichung aufgenommen, falls der p-Wert kleiner ist als der vorgegebene Grenzwert (i.d.R.  $p = 0,05$ ). Gibt es keine Kovariante mit  $p < 0,05$ , endet die Analyse. Andernfalls wird im folgenden Schritt die Verbesserung, die die ausgewählte Variable bringt, mit Hilfe des MLR-Tests (Step) noch einmal beschrieben; ferner werden zum aktuellen Modell die Klassifikationstabelle ausgegeben und die Eigenschaften der „Variables in the Equation“ gekennzeichnet. Am Ende des Schritts wird geprüft, welche der übrigen Kovarianten eine zusätzliche signifikante Verbesserung bringt. Die Variable

mit dem nun kleinsten p-Wert, falls kleiner als 0,05, geht als zweite Variable in die Modellgleichung ein. Hierzu wird der Likelihood-Ratio-Test eingesetzt oder der Wald-Test (beide Tests berechnen einen  $\chi^2$ -Wert).

Alle Auswertungen erfolgten auf einem Personalcomputer mittels des Programmpakets Statistical Package for the Social Science (SPSS: Version 13.0).

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 Reaktionen nach Indexstich

Alle Patienten mussten in der Anamnese Angaben zu ihrem letzten Insektenstich machen, welche sie dazu veranlasste sich behandeln zu lassen.

Die Einteilungen der Reaktionsstärken wurden schon in dem Teil „Materialien und Methoden“ beschrieben. Bei der Auswertung ergab sich, dass der größte Teil der Patienten, das heißt zu 43,5% mit dem Grad 2 reagierten. Diese sind in der Regel generalisierte Hautreaktionen und subjektive systemische Beschwerden wie Angst, Übelkeit, Schwindel und/oder Herzklopfen. 22,9% (Grad 3) reagierten mit generalisierten Hautreaktionen, subjektiven und/oder objektiven systemischen Beschwerden, wie zum Beispiel Erbrechen, Zyanose und Kreislaufstörungen. Bewusstlosigkeit (Grad 4) gaben 18,3% der Betroffenen an. Die Reaktionsstärke 0 bedeutet lokale Hautreaktion; hier also nur in 12 (1,4%) der Fälle. 118 (13,9%) Patienten reagierten nur mit generalisierten Hautreaktionen (Grad 1), wie Urtikaria und Hautrötungen

**Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Reaktionsstärke nach Indexstich**

Reaktionsstärke	Häufigkeit	Prozent
0	12	1,4
1	118	13,9
2	370	43,5
3	195	22,9
4	156	18,3
<b>gesamt</b>	851	100,0

Ganze 95,3% des gesamten Patientenkollektives ließen sich aufgrund des Insektenstiches als Notfall behandeln.

**Tabelle 11: Notfallbehandlung nach Indexstich**

	Häufigkeit	Prozent
<b>Ja</b>	811	95,3
<b>Nein</b>	40	4,7
<b>gesamt</b>	851	100,0

## 4. Ergebnisse

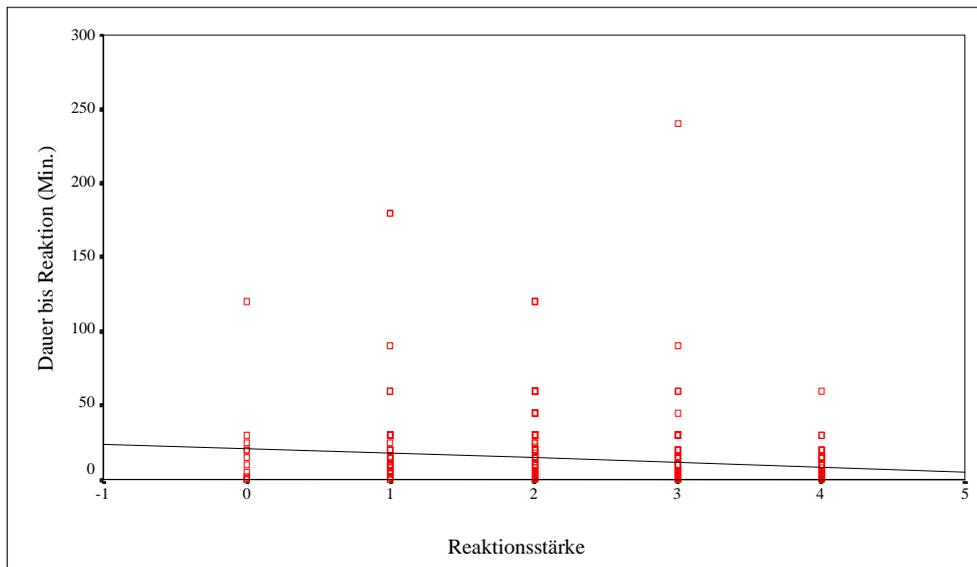
---

Interessant war es nun zu sehen, ob ein Zusammenhang besteht, zwischen der Reaktionsstärke und der vergangenen Zeit bis zu jener Reaktion. Tatsächlich stellte sich eine negative Korrelation zwischen beiden Variablen heraus. Im Klartext heißt das: je kürzer die Dauer bis zur Reaktion, desto höher die Reaktionsstärke. Siehe hierzu folgende statistische Auswertungen:

**Tabelle 12: Zusammenhang der Reaktionsstärke mit der Dauer bis zur Reaktion**

Reaktionsstärke	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
<b>0</b>	12	20,67	32,97	0	120	12,50
<b>1</b>	118	18,03	29,33	0	180	10,00
<b>2</b>	370	14,26	15,24	0	120	10,00
<b>3</b>	195	11,83	19,93	0	240	5,00
<b>4</b>	156	7,83	6,93	0	60	5,00
<b>insgesamt</b>	851	13,14	18,52	0	240	10,00

**Diagramm 4: Streudiagramm – Korrelation zwischen Reaktionsstärke und Dauer bis zur Reaktion (Min.) nach Insektenstich**



#### 4. Ergebnisse

---

Es besteht eine negative Korrelation zwischen Dauer und Reaktionsstärke, wie obige Abbildung zeigt. Der entsprechende Korrelationskoeffizient beträgt  $-0,172$ , mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  (vgl. folgende Korrelationstabelle 14).

**Tabelle 14: Korrelation zwischen Dauer und Reaktionsstärke**

		Dauer bis Reaktion (Min.)
Reaktionsstärke	Korrelation nach Pearson	<b>-,172</b>
	Signifikanz (2-seitig)	<b>,000</b>
	N	851

## 4.2 Ergebnisse der Stichprovokation

Bei einer Gesamtzahl von 851 SITs unterzogen sich 100 (11,8%) Patienten - davon 60 weiblich und 40 männlich - einer Stichprovokation.

Die Ergebnisse waren hierbei zufrieden stellend:

Ganze 69 der provozierten Patienten wiesen nur lokale Hautreaktionen von <10mm und 28 von >10mm auf. In zwei Fällen kam es zur Urtikaria; diese wurden mit oralen Antihistamika behandelt. Lediglich ein Patient klagte über Atembeklemmung und Hypertonie. Ihm wurde intravenös Cortison und Antihistaminika verabreicht.

