

Aus der
Universitäts-Hautklinik
Tübingen

**Evaluation der Lokalreaktion in der Stichexposition als
Marker für Toleranz unter allergenspezifischer
Immuntherapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Seiz, Fabian Mario
2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Fischer

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Becker

Tag der Disputation: 28.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Insektengiftallergien	1
1.2 Pathophysiologie der Insektengiftallergie.....	1
1.3 Symptome der allergischen Insektenstiche.....	2
1.3.1 Lokalreaktion.....	2
1.3.2 Systemische Reaktion.....	3
1.4 Insektengiftallergene.....	4
1.5 Spezifische Immuntherapie mit Insektengiften	6
1.5.1 Diagnostik.....	6
1.5.2 Durchführung der allergenspezifischen Immuntherapie	7
1.5.3 Wirksamkeit der Immuntherapie mit Insektengiften.....	7
1.5.4 Physiologie der allergenspezifischen Immuntherapie	9
1.6 Stichexposition.....	11
1.7 Zielsetzung der Studie	12
2. Patienten und Methoden	14
2.1 Betreuungsschema für Patienten mit Insektengiftallergien	14
2.2 Durchführung der Stichexposition.....	15
2.3 Datenerhebung	17
2.6 Auswertungsplan	20
2.7 Statistische Auswertung.....	21
2.8 Datenschutz und Ethik	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	23

3.1.1	Demographie	23
3.1.2	Immuntherapie mit Insektengiften.....	24
3.1.3	Blutparameter im Verlauf der Immuntherapie	25
3.2	Ergebnisse der Stichexposition.....	32
3.2.1	Nicht tolerierte Stichexpositionen	32
3.2.2	Quaddelbildung und Erythem im zeitlichen Verlauf.....	36
3.2.3	Einfluss der Insektenpezies auf die Lokalreaktion am Folgetag.....	37
3.2.4	Einfluss des Geschlechts auf die Lokalreaktion	38
3.2.5	Einfluss des Alters auf die Lokalreaktion.....	39
3.2.6	Korrelation von spezifischem IgE mit der Lokalreaktion	40
3.2.7	Korrelation des Gesamt-IgE mit der Lokalreaktion	41
3.2.8	Korrelation der Serumtryptase mit der Lokalreaktion.....	42
3.2.9	Korrelation von spezifischem IgG4 mit der Lokalreaktion.....	43
4.	Diskussion	45
4.1	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	45
4.2	Evaluation der Lokalreaktion.....	46
4.2.1	Entstehung der Lokalreaktion.....	47
4.2.2	Einflussfaktoren auf die Lokalreaktion	48
4.3	Evaluation nicht tolerierter Stichexpositionen.....	50
4.4	Die Lokalreaktion als Marker für Toleranz	53
4.5	Fazit und Ausblick	54
5.	Zusammenfassung	55
6.	Literaturverzeichnis	57
7.	Erklärung zum Eigenanteil	67
8.	Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