**Tabelle 15: Reaktion auf die Stichprovokation**

<b>Reaktion</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
lokale Reaktion < 10mm	69	69,0
lokale Reaktion > 10mm	28	28,0
generalisierte Hautreaktion	2	2,0
systemische Reaktion	1	1,0
<b>gesamt</b>	100	100,0

### 4.3 Reaktionen auf die Einleitungen

#### 4.3.1 Reaktionen auf die erste Einleitung

Bei insgesamt 851 Insektengift SIT kam es in 77 Fällen zu Nebenwirkungen verschiedenen Ausmaßes. Davon waren 22 (15,3%) von 144 Bienengift SIT und 55 (7,7%) von 707 Wespengift SIT.

Bei den Bienengift SITs zeigten sich bei 16 (11,1%) Patienten generalisierte Hautreaktionen, von denen 8 medikamentös behandelt wurden. Zu systemischen Reaktionen kam es in 6 Fällen; hierbei erhielten nur 2 Patienten Medikamente.

Im Vergleich hierzu waren die Nebenwirkungen bei den Wespengift SIT verhältnismäßig geringer. 55 der insgesamt 707 Wespengifteinleitungen zeigten Reaktionen auf die SIT. In 37 Fällen (5,2%) kam es zu generalisierten Hautreaktionen und 15 wurden davon medikamentös behandelt. Bei 18 (2,5%) systemischen Reaktionen erhielten nur 3 (0,4%) Patienten Medikamente.

**Tabelle 16: Nebenwirkungen der Insektengift SIT bei 851 Einleitungen**

Reaktion 1	Biene		Wespe		gesamt	
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
<b>generalisierte Hautreaktion</b>	16	11,1	37	5,2	53	6,2
generalisierte Hautreaktion, i.v. Medikation	8	5,6	15	2,1	23	2,7
<b>systemische Reaktion</b>	6	4,2	18	2,5	24	2,8
systemische Reaktion, i.v. Medikation	2	1,4	3	0,4	5	0,6
<b>gesamt</b>	22	15,3	55	7,7	77	9,0

Wenn man sich nun die Medikamentenvergabe genauer betrachtet, kommt man zu folgenden Ergebnissen:

26 Nebenwirkungen waren so mild, dass man keine Medikamente verabreichen musste. 11 Patienten erhielten orale Antihistaminika und 15 entweder nur intravenös verab-

reichte Antihistaminika oder in 11 Fällen in Kombination mit Steroiden. Bei 2 Patienten mit Atemnot kam ein Dosieraerosol (Sultanol) zum Einsatz.

Lediglich eine Reaktion war schwerwiegender, so dass hier Adrenalin gegeben werden musste. Diese Patientin (Alter 58) klagte nach der achten Injektion über Magenbeschwerden und einem thorakalen Engegefühl, worauf ihr 30 Tropfen Gastrosil und ein Hub Nitrospray verabreicht wurde. Nach ca. 25 Minuten war ein deutlicher Blutdruck- und Pulsabfall zu messen (RR: 146/86 -> 109/61; Puls: 88 -> 69) und die Patientin klagte zudem noch über Müdigkeit. Daraufhin erhielt sie dann 0,1 ml Suprarenin, wodurch sich die Symptome deutlich besserten.

Die Großzahl der Reaktionen trat erst bei einer höheren Injektionsdosis auf, d.h. ab 80 µl.

**Tabelle 17: Auftreten der Nebenwirkung bei bestimmter Injektionsdosis**

Injektionsdosis (µl)	Biene		Wespe	
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
<b>10</b>	1	4,5	5	9,1
<b>20</b>	3	13,6	3	5,4
<b>40</b>	3	13,6	1	1,8
<b>80</b>	12	54,5	20	36,4
<b>100</b>	3	13,6	22	40,0
<b>100, 2. Injekt.</b>	0	0	4	7,3
<b>gesamt</b>	22	100,0	55	100,0

### 4.3.2 Reaktionen auf die zweite Einleitung

Alle 77 Patienten, die bei der Einleitung eine stärkere Reaktion zeigten, wurden zurückgestuft und erneut eingeleitet. Nur 33,8 % dieser Menge wiesen erneut Auffälligkeiten auf, von denen 18 generalisierte Hautreaktionen waren. 4 Patienten klagten über systemische Beschwerden, wie Atemnot, Husten, Konjunctivitis, Schwindel und Übelkeit.

Wenn man sich nun das Ergebnis im Bezug auf die Gruppe Insekt betrachtet, sieht man, dass es bei den Bienengiftallergikern in 14 (9,7%) Fällen zu Reaktionen kam und in der Gruppe Wespe in 12 (1,7%) Fällen. Bei 8 (5,5%) Patienten traten generalisierte Hautreaktionen auf, von denen nur 2 eine intravenöse Behandlung erhielten. 6 (4,2%) Patienten klagten über systemische Beschwerden und 3 erhielten Antihistaminika, intravenös verabreicht.

10 (1,4%) der Patienten, die gegen Wespengift hyposensibilisiert wurden, zeigten generalisierte Hautreaktionen, von denen 2 medikamentös behandelt wurden. Von den 8 Patienten, die systemische Reaktionen hatten erhielten 4 intravenös verabreichte Antihistaminika.

**Tabelle 18: Nebenwirkungen der Insektengift SIT in der zweiten Einleitungsphase**

Reaktion 2	Biene		Wespe		gesamt	
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
<b>generalisierte Hautreaktion</b>	8	5,5	10	1,4	18	2,1
generalisierte Hautreaktion, i.v. Medikation	2	1,4	2	0,2	4	0,5
<b>systemische Reaktion</b>	6	4,2	2	0,2	8	0,9
systemische Reaktion, i.v. Medikation	3	2,1	1	0,1	4	0,5
<b>gesamt</b>	14	9,7	12	1,7	26	3,6

## 4. Ergebnisse

---

Die Medikamentenvergabe im genaueren sah folgendermaßen aus:

9 erhielten orale Antihistaminika. Intravenöse wurde in 6 Fällen verabreicht und in einem Fall in Kombination mit einem Steroid. Bei 2 Patienten mit Atemnot wurden Dosisaerosole verabreicht. Kein Fall war so schwerwiegend, dass Adrenalin verabreicht werden musste.

Auch in der zweiten Einleitungsphase traten die meisten Reaktionen bei einer Injektionsdosis von 80 und 100µl auf.