APC	engl.: antigen-presenting cell (Antigenpräsentierende Zelle)
Api m	lat.: Apis mellifera (europäische Honigbiene)
BAT	Basophilenaktivierungstest
CCD	engl.: Cross-reactive carbohydrate determinants
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ELISA	engl.: enzyme-linked immunosorbant assay
Et al.	Lat.: et alii (und andere)
FcR	Fc-Rezeptor
Grp.	Gruppe
Ig/sIg	Immunglobulin / (allergen)spezifisches Immunglobulin
IL	Interleukin
INF	Interferon
IUIS	International Union of Immunological Societies
KG	Körpergewicht
MHC	engl.: major histocompatibility complex
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
SD	engl.: standard deviation
SIT	Spezifische Immuntherapie (gegen Insektengifte)
Subj.	subjektiv
Tab.	Tabelle
Th-Zelle	T-Helfer-Zelle
Treg-Zelle	regulatorische T-Zelle
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
Ves v	lat.: Vespula vulgaris (Gemeine Wespe)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der spezifischen IgE Antikörper in CAP-Klassen	19
Tabelle 2: Einteilung der Gesamt-IgE Antikörper	19
Tabelle 3: Einteilung der Serumtryptase	20
Tabelle 4: Einteilung der spezifischen IgG4-Antikörper	20
Tabelle 5: Blutparameter im Verlauf der Immuntherapie	31
Tabelle 6: Fälle nicht komplikationslos tolerierter Stichexpositionen.	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Betreuungsschema für Patienten mit Insektengiftallergie.....	15
Abbildung 2: Platzierung des Insekts	16
Abbildung 3: Stich einer Wespe.....	16
Abbildung 4: Vermessung der Lokalreaktion	17
Abbildung 5: Geschlechts- und Altersverteilung	23
Abbildung 6: Immuntherapie mit Insektengiften	24
Abbildung 7: Veränderung des Gesamt-IgE	25
Abbildung 8: Veränderung der Serumtryptase.....	26
Abbildung 9: Veränderung des bienengiftspezifischen IgE.....	28
Abbildung 10: Veränderung des wespengiftspezifischen IgE.....	28
Abbildung 11: Entwicklung der Lokalreaktion im zeitlichen Verlauf.....	36
Abbildung 12: Einfluss der Insektenspezies auf die Lokalreaktion	37
Abbildung 13: Einfluss des Geschlechts auf die Lokalreaktion.....	38
Abbildung 14: Einfluss des Alters auf die Lokalreaktion	39
Abbildung 15: Einfluss des spezifischen IgE auf die Lokalreaktion.....	40
Abbildung 16: Einfluss des Gesamt-IgE auf die Lokalreaktion.....	41
Abbildung 17: Einfluss der Serumtryptase auf die Lokalreaktion	42
Abbildung 18: Einfluss des spezifischen IgG4-Titers auf die Lokalreaktion	43
Abbildung 19: Einfluss des IgG4-Anstiegs auf die Lokalreaktion.....	44

1. Einleitung

1.1 Insektengiftallergien

Mehr als die Hälfte der europäischen Bevölkerung erleidet mindestens einmal im Leben einen Bienen- oder Wespenstich (1). Das Gift ist toxisch und führt zu einer lokalen Entzündungsreaktion. Bei einem nicht unerheblichen Anteil unserer Gesellschaft bleibt es allerdings nicht dabei, es kommt zu einer Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems, bis hin zur lebensbedrohlichen Anaphylaxie (2). Diese Menschen haben eine Allergie gegen Bienen- bzw. Wespengifte.

In Mitteleuropa vorkommende Allergien gegen Hautflügler (*Hymenoptera*) betreffen vor allem die Gifte der europäischen Honigbiene (*Apis mellifera*; im Folgenden vereinfacht „Biene“) und diverser Faltenwespen (*Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*, *Dolichovespula saxonica*; im Folgenden vereinfacht „Wespe“) (3). Die Prävalenz der Insektengiftallergien unterscheidet sich stark zwischen den einzelnen Studien. Diese Unterschiede sind maßgeblich auf Faktoren zurückzuführen, die die Häufigkeit der Insekten und das Stichrisiko beeinflussen. Dazu gehört in erster Linie die Geografie, mit dem jeweiligen Klima, und die regionale Flora (4). So gibt es in Europa einen Nord-Süd-Gradienten, außerdem gibt es eine Häufung in der ländlichen Bevölkerung, unter Imkern, Gärtnern, Waldarbeitern u.Ä. (1,5,6). Eine aktuelle Studie in Süddeutschland ergab eine Prävalenz der Sensibilisierung von 23,1 % für Bienengift und 31,7 % für Wespengift (7). Andere europäische Untersuchungen zeigten Sensibilisierungsquoten zwischen 9,3 % und 32,7 % (8–10). Hierbei ist zu beachten, dass eine Sensibilisierung nicht zwangsläufig eine klinisch relevante Allergie bedeutet. Die Prävalenz systemischer Stichreaktionen wird zwischen 0,34 und 7,5 % beziffert (1,6,7,10–12).