**Tabelle 19: Injektionsdosis bei Auftreten einer Nebenwirkung in der 2. Einleitungsphase**

Injektionsdosis (µl)	Biene		Wespe	
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
<b>10</b>	2	14,3	1	8,3
<b>20</b>	2	14,3	2	16,6
<b>40</b>	3	21,4	0	0
<b>60</b>	1	7,1	1	8,3
<b>80</b>	3	21,4	4	33,3
<b>100</b>	3	21,4	4	33,3
<b>100, 2. Injekt.</b>	0	0	0	0
<b>gesamt</b>	14	100,0	12	100,0

### 4.3.3. Reaktionen auf die dritte Einleitung

Von den Patienten, die bei der zweiten Einleitung erneut eine Reaktion zeigten, wurden schließlich 5 neu eingeleitet. Diese zeigten – zum größten Teil bei einer Injektionsdosis von 80 µl – Reaktionen wie Urtikaria und Atemnot. Behandelt wurden sie, je nach Lage, entweder nur mit Antihistaminika oder zusätzlich mit Corticoiden.

Hier nun eine ausführlichere Beschreibung der 5 Patienten:

- Patient 1: männlich, Alter 29, Insekt: Biene
  - Indexstich: subjektive systemische Reaktion
  - Spezifisches IgE gegen Bienengift: 100 kU/l
  - Gesamt-IgE: 287 kU/l
  - Intrakutantest mit Bienengift: positive Reaktion bei 0,00µg/ml
  - Reaktion 1: Urtikaria, bei 20µl
  - Reaktion 2: Asthma, Angioödem 20µl
  - Reaktion 3: Atemnot
  - 6 Steigerungen nötig, zuletzt vertragene Dosis lag bei 40µl, Patient brach die Behandlung mehrere Male ab, wollte vom Hausarzt weiterbehandelt werden
- Patient 2: weiblich, Alter 57, Insekt: Wespe
  - Indexstich: Bewusstlosigkeit nach 10 min
  - Spezifisches IgE gegen Wespengift: 6,86 kU/l
  - Gesamt-IgE: 53,2 kU/l
  - Intrakutantest mit Wespengift: positive Reaktion bei 0,1 µg/ml
  - Reaktion 1: Kribbeln an Händen und Füßen, Atembeklemmung bei 20 µl
  - Reaktion 2: Kribbeln bei 80µl
  - Reaktion 3: Kribbeln bei 80µl

5 Steigerungen bis zur Erhaltungsdosis von 100 $\mu$ g  
insg.16 Injektionen

- Patient 3: männlich, Alter 38, Insekt: Biene  
Spezifisches IgE gegen Bienengift : 0,44 kU/l  
Gesamt-IgE: 32,4 kU/l  
Intrakutantest gegen Bienengift: positive Reaktion bei 0,1 $\mu$ g/ml  
Tryptase 7,42  $\mu$ g/l  
Reaktion 1: Atembeklemmung, Rhinokonjunktivitis bei 20 $\mu$ l  
Reaktion 2: Konjunktivitis, Hustenreiz bei 80 $\mu$ l  
Reaktion 3: Rhinokonjunktivitis, Husten bei 20 $\mu$ l  
Insg. 20 Injektionen, 6 Steigerungen
- Patient 4: weiblich, Alter: 52, Insekt: Biene  
Indexstich: objektive systemische Reaktion  
Spezifisches IgE gegen Bienengift: 8,9 kU/l  
Gesamt-IgE: 27,6 kU/l  
Intrakutantest gegen Bienengift: positive Reaktion bei 0,01 $\mu$ g/ml  
Reaktion 1: Urtikaria bei 20 $\mu$ l,  
Reaktion 2: Urtikaria bei 40 $\mu$ l  
Reaktion 3: Urticaria, Atembeklemmung bei 80 $\mu$ l  
Zuletzt vertragene Dosis an Tag 3 60  $\mu$ l  
Insg. 12 Injektion, 100 $\mu$ g nicht erreicht; Patienten sollte ambulant  
Weiterbehandelt mit 20  $\mu$ l wöchentlich 8 Wochen lang,  
dann erneute stationäre Neueinleitung;  
jedoch Patient nicht wiedererschienen
- Patient 5: männlich, Alter: 20, Insekt: Biene  
Reaktion 4 nach 5 min

Spezifisches IgE gegen Bienengift: 3,36 kU/l

Gesamt-IgE: 84,4 kU/l

Intrakutantest gegen Bienengift: pos. Reaktion bei 0,01µg/ml

Reaktion 1: Urtikaria, Atemnot, Kribbeln bei 10µl (4.Injektion)

Reaktion 2: Urt., Atemnot bei 10µl

Reaktion 3: Urt., Atemnot, Tachykardie bei 10µl

Insg. 11 Injektionen, Erhaltungsdosis nicht erreicht

Nach 6 Monaten erneute stationäre Einleitung:

Reaktion: Atemnot, Herzklopfen, Flush, Urtikaria bei 20µl

Erhaltungsdosis erneut nicht erreicht,

dem Patienten wurde eine ambulante Weiterbehandlung mit

niedriger Erhaltungsdosis; Patient nicht wiedererschienen

Zusammenfassend zu diesen 5 Patienten ist zu sagen, dass bei 2 Patienten die Erhaltungsdosis von 100 µg erreicht wurde; bei dem einen nach 16 und dem anderen nach 20 Injektionen. Bei den 3 anderen Patienten kam es trotz mehrerer stationärer Neueinleitung zu anaphylaktoiden Reaktionen, so dass die Behandlungen abgebrochen werden mussten und so die Höchstdosis nicht erreicht wurde. Diesen Patienten wurde zunächst eine ambulante Weiterbehandlung mit niedrigerer Dosis angeraten. Alle 3 Patienten stellten sich jedoch nicht mehr in der Klinik vor, so dass wir den weiteren Verlauf nicht mehr nachvollziehen können.

### **4.4 Ergebnisse zur binären logistischen Regressionsanalyse**

Zur Abschätzung ob es Risikofaktoren gibt bei der Einleitung, haben wir eine logistische Regressionsanalyse mit SPSS durchgeführt.

Hierbei stellte sich heraus, dass nur die Gruppe Insekt signifikant ist (0,063). Alle anderen Variablen leisten keinen Beitrag zur Verbesserung des statistischen Modells.

## 5. DISKUSSION

Die SIT wurde schon seit etlichen Jahren erforscht und neu entwickelt, um die Nebenwirkungsrate zu minimieren, den Immunisierungsschutz zu verbessern und den Aufenthalt im Krankenhaus zu verkürzen.

In der hiesigen Klinik wird seit 1992 das ALK-lyophilisierte Insektengift verwendet. Über einem Zeitraum von 5 Jahren wurde das anfängliche 7-9-Tage Protokoll zur Insektengift SIT schrittweise auf 2 Tage verkürzt, indem die Anzahl der Injektionen verringert und die Injektionsdosis gesteigert wurde. Seit 1995 wird routinemäßig das 2-Tage Ultrarush Protokoll angewandt. Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Studie aus dem Jahre 2000 von Brehler et al. (18). Hier wurden in einem Zeitraum von 1992 – 1997 1055 SITs durchgeführt mit drei verschiedenen Einleitungsschemen, welche kontinuierlich gekürzt wurden (Tab. 20).

**Tabelle 20: Behandlungsprotokolle-Insektengift SIT**

	<b>Kohorte 1</b>	<b>Kohorte 2</b>	<b>Kohorte 3</b>
<b>Patientenanzahl</b>	317	335	403
<b>Tage</b>	7	3-5	2
<b>Injektionen</b>	20	10-14	9
<b>Kumulative Dosis(<math>\mu</math>g)</b>	431,553	425, 111-411,11	351,11

Es stellte sich heraus, dass die Nebenwirkungsrate bei Verkürzung des Schemas geringer war als bei längeren Schemata (Tab. 21).

Tabelle 21: Nebenwirkungen bei verschiedenen Behandlungsprotokollen (18)

	Reaktion	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3
Wespengift	systemische Reaktion	22,9%	13,9%	11,0%
	+ orale Medikation	7,4%	3,3%	2,6%
	+ i.v. Medikation	2,5%	1,7%	2,9%
Bienenngift	systemische Reaktion	18,2%	12,5%	8,8%
	+ orale Reaktion	6,1%	6,3%	3,5%
	+ i.v. Medikation	6,1%	0,0%	3,5%

Im Anschluss an diese Studie wurden schließlich alle Patienten, die an einer gesicherten Hymenopterenngiftallergie leiden, nach dem 26 Stunden Ultrarush SIT Schema eingeleitet. In dem Zeitraum zwischen Februar 1998 und Mai 2004 wurde insgesamt 851-mal eine SIT sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift bzw. gegen beides durchgeführt, bei insgesamt 818 Patienten. Stärkere lokale Reaktionen an den Injektionsstellen wurden bei nahezu allen Patienten beobachtet, aber nicht in die Auswertung miteinbezogen. In nur 77 Fällen (9%) kam es letztendlich zu unerwünschten Nebenwirkungen. Der Großteil dieser Nebenwirkungen (n=53, 6,2%) waren generalisierte Hautreaktionen, von denen 23 eine intravenöse Medikation erhielten. Bei gerade nur 24 Patienten (2,8%) kam es zu systemischen Reaktionen, von denen nur 5 (0,6%) medikamentös behandelt wurden. Insgesamt erhielten 11 Patienten orale Antihistaminika und 15 entweder nur intravenös verabreichte AH oder in Kombination mit Steroiden. Bei 2 Patienten mit Atemnot wurde ein Dosieraerosol benutzt. Und in nur einem Fall Adrenalin. Hier war ein starker Blutdruckabfall zu beobachten. Es kam allerdings zu keinen lebensbedrohlichen Zwischenfällen.

Diese Patienten wurden alle zurückgestuft. Das bedeutet im Klartext, man ging von der zuletzt vertragen Dosis 2 Dosierungsstufen zurück und verabreichte diese erneut. Schließlich fuhr man wie gehabt mit kontinuierlich ansteigender Dosis fort. Erneut nicht toleriert wurde diese Zurückstufung von nur 26 Patienten, von denen nur 8 systemische Reaktionen hatten, bei 4 intravenösen Behandlungen.

Bei einer dritten Rückstufung kam es schließlich noch einmal bei nur 5 Patienten zu Zwischenfällen. Bei 2 Patienten wurde die Erhaltungsdosis von 100 µg erreicht; bei dem einen nach 16 und dem anderen nach 20 Injektionen. Bei den 3 anderen Patienten

kam es trotz mehrerer stationärer Neueinleitungen zu anaphylaktoiden Reaktionen, so dass die Behandlungen abgebrochen werden mussten und so die Höchstdosis nicht erreicht wurde. Diesen Patienten wurde eine ambulante Weiterbehandlung zunächst mit niedrigerer Dosis angeraten. Alle 3 Patienten stellten sich jedoch nicht mehr in der Klinik vor, so dass wir den weiteren Verlauf nicht mehr nachvollziehen können.

Unsere Ergebnisse korrelieren nicht mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). Hier wird beschrieben, dass es bei 40% der Patienten in der Steigerungsphase zu systemischen anaphylaktischen Nebenwirkungen kommt, diese aber generell mild sind und kein Hindernis für die weitere Therapie darstellen. Es kommt häufiger zu gesteigerten örtlichen Reaktionen (61, 73, 88), was nur eine für den Patienten subjektiv unangenehme Nebenwirkung darstellt. Wenn es auch mal zu anaphylaktoiden Nebenwirkungen kommt, sind diese unter Umständen durch andere Auslöser wie Fokalinfekte, Stress, Mastocytose, Schilddrüsenerkrankungen begünstigt.

Falls es denn doch trotz strenger Beachtung des Behandlungsprotokolls und aller Sicherheitsmaßnahmen nicht zu der erwünschten Erhaltungsdosis kommt, schlagen die Leitlinien vor, zunächst Therapie mit der höchsten vertragen Dosis in 1- bis 2-wöchigen Abstand fortzuführen und nach einigen Monaten einen erneuter Versuch der Steigerung zu unternehmen. Bei Versagen dieser Vorgehensweise wird eine Dauertherapie mit höchster vertragener Dosis angeraten, sofern mindestens 50µg erreicht werden konnten (ggf. mit verkürzten Injektionsintervallen). Diese Methode führte auch hier zu guten Erfolgen.

Es gibt in der Literatur viele verschieden Einleitungsschemen, die allerdings in ihren Ergebnissen stark variieren. Es ist schwer oder sogar unmöglich diese zu vergleichen. Da sie zum einen andere Definitionen für die Reaktionen haben und zum anderen nicht genau unterschieden haben, gegen welches Insekt eine SIT stattgefunden hat. Zudem gibt es einige Studien, die in ihren Therapien immer eine Vorbehandlung mit Antihistaminika vorgenommen haben. Deshalb sind auch diese Schemen nicht direkt vergleichbar. Es folgt eine tabellarische Zusammenfassung diverser Behandlungsschemen mit den systemischen Nebenwirkungen in chronologischer Reihenfolge. Sie soll nur einen

Überblick verschaffen über die Vielzahl der Einleitungsmöglichkeiten bei der spezifischen Immuntherapie.

**Tabelle 22: Inzidenz systemischer Nebenwirkungen unterschiedlicher Insektengift Einleitungsprotokolle**

<b>Autor</b>	<b>Patienten (n)</b>	<b>Behandlungsprotokolle (Erhaltungsdosis in µg)</b>	<b>Systemische Reaktionen (%)</b>
Yuninger (1979) (118)	Bienengift 20	2 Tage (100 µg)	85
Ramirez (1981) (81)	22	10 Tage	38
Van der Zwan (1983) (106)	11	6 h (100 µg)	0
Thurnheer (1983) (104)	21 21	10 Tage 64 Tage	41,9 38,1
Nataf (1984) (71)	102	3 Tage (100 µg)	1,9
Przybilla (1987) (79)	290	9 Tage	38
Bernstein (1989) (11)	33	5 Stunden (58,55 µg) 35. Tag (100 µg)	12
Müller (1992) (66)	77 128	3-5 Tage (100 µg) 12 Wochen (100 µg)	12,2 27
Tamir (1992) (101)	109	3 Monate	27,6
Berchtold (1992) (10)	52	4 Tage	53,8
Birnbaum (1993) (15)	46 21 217	4 Tage 6 Stunden 210 Minuten	28,3 28,6 6,9
Przybilla (1994) (80)	290	9 Tage	39
Bernstein (1994) (12)	77	120-180 min 100µg an Tag 21	5,2
Youlten (1995) (112)	109	8 Wochen	22
Treudler (1997) (103)	Wespengift 20	8 Tage (100 µg)	30
Laurent (1997) (55)	97	4 Tage	25,8
Stolle (1999) (100)	Bienengift 40 Wespengift 89	5 Tage (100 µg)	2,5 10 (7,7 insg.)