1.2 Pathophysiologie der Insektengiftallergie

Eine allergische Immunreaktion erfordert eine vorherige Sensibilisierung und damit die Entwicklung einer spezifischen Immunantwort gegenüber dem Allergen. Hierfür kann bereits ein Bienen- oder Wespenstich ausreichend sein (13). Die Allergene werden von antigenpräsentierenden Zellen (APC) aufgenommen und naiven T-Helferzellen (TH-

Zellen) präsentiert, die sich dann zu einer der TH-Subgruppen differenzieren (14). Bei Typ I Überempfindlichkeitsreaktionen, wie sie bei Insektengiftallergien vorkommen, überwiegt die TH-2 Subgruppe (15). Diese allergenspezifischen TH2-Zellen produzieren Zytokine und veranlassen Plasmazellen zur Produktion von allergenspezifischem Immunglobulin E (IgE) (16,17). Die IgE-Antikörper binden an hochaffine FcεRI-Rezeptoren, die von Basophilen und Mastzellen auf ihrer Oberfläche exprimiert werden. Die erhöhte IgE-Konzentration führt außerdem zur stärkeren Expression von FcεRI-Rezeptoren, was die Wirkung verstärkt (15,18).

Bei einem erneuten Allergenkontakt führt die Antigenbindung zur Quervernetzung und Aggregation der rezeptorgebundenen IgE-Moleküle. Dies aktiviert die Effektorzelle und führt zu deren Degranulation. Sie setzen Entzündungsmediatoren frei, darunter Histamin, Tryptase, Prostaglandine und Zytokine (14,18). Insbesondere Histamin führt zu den bekannten Symptomen der Typ I Sofortreaktion, wie erhöhter Gefäßpermeabilität, Vasodilatation, Bronchospasmus und erhöhter Schleimsekretion (19). Auf die Sofortreaktion folgt eine Aktivierung von T-Zellen. Diese induzieren den Einstrom von Entzündungszellen in das Gewebe und führen zur allergische Spätphasenreaktion (20). Diese ist histologisch von zellulärer Infiltration mit Lymphozyten, eosinophilen, neutrophilen und basophilen Granulozyten gekennzeichnet (21).

1.3 Symptome der allergischen Insektenstiche

1.3.1 Lokalreaktion

Bei Insektengiftallergikern kommt es neben der eigentlichen Giftwirkung zusätzlich zu einer überwiegend IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems, die lokal, aber auch systemisch, verlaufen kann. Die toxischen Effekte der Giftbestandteile spielen eine untergeordnete Rolle (22). Bei der Lokalreaktion kommt es zunächst zu einer Quaddelbildung mit umgebendem Erythem. Nach 6-12 Stunden setzt eine Spätphasenreaktion ein, die nach ca. 24 Stunden ihren Höhepunkt erreicht und nach 3 bis 10 Tagen abklingt (21–24). Je nach Ausmaß der Reaktion entstehen teils diffuse Ödeme und Erytheme. Wenn die Lokalreaktion einen Durchmesser von 10 cm übersteigt und nicht innerhalb von 24 Stunden abklingt, spricht man gemäß heutiger Definition von

einer „schweren Lokalreaktion“. Unpopulärer und unspezifischer ist die Definition der schweren Lokalreaktion als gelenküberschreitende Reaktion, diese wird heute selten verwendet (25). Schwere Lokalreaktionen kommen häufig vor. Zwischen 2,4 % und 26,4 % der Bevölkerung hatten bereits eine solche Stichreaktion (4,11,26).