Brehler (2000) (18)	Wespengift 284	7 Tage (431,553 µg)	29,9
	Wespengift 303	3-5 T (425,111-411,11µg)	19,5
	Wespengift 346	2 Tage (351,11 µg)	14,7
	Bienengift 33	7 Tage (431,553µg)	33,3
	Bienengift 32	3-5 T (425,111-411,111 µg)	28,1
	Bienengift 57	2 Tage (351,11 µg)	15,8
Sturm (2002)	Bienengift 52	4 Tage	13,5
	Wespengift 49		2,0
Wenzel (2003) (109)	178	7 Tage	17,8
Roll (2006) (90)	80	4 h (111,1µg) 100µg an Tag 7	12,8

Wie wir sehen variieren die Zahlen der systemischen Nebenwirkungen sehr stark, d.h. von 0-85%, bei Einleitungsschemen von wenigen Stunden bis mehreren Wochen bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis.

Auch nach dem heutigen Wissensstand kann man behaupten, dass die Wirksamkeit der SIT von der Höhe der Erhaltungsdosis abhängt und nicht von der Anzahl der Injektionen oder der Zeitdauer der Einleitungstherapie. Wird das Behandlungsschema immunologisch betrachtet, besteht auch hier kein Bedenken an der guten Wirksamkeit eines kurzen Einleitungsschemas. Als besonders gute Methode um diese Wirksamkeit zu überprüfen dient die Stichprovokation. Diese führten wir bei 100 Patienten durch. Hierbei kam es in lediglich 29 Fällen zu stärkeren lokalen Reaktionen von über 10 mm und in 2 zu einer Urtikaria, welche mit oralen Antihistaminika behandelt wurde. Nur ein Patient klagte über Atembeklemmung. Ihm wurde intravenös Cortison und ein Antihistaminikum verabreicht. Auch die Ergebnisse von den Stichprovokationen sind ein Indiz für die Wirksamkeit der Ultrarush SIT.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die 26-Stunden-Ultrarush SIT mit einer kumulativen Dosis von 351,11µg gut vertragen wurde. Sie ist ein sicheres, wirksames, sowie zeit- und kostensparendes Verfahren zur Einleitung der spezifischen Hyposensibilisierung mit Hymenoptereingiften. Die Anzahl der Nebenwirkungen ist gering.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Abressmann, C. E., Langlois, C., Bronson, P., Shulman, S.:** The allergic response to stinging insects. VII Fractionation of whole body and venom sac extracts of yellow jacket. *J. Allergy* 38: 1-8 (1966)
2. **Albertoni, P.:** Über die Peptone. *Zbl. Med. Wiss.* 18, 577 (1880)
3. **Antonicelli, A., Biló, M.B., Bonifazi, F.:** Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002, 2: 1-6
4. **Barnard, J. H.:** Allergic and pathologic findings in fifty insectstings fatalities. *J. Allergy* 40: 107-144 (1967)
5. **Barnard, J.H.:** Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 259-64
6. **Barnard, J. H.:** Allergic and pathologic findings in fifty insectstings fatalities. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 5, 2:259 (1973)
7. **Bauer, C.P.:** Stichprovokationen zur Diagnostik von Insektengiftallergien? *Allergologie* 9, 14 (1986)
8. **Behring, E., v.:** Die Gewinnung der Blutantitoxine und die Klassifizierung der Heilbestrebungen, *Dtsch. Med. Wschr.* 19: 1253
9. **Benson, R. L., Semenov, H.:** Allergy in its relation to bee sting. *J. Allergy* 1: 105-116 (1930)
10. **Berchthold, E., Maibach, R., Müller, U.:** Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pre-treatment with terfanadine. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 58-65
11. **Bernstein, D.I., Mittmann, R.J., Kagen, S.L., Korbee, L., Bernstein, I.L., Enrione, M.:** Clinical and immunological studies of rapid venom immunotherapy in hymenoptera-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 951-959
12. **Bernstein, J.A., Kagen, S.L., Bernstein, D.I., Bernstein, I.L.:** Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 73: 423-428 (1994)
13. **Berton, H. S., Brown, H.:** Studies on the Hymenoptera Skinreactions of normal persons to honeybee (*Apis mellifera*) extracts. *J. Allergy* 36: 3125-320 (1965)

14. **Besredka, A.:** Théories de l'anaphylaxie. Bull. Inst. Pasteur 15: 413 (1917)
15. **Birnbaum, J., Charpin, D., Vervloet, D.:** Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. Clin. Exp. Allergy 23: 226-230 (1993)
16. **Birnbaum, J., Vervloete, D., André, S., Charpin, L.:** Protocole desensibilisation accélérée aux venins d'hyménoptères. Med Hy 1988; 46: 2405-2410
17. **Blaauw, P.J., Smithuis, O.L., Elbers, A.R.:** The value of an in-hospital insect sting challenge as a criterion for application or omission of venom immunotherapy. J. Allergy Clin. Immunol. 98, 39-47 (1996)
18. **Brehler, R. et al.:** Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 1231-5
19. **Brock, T.:** Ann. Allergy 19, 288 (1961)
20. **Carpin, D., Birnbaum, J., Vervloet, D.:** Epidemiology of hymenoptera sting in different samples of the general population. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 331-4
21. **Case, R.L., Altmann, L.C., Van Arsdel, P.P.:** Roll of cell-mediated immunity in Hymenoptera allergy. J Allergy Clin Immunol 68 (1981) 399-405
22. **Charpin, D., Birnbaum, J., Vervloete, D.:** Epidemiology of hymenoptera allergy. Clin Exp Allergy 1994; 24: 1010-1015
23. **Chippes BE, Valentie MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM.:** Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to hymenoptera stings in children. J Pediatr 1980; 97, 177-184
24. **Cooke, R. A., Barnard, J. H., Hebdal, S., Stall, A.:** A mechanism of protection produced in Hay-Fever patients by the injections of pollen extract. J Allergy 6: 593 (1935)
25. **Dale, H. H., Laidlaw, P. P.:** The Physiological Action of Immunozolyethylamine. J. Physiol. (London) 41: 318 (1910)
26. **Diehl & Staufenbiel 2002;** Lienert 1973, S. 525; Sachs 1992, S. 511
27. **Döbbeling, I., Brasch, J., Henseler, T., Fölster-Holst, R.:** Intrakutan-Test und spezifisches IgE als Indikatoren einer erfolgreichen Hyposensibilisierung gegen Insektengifte. Allergologie, Jahrgang 18, Nr. 4/1995, S. 151-155

28. **Eichler, G., Roos, T., Jugert, F., Merk, H.F.:** Diagnostik und Therapie der Insektengiftallergie. *Allergologie*, Jahrgang 20, Nr.11/1997, S.577-583
29. **Forck, G., Kalveram, K. J.:** Insektengiftallergie. In: Fuchs, E., Schulz, K. H.: *Manuale allergologicum*, Kap. 17, Dustri-Verlag (1987)
30. **Forck, G., Schalke, B., Kalveram, C., Eising, E.:** Die Bedeutung unterschiedlicher Therapieschema bei der Hyposensibilisierung von Insektengiftallergikern im Hinblick auf das Verhalten des spezifischen IgE und IgG bei 170 Hyposensibilisierungen. *RAST 3*, Beibd. *Z. Hautkr.* 56: 50-60 (1981)
31. **Führer, H.:** Pas Pituitrin und seine wirksamen Bestandteile. *Münch. Med. Wschr.* 59: 852 (1912)
32. **Glowania, H.J., Schulz, K.H.:** Zur Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienen- und Wespengift. Ein Erfahrungsbericht. *Allergologie* 4, 60-66 (1981)
33. **Goldberg, A., Confino-Cohen, R., Mekori, Y.A.:** Deliberate hymenoptera sting challenge as a diagnostic tool in highly select venom-allergic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75, 30-32 (1995)
34. **Golden, D. B. K., Kagey-Sobotka, A. A., Gadde, J., Valentine, M., Lichtenstein, L. M.:** Is venom immunotherapy forever? *J. Allergy Clin. Immunol.* 69: 124 (1982)
35. **Golden, D. B. K., Meyers, D. A., Kagey-Sobotka, A., Valentine, M. D., Lichtenstein, L. M.:** Clinical relevance of venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69: 489-493 (1982)
36. **Golden, D.B., Valentine, M.D., Kagey-Sobotka, A., Lichtenstein, L.M.:** Regimes of hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 620-624
37. **Golden, D.B.:** Epidemiology of allergy to insect venoms and stings. *Allergy Proc.* 1989; 10: 103-107
38. **Golden, D.R., Addison, R.T., Gadde, J., Kagey-Sobotka, A., Valentine, M.D., Lichtenstein, L.M.:** Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97, 579-587 (1996)
39. **Graft, D. F., Schuberth, K. C., Kagey-Sobotka, A., Kwiterovich, K. A., Y NIV, Lichtenstein, L. M., Valentine, M. D.:** Assessment of prolonged venom therapy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 80: 162-166 (1987)

40. **Habermann, E., Jentsch, J.:** Sequenzanalyse des Melittins aus tryptischen und peptischen Spaltstücken. Hoppe-Seylers, Z. Physiol. Chem. 348: 37-50 (1967)
41. **Habermann, E.:** Bee and wasp venoms. Science 177: 314-322 (1972)
42. **Hoffmann, D.R., Jacobson, R.S.:** Allergens in hymenoptera venom: How much protein is in a sting? Ann Allergy 1984; 52: 276-278
43. **Hoffmann, O. R., Cumnis, L. H., Kozal, P. P., Gillmann, S. A.:** Diagnosis of honey bee venom allergy. Annals of Allergy 40: 311-313 (1978)
44. **Hunt, K. L., Valentine, M. D., Sobotka, A. K., Lichtenstein, L. M.:** Diagnosis of allergy to stinging insects by Skin Testing with hymenoptera venoms. Ann. Intern. Med. 85: 56-59 (1976)
45. **Hunzelmann, N., Irsch, J., König, A., Löhndorf, A.:** Basophilic granulocytes constitute the majority of Phospholipase A2 binding cells in severe bee venom allergy.
46. **Jenner, E.:** An inquiry into the Causes and effects of the Variolae Vaccinae known to the Name of Cow Pox. London 1798, p. 13; Untersuchungen über die Ursachen und Wirkungen der Kuhpocken. Dtsch. über. v. Fosse. Klassiker d. Medizin, Bd. 10, Leipzig (1911)
47. **Jentsch, J.:** Bienengift - Zusammensetzung und Wirkung. Biologie in unserer Zeit, 8: 75-81 (1978)
48. **Kalyoncu, A.F., Demir, A.U., Ozcan, U., Ozkuyumcu, C., Sahin, A.A., Baris, Y.I.:** Bee and wasp venom allergy in Turkey. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78: 408-12
49. **Karlsson, R., Einarsson, R.:** Determination of histamine in hymenoptera venoms. Allergy 37: 29 (1982)
50. **Kästner, H., Kalveram, K. J., Forck, G.:** Immunstatus von hyposensibilisierten Insektengiftallergikern nach dreijähriger Behandlung. Berichtsband RAST 4: 181 (1984)
51. **Keating, M.U., Kagey-Sobotka, A., Hamilton, R.G., Yuninger, H.J.W.:** Clinical and immunological follow-up of patients who stop venom immunotherapy. J. Allergy and clinical Immunology.88, 339-348 (1991)
52. **King, T., Sobotka, A.K., Alagon, A., Konjomian, L., Lichtenstein, L.M.:** Immunological studies of white-faced hornet, yellow hornet and yellow jacket venom's. Biochemistry 17: 5165-5174 (1978)

53. **Koch, R.:** Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Dtsch med. Wschr. 17: 1189 (1891)
54. **Kroegl, C.:** Insektenstiche; Immunpathogenese u. Pathophysiologie. Dtsch. Med. Wschr. 111: 1157-1164 (1986)
55. **Laurent, J., Smiejan, J.M., Bloch-Morot, E., Herman, D.:** Safety of hymenoptera venom rush immunotherapy
56. **Lichtenstein, L. M., Valentine, M. D., Sobotka, A. K.:** A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity for Hymenoptera sting. New Engl. J. Med. 290: 1223-1227 (1974)
57. **Light, W. C., Reismann, R. E., Rosario, N. A., Arbesmann, C. E.:** Comparison of the allergenic properties of bee venom and whole bee body extract. Clin. Allergy 6: 293-300 (1976)
58. **Lotter, G.:** Sensibilisierung für Bienengift durch Typhus-Antitoxin und Desensibilisierung mit Forapin. MMV 86: 330-1 (1939)
59. **Loveless, N. H., Fackler, W. R.:** Wasp venom allergy and immunity. Ann. Of Allergy 4: 347-366 (1956)
60. **Malling, H.J., Djurup, R., Sondergaard, I., Weeke, B.:** Clustered immunotherapy with yellow jacket venom. Allergy 40, 373-383 (1985)
61. **Morky, L., Wüthrich, B., Dietschi, R.:** Zur kausalen Behandlung der Hymenopterenstichallergie. Klinische Erfahrungen und serologische Verlaufskontrollen (spez. IgE und IgG-Antikörper) bei Hyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift. Schweiz. Rundsch. Med. 74: 1005-1016 (1985)
62. **Mosbech H.:** Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. Allergy 1983; 38: 195-200
63. **Mueller H. L.:** Diagnosis and treatment of insect sensitivity, J. Asthma Res. 3: 331-333 (1966)
64. **Müller, U., Mosbech, H.:** Subcommittee on insect Venom Allergy of the European Academy of allergology and clinical Immunology: Immunotherapy with hymenoptera venoms. Allergy 48, 36-46 (1993)
65. **Müller U.R.:** Insektenstichallergie. Klinik, Diagnostik und Therapie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1988)