In der Vergangenheit wurde untersucht, ob Personen, die schwere Lokalreaktion erlitten, bei zukünftigen Stichen ein höheres Risiko für anaphylaktische Reaktionen haben. Es zeigte sich allerdings sogar ein geringeres Risiko von 2 – 15 % (27–32). Eine neuere Studie geht von bis zu 24 % aus, allerdings steht diese aufgrund methodischer Mängel in der Kritik. Es wurden Berichte von Feldstichen ausgewertet, die Unterscheidung der verursachenden Insekten war dabei nicht immer eindeutig (24). Heute wird für Personen, die nur schwere Lokalreaktionen zeigen, aufgrund des geringen Risikos für eine Anaphylaxie, keine Immuntherapie empfohlen. Gleiches gilt für das Mitführen eines Adrenalin-Autoinjektors (24,33,34). Schwere Lokalreaktionen können i.d.R. gut mit oralen Antihistaminika und topisch mit Glucocorticoiden behandelt werden, bei einer weiteren Ausbreitung ggf. auch systemisch (23,35). Eine Immuntherapie ist aus genannten Gründen nicht indiziert, gleiches gilt für die Diagnostik mit Hauttests und Bestimmung von spezifischem IgE (sIgE). Diese sind auch bei Personen mit schweren Lokalreaktionen häufig positiv und können so die Ängste der Patienten verschlimmern, insbesondere weil keine Therapie erfolgen wird (22).

1.3.2 Systemische Reaktion

Klinisch bedeutsamer sind systemische Stichreaktionen, diese können einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. Sie kommen in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 0,34 % bis 7,5 % vor (1,6,7,10–12). Prodromal berichten viele Patienten über ein Kribbeln der Handflächen und Fußsohlen sowie Unruhe (36). Zirka 10 bis 30 Minuten nach dem Stich kommt es zu Haut- und Schleimhautsymptomen wie Urtikaria, Angioödemem und Juckreiz. Des Weiteren können kardiovaskuläre (Hypotonie, Schwindel), gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen, Inkontinenz) und respiratorische (Husten, Atemnot) Symptome auftreten (36). Sind mehr als zwei Organsysteme betroffen spricht man von einer Anaphylaxie. Diese wird in dieser Arbeit

nach Ring und Messmer (37) in 4 Grade eingeteilt und reicht bis zum kardiovaskulären Stillstand, der kritischsten Form der Stichreaktion (4). Bei systemischen Stichreaktionen können die Symptome sehr variabel und subjektiv geprägt auftreten. Angststörungen, chronische spontane Urtikaria und vasovagale Synkope können eine systemische allergische Stichreaktion imitieren (36).

Den Schweregrad einer Reaktion vorherzusagen ist bis heute nicht möglich, allerdings werden verschiedene Risikofaktoren für schwere Stichreaktionen diskutiert. Hierzu gehört vor allem eine erhöhte Mastzellaktivität, z.B. bei Mastozytose. Neben der stark erhöhten Zahl von Mastzellen geht man auch von einer Funktionsstörung mit übermäßiger Mediatorfreisetzung (insbesondere Histamin) aus. Dadurch zeigen diese Personen häufiger systemische Stichreaktionen und schwerere Verläufe. Hautsymptome wie Urtikaria und Angioödem fehlen bei Patienten mit Mastozytose dagegen oftmals (4,38–41). In der Vergangenheit wurden weitere Risikofaktoren diskutiert, zu denen die Studienlage allerdings nicht eindeutig ist. So werden erhöhtes Alter, männliches Geschlecht, Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie eine Medikation mit Betablockern und ACE-Hemmern diskutiert (42). Auch erhöhte spezifische IgE-Antikörper wurden als Risikofaktor für besonders schwere Reaktionen untersucht. Allerdings wurde mehrfach gezeigt, dass die spezifische IgE-Konzentration nicht dem Schweregrad einer Reaktion korreliert. Gleiches gilt für das Gesamt-IgE (43–47).