66. **Müller, U., Helbling, A., Berchtold, E.:** Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficiency and safety. *J Allergy Clin Immunol* 89: 529-535 (1992)
67. **Müller, U., Mosbech, H.:** Position Paper: immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 48 (Suppl 14): 37-46 (1996)
68. **Müller, U., Thurnheer, U., Patrizzi, R., Spiess, J., Hoigne, R.:** Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus whole body extract. *Allergy* 34: 369-378 (1979)
69. **Müller, U.R.:** *Insect Sting Allergy* 1990. Gustav Fischer Verlag
70. **Nall, T. M.:** Analysis of 677 death certificates and 168 autopsies of stinging insect deaths. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75: 207 (1985)
71. **Nataf, P., Guinépain, M.T., Herman, D.:** Rush venom immunotherapy: a 3-days programme for hymenoptera sting allergy. *Clin Allergy* 1984; 14: 269-275
72. **Noon, L.:** Prophylactic Inoculation against Hay Fever. *Lancet* 1572 (1911)
73. **Nüßlein, H., Köstler, C., Glück, H., Baenkler, H.W., Kalden, J.R.:** Diagnostik und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Therapiewoche* 34 (1984), 421
74. **Oude-Elbrink J.N., J.G. de Monchy, J.W. Kors, J.J van Doormaal, A.E. Dubois:** Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two Patients with mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, 153-154 (1997)
75. **Pirquet, Cl.:** Allergie, *Münch. Med Wochenschrift* 53, 1457-1458, (1906)
76. **Poroshina I.A., I.S. Guschin, V.G. Chitaeva, S.M. Shevts, A.A. Zernov:** A shock reaction from insect bite in patients with urticaria pigmentosa. *Ter.-Arkh.* 67, 33-35 (1995)
77. **Portier, P., Richet, Ch.:** De l'action anaphylactique de certains venins. *C. R. Soc. Biol.* 54 (1902) 170: *Trav. Labor Physiol. Paris* 5: 506 (1902)
78. **Portier, P.:** Naissance de l'anaphylaxie. *Presse med.* 60: 679 (1952) und *Acta allerg.* 5: 175 (1952)
79. **Przybilla, B., Ring, J., Griebhammer, B., Braun-Falco, O.:** Schnellhyposensibilisierung mit Hymenopterengiften. Verträglichkeit und Therapieerfolg. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 416-424

80. **Przybilla, B., Ring, J., Rieger, B.:** Die Indikation zur Hymenoptereingift-Hyposensibilisierung kann nicht anhand eines diagnostische Parameter bewertenden Punkteschemas gestellt werde. *Allergologie* 4: 114-119 (1994)
81. **Ramirez, D.A., Londono, S.A., Evans, R.:** Adverse reactions to venom immunotherapy. *Ann Allergy* 1981; 47-435
82. **Reismann, R. E., Wypych, J., Arbesmann, C. E.:** Stinging insect allergy: Detection and clinical significance of venom IgE antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 56: 443- 449
83. **Reismann, R. E.:** Insect allergy; Allergy volume two, Principles and Practise, Saint Louis (1978)
84. **Reismann, R. E.:** Stinging insect allergy-treatment failures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 52: 257-258 (1973)
85. **Richet, Ch.:** L'anaphylaxie et la finalité. *Rev. Med. Paris* 31 (1911)
86. **Richet, Ch.:** L'anaphylaxie, Paris 1911. Die Anaphylaxie. Dtsch. übers. v. Negrin Y Lopez, Leipzig, (1920)
87. **Richet, Ch.:** Nouvelles expériences sur le crépitine et l'actino-congestine (anaphylaxie et immunité). *An. Inst. Pasteur* 24: 609 (1910)
88. **Ring, J., Lonsdorf, G., Schury, W., Burg, G.:** Bienen- und Wespengift-Allergie. *Münch med Wschr* 124 (1982)
89. **Ring, J. et al.:** Bienen- und Wespengiftallergie, *Münch. Med. Wschr.* 124: 587-590 (1982)
90. **Roll et al.:** Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 79-85
91. **Sachs,** 1992, S. 579 ff.; vgl. auch Backhaus et al., 1994, S. 164 ff.; Heinecke et al., (1992)
92. **Schadewaldt, H.:** Geschichte der Allergie in 4 Bänden. Dusterl-Verlag (1983)
93. **Schröder, E., Lübke, K., Lehmann, M., Beetz, I.:** Hemolytic activity and action on the surface tensio of aqueous solution synthetic melittin and their derivatives, *Experientia* 27: 764-766 (1971)
94. **Schuberth, K. C., Kwiterovich, K. A., Szklo, M., Lichtenstein, L. M., Valentine, M.:** Sequelae of accidental stings in children who stop venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77: 179 (1986)

95. **Schumacher, M.J., Tveten, M.S., Egen, N.B.:** Rate and quality of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 831-835
96. **Schwartz, H.J., Squillance, D.L., Sher, T.H., Teigland, J.D., Yunginger, J.W.:** Studies in stinging insect hypersensitivity: postmortem demonstration of antivenom IgE antibody in possible sting-related sudden death. *Am j Clin Pathol* 1986; 85: 607-610
97. **Sewall, H.:** Experiments on Preventin Inoculation of Rattlesnake Venom. *J. Physiol. Land.* 8, 203 (1887)
98. **Stabel, A., Tarczaly, C., Rzany, B., Jarrisch, R., Götz, M.:** Spezifische Immuntherapie mit Bienen- und Wespengift. Sicherheit bei einem Stich. *Allergologie* 13: 50-57 (1990)
99. **Stanculeanu, G., Nita, L.:** Anaphylaxie locale par le sérum et antianaphylaxie en ophtalmologie 13: 50-57 (1990)
100. **Stolle, H., Gall, H., Peter, R.U.:** Hyposensibilisierung mit Insektengift ALK-lyophilisiert SQ und ALK-depot SQ (ALK SCHERAX). *Allergologie, Jahrgang* 22, 2. Supplement, 74-75 (1999)
101. **Tamir, R., Levy, I., Duer, S., Pick, A.I.:** Immediate adverse reactions to immunotherapy in allergy. *Allergy* 1992; 47: 260-263
102. **Tetsch, C., Wolff, K.:** Untersuchungen über Analogien zwischen Bienen und Schlangen (*Crotalus*) Gift. *Biochem. Z.:* 288: 126-136 (1936)
103. **Teudler, R., Tebbe, B., Orfanos, C.E.:** Standardisierte Schnellhyposensibilisierung mit einem gereinigten Hymenoptereingift bei Wespengiftallergie. *Hautarzt* 1997, 48: 734-739 (1997)
104. **Thurnheer, U., Müller, U., Stoller, R., Lanner, A., Hoigne, R.:** Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. *Allergy* 1983; 38: 465-475
105. **Torsney, P. J.:** Treatment failure: Insect desensitizations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 52: 303-306 (1973)
106. **Van der Zwan, J.C., Flintermann, J., Jankowski, I.G., Kerckhaert, J.:** Hyposensitization to wasp venom in six hours. *BMJ* 1983; 92: 1329-31
107. **Van Halteren, H.K., Van der Linden, P.W., Burgers, S.A., Bartelink, A. K.:** Hymenoptera sting challenge of 348 patients: relations to subsequent field stings. *Allergy Clin. Immunol.* 97, 1058-1063 (1996)