1.4 Insektengiftallergene

Die beschriebenen Stichreaktionen entstehen durch eine Überreaktion des Immunsystems auf verschiedene Bestandteile des Insektengiftes. Das Gift enthält zytotoxische und neurotoxische Substanzen, wie Peptidverbindungen und Phospholipasen. Zur besseren Gewebegängigkeit sind außerdem sogenannte „Spreading Factors“ enthalten. Hierbei handelt es sich u.a. um Hyaluronidasen und biogene Amine (3). Die Giftbestandteile führen zu einer lokalen Hautreaktion und Schmerzen (4). Allerdings haben viele dieser Stoffe auch ein allergenes Potenzial, und können so zu Sensibilisierungen führen und Allergien auslösen.

Die einzelnen Giftbestandteile können mittels molekularer Allergencharakterisierung ermittelt werden. Sie werden je nach allergenem Potenzial eingeteilt in Major- und Minorallergene. Gegen Majorallergene zeigen gemäß allgemeiner anerkannter Definition mehr als 50 % der allergischen Patienten eine Sensibilisierung, gegen Minorallergene entsprechend weniger als 50 % (48). Zunehmende Bedeutung bekommen Allergene, die die Diagnostik zwischen einzelnen Giften erleichtern. Diese sind für das jeweilige Gift spezifisch und kommen im anderen nicht vor, weshalb sie als Markerallergene bezeichnet werden. Kommen Allergene dagegen in den Giften mehrerer Insektenarten vor, werden sie als homologe, bzw. kreuzreaktive Allergene bezeichnet (36). Für Bienengift sind aktuell 12 Allergene charakterisiert, hiervon gelten bis zu 5 als Majorallergene. Das wichtigste und potenteste ist die Phospholipase A2 (PLA2) (Api m 1), auf das zwischen 57 und 97 % der Patienten eine Sensibilisierung zeigen (49–53). Weitere Majorallergene sind die Hyaluronidase (Api m 2), die saure Phosphatase (Api m 3), die Dipeptidylpeptidase IV (Api m 5) und Icarapin (Api m 10) (2,51,54,55). Markerallergene sind die PLA2, die saure Phosphatase, Melittin und Icarapin. Für Wespengift sind dagegen nur 5 Allergene bekannt. Majorallergene sind die Phospholipase A1 (Ves v 1), die Hyaluronidase (Ves v 2) und Antigen 5 (Ag5 / Ves v 5) (36). Markerallergene für Wespengift sind die PLA1 und Ag5. Insbesondere Ag5 ist von großer Bedeutung, da es sehr hohe Sensibilisierungsquoten von 82 bis 98 % zeigt und gleichzeitig die Differenzierung zu Bienengift ermöglicht (49,56). Die Funktion von Ag5 im Gift ist weitestgehend unklar (56).

Homologe bzw. kreuzreaktive Allergene kommen im Gift von Bienen und Wespen vor (4,36). Diese Allergene sind verantwortlich für Kreuzreaktionen und erschweren die Diagnostik (3,12). Beispielsweise hat die Hyaluronidase des Bienengifts eine 50%ige Sequenzübereinstimmung mit der Hyaluronidase im Wespengift (57). Falsch positive Ergebnisse bei IgE-Sensibilisierungen können allerdings auch durch eine Antigen-Interaktion mit Kohlenhydratketten entstehen. Bei den Allergenen handelt es sich mehrheitlich um Glykoproteine, die häufig einen α -1,3-Fucoserest aufweisen. Diese Kohlenhydratketten werden als *Cross-reactive carbohydrate determinants* (CCD) bezeichnet. Auch diese können als allergene Epitope zur Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern führen (58,59). Die Herstellung CCD-freier Allergene ist daher wichtig für die molekulare Allergiediagnostik und verhindert falsch positive Ergebnisse (2).

1.5 Spezifische Immuntherapie mit Insektengiften

1.5.1 Diagnostik

Die allergenspezifische Immuntherapie ist derzeit die einzige Behandlung, die zuverlässig vor systemischen Stichreaktionen schützt. Für die Therapieempfehlung bedarf es einer nachgewiesenen Sensibilisierung sowie eine systemische Stichreaktion in der Anamnese. Bei Kindern wird sie nur empfohlen, wenn die systemische Reaktion Hautsymptome übersteigt (60).

Die Bestimmung von IgE gegen Bienen- und Wespengift ist neben Hauttests der wichtigste Nachweis einer Sensibilisierung. Allerdings ist die Aussagekraft hinsichtlich der Diagnose und der Therapieempfehlung begrenzt. Häufig kommen asymptomatische Sensibilisierungen vor, außerdem kann eine Kreuzreaktivität anderer Insektengifte nicht immer ausgeschlossen werden (4,36). Zur besseren Einschätzung des spezifischen IgE kann das Verhältnis von sIgE zu Gesamt-IgE betrachtet werden. Eine Studie zeigte, dass Personen mit hohem Gesamt-IgE signifikant höhere sIgE Konzentrationen aufweisen, und umgekehrt (45). Daraus wurde geschlossen, dass bei Patienten mit sehr niedrigem Gesamt-IgE auch niedrige, vermeintlich negative spezifische IgE- Titer zwischen 0,1 und 0,35 kU/l eine klinisch relevante Sensibilisierung bedeuten können (36). Umgekehrt bedeutet dies, dass Personen mit erhöhtem Gesamt-IgE häufiger auch erhöhtes sIgE und gleichzeitig asymptomatische Sensibilisierungen zeigen (61). Das Verhältnis beider Parameter bietet eine Orientierungshilfe, die Messung des Gesamt-IgE wird aber aktuell nicht generell empfohlen (4).

Eine Sensibilisierung kann auch durch Pricktests oder Intrakutantests nachgewiesen werden. Allerdings gilt auch hier, dass ein Sensibilisierungsnachweis nicht zwangsläufig bedeutet, dass der Patient eine Immuntherapie erhalten sollte. Wichtigstes Kriterium für die Indikationsstellung bleibt, mangels Biomarker, die Aussage des Patienten über eine systemische Stichreaktion.

1.5.2 Durchführung der allergenspezifischen Immuntherapie

Bei der Immuntherapie gegen Insektengifte werden Giftextrakte i.d.R. subkutan injiziert. Die Erhaltungsdosis kann konventionell über mehrere Wochen erreicht werden oder innerhalb weniger Tage oder gar Stunden durch Rush- bzw. Ultrarush Protokolle (62–65). Sowohl für Bienen- als auch Wespengift wird derzeit eine Erhaltungsdosis von 100 µg angestrebt. Das Injektionsintervall wird je nach verwendetem Protokoll schrittweise erhöht. Erst ein-, dann zwei-, drei-, vierwöchig, im zweiten Jahr wird das Intervall auf 5 Wochen erhöht, im dritten Jahr auf 6 Wochen (66). Die Gesamtdauer sollte mindestens 3, besser 5 Jahre betragen, da die Effektivität der Therapie mit der Dauer der Durchführung korreliert (27,60,67).

Während der spezifischen Immuntherapie mit Insektengiften können teils schwerwiegende allergische Nebenwirkungen durch die Allergeninjektion auftreten. Die Häufigkeit wird zwischen 8 % und 20 % angegeben. Sie treten meist in der Phase der Dosiserhöhung auf, seltener in der Erhaltungsphase (4,68–70). Als erwiesener Hauptrisikofaktor gilt die Behandlung mit Bienengift, aber auch eine erhöhte Mastzellaktivität führt häufiger zu Komplikationen. Als weitere Risikofaktoren werden schnelle Dosiserhöhung, Einnahme von ACE-Hemmern oder Betablockern, sowie weibliches Geschlecht genannt. Die Studienlage hierzu ist allerdings teils widersprüchlich (4,5,60,69–71). Treten Komplikationen in Form systemischer Reaktionen auf, erfolgt ein Rückschritt im Protokoll und die Fortführung mit der vorletzten gut vertragenen Dosis. Bei wiederholt vorkommenden Komplikationen kann eine Komedikation mit einem H1-Antihistaminikum erfolgen. Auch mit Anti-IgE-Antikörpern wie Omalizumab wurden bereits gute Ergebnisse dokumentiert (72,73).

1.5.3 Wirksamkeit der Immuntherapie mit Insektengiften

Die spezifische Immuntherapie mit Insektengiften ist hochwirksam. In zahlreichen Studien wurden Erfolgsquoten zwischen 77 und 84 % für Bienengift und 91-96 % für Wespengift ermittelt (64,74–76). Als Therapieversagen gilt, wenn nach dem Erreichen der Erhaltungsdosis auf einen Stich eine erneute systemische Reaktion auftritt. Die Effektivität hängt von zahlreichen Faktoren ab: Dem verwendeten Giftpräparat, dem SIT-

Protokoll, der Dosis, der Therapiedauer sowie von patientenindividuellen Risikofaktoren (75,77).

Es ist nicht abschließend geklärt, warum bei manchen Personen durch die Immuntherapie keine Toleranz induziert wird. Daher wird nach einem Marker gesucht, der den Therapieerfolg vorhersagen kann. Hierfür wurden sowohl *in-vivo* als auch *in-vitro* Verfahren betrachtet. Intrakutantestungen beispielsweise können zwar die Reaktivität auf Allergene widerspiegeln, ein Zusammenhang mit dem Therapieerfolg konnte in der Vergangenheit allerdings nicht bestätigt werden (78). Auch Blutparameter wie IgE und IgG zeigten sich nicht ausreichend sensitiv. Seit langem ist bekannt, dass die Immuntherapie auch bei hohen IgE-Titern wirksam ist, und die Wirkung damit nicht maßgeblich von sinkendem IgE abhängt (20,79). Spezifisches IgG4, gemessen gegen gesamte Giftextrakte, gilt derzeit ebenfalls nicht als geeigneter Biomarker zur Beurteilung des Therapieerfolges, obwohl in manchen Studien eine Korrelation gezeigt wurde (4,60,80–84).

Bisher sind lediglich Risikofaktoren bekannt, die häufiger zu Therapieversagen führen: Der wichtigste Risikofaktor ist eine Therapie mit Bienengift (66,74–76). Der Grund für die geringere Erfolgsquote der SIT bei Bienengiftallergie wird in der höheren Komplexität des Giftes und im patientenindividuellen Sensibilisierungsprofil vermutet. So wurde in einer Studie gezeigt, dass therapieresistente Personen häufiger eine dominante Sensibilisierung gegen Api m 10, mit über 50 % der IgE-Antikörper, aufweisen. Dieses Allergen könnte im SIT-Präparat unterrepräsentiert sein, wodurch keine Toleranz gegen es induziert wird (85). Weiterhin werden schwere initiale Stichreaktionen, anaphylaktische Komplikationen während der Therapie sowie die Einnahme von ACE-Hemmern als Risikofaktoren für ein Therapieversagen diskutiert (5,75,76,86). Ebenso umstritten ist eine geringere Effektivität bei Patienten mit Mastozytose bzw. Mastzellerkrankungen. Dieser Zusammenhang wurde mehrfach beschrieben, konnte aber unter anderem in einer Studie der EAACI nicht nachgewiesen werden (76,82). Als gesichert gilt jedoch, dass eine Immuntherapie bei Patienten mit Mastozytose bzw. erhöhter Tryptase im allgemeinen wirksam und sicher ist (38,40,70,75,76,87). Die Immuntherapie sollte allerdings möglichst lange durchgeführt werden, teilweise wird auch eine lebenslange Fortführung empfohlen (60).

Im Falle eines Therapieversagens sollte eine Dosiserhöhung erfolgen und die Therapie mit erhöhter Erhaltungsdosis fortgesetzt werden. Empfohlen wird derzeit 150 µg bei Wespengift und 200 µg bei Bienengift. Die