108. **Vocks, E., Szilaska, C., Rakoski, J., Mayerhausen, W.:** Reexpositionrisiko bei Patienten nach abgeschlossener Hymenopterenengift-Hyposensibilisierung. *Akt. Dermatol.* 16: 73-75 (1990)
109. **Wenzel, J. et al.:** Safety of rush insect venom immunotherapy. The result of a retrospective study in 178 patients. *Allergym2003*; 58: 1176-9
110. **Wide, L., Bennich, H., Johansson, S. G. O.:** Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 11: 1105-1107(1967)
111. **Wladimiroff, A.:** Über die antioxynerzeugende und immunisierende Wirkung des Tetanusgiftes bei Tieren. *Z. Hyg. Infekt.-Kr.* 15: 404 (1893)
112. **Youlten, L.J., Atkinson, B.A., Lee, T.H.:** The incidence and nature of adverse reactions to injection immunotherapy in bee and wasp venom allergy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 159-165
113. **Yuninger, J. W., Paul, B.R., Jones, R.P., Santrach, P.J.:** Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 340-347

## 7. ANHANG

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Der Tod des Pharaos Menes, Abbildung aus MÜLLER, Ulrich R.: Insektenstichallergie: Klinik, Diagnostik und Therapie. Stuttgart, New York: Fischer, 1988: Seite 2 .....	4
<b>Abbildung 2:</b> Charles R. Richet (1850-1935), Abbildung aus Wikipedia .....	6
<b>Abbildung 3:</b> Clemens von Pirquet (1874 - 1929) .....	7
<b>Abbildung 4:</b> Alexandre Besredka (1870 - 1940) Le professeur Alexandre Besredka (1870-1940), biologiste, directeur de l'Institut Pasteur de Paris. HRL-612150, Abbildung von Albert Harlingue / Roger-Viollet - Lire les conditions générales d'utilisation des photos .....	9
<b>Abbildung 5:</b> Die Entstehung des anaphylaktischen Schocks nach Besredka (1907) .....	10
<b>Abbildung 6:</b> Pathogenese der allergischen Reaktion vom Soforttyp .....	22
<b>Abbildung 7:</b> Anamnesebogen .....	31
<b>Abbildung 8:</b> Dokumentationsblatt der Stichprovokation .....	35

### 7.2 Diagrammverzeichnis

<b>Diagramm 1:</b> Altersverteilung bei Frauen und Männern .....	28
<b>Diagramm 2:</b> Altersverteilung bei der Gruppe Insekt .....	30
<b>Diagramm 3:</b> Geschlechtsverteilung bezogen auf das Insekt .....	30
<b>Diagramm 4:</b> Streudiagramm – Korrelation zwischen Reaktionsstärke und Dauer bis zur Reaktion (Min.) nach Insektenstich .....	42

### 7.3 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Toxische Wirkungen der wichtigsten Bienengift-Peptide (Müller, Ulrich R.: Insektenstichallergie: Klinik, Diagnostik und Therapie. - Stuttgart, New York: Fischer, 1988) .....	17
<b>Tabelle 2:</b> Einteilung der allergischen Reaktionen auf Hymenopterenstiche .....	19
(nach H. L. Mueller (63) ergänzt und leicht modifiziert)	
<b>Tabelle 3:</b> Ultra-rush Behandlungsprotokoll .....	27
<b>Tabelle 4:</b> Altersverteilung des Patientenkollektivs bezogen auf das Geschlecht .....	28
<b>Tabelle 5:</b> Geschlechtsverteilung nach Altersklassen .....	29
<b>Tabelle 6:</b> Durchschnittsalter bei der Gruppe Insekt .....	29
<b>Tabelle 7:</b> Altersklassenverteilung bei der Gruppe Insekt .....	29
<b>Tabelle 8:</b> Klassifikation der Reaktion bei Insektenstich .....	31
<b>Tabelle 9:</b> Klassen-Identifikation bei der CAP-FEIA Methode .....	34
<b>Tabelle 10:</b> Häufigkeitsverteilung der Reaktionsstärke nach Indexstich .....	40
<b>Tabelle 11:</b> Notfallbehandlung nach Indexstich .....	40
<b>Tabelle 12:</b> Zusammenhang der Reaktionsstärke mit der Dauer bis zur Reaktion .....	41
<b>Tabelle 13:</b> Games-Howell-Test .....	41
<b>Tabelle 14:</b> Korrelation zwischen Dauer und Reaktionsstärke .....	42
<b>Tabelle 15:</b> Reaktion auf die Stichprovokation .....	43
<b>Tabelle 16:</b> Nebenwirkungen der Insektengift SIT bei 851 Einleitungen .....	44
<b>Tabelle 17:</b> Auftreten der Nebenwirkung bei bestimmter Injektionsdosis .....	45
<b>Tabelle 18:</b> Nebenwirkungen der Insektengift SIT in der zweiten Einleitungsphase .....	46
<b>Tabelle 19:</b> Injektionsdosis bei Auftreten einer Nebenwirkung in der 2. Einleitungsphase .....	47

<b>Tabelle 20:</b> Behandlungsprotokolle-Insektengift SIT .....	51
<b>Tabelle 21:</b> Nebenwirkungen bei verschiedenen Behandlungsprotokollen (18) .....	52
<b>Tabelle 22:</b> Inzidenz systemischer Nebenwirkungen unterschiedlicher Insektengift Einleitungsprotokolle .....	54

## **8. DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Brehler für die freundliche Überlassung des Themas und die stets großzügige, zeitintensive und wertvolle Hilfestellung.

Ferner möchte ich dem gesamten allergologischen Team für ihre Unterstützung danken.

Bedanken möchte mich auch bei meiner Freundin Jasmin Kappelt, die mir bei der Endformatierung hilfreich zur Seite stand.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung während meines gesamten universitären Werdegangs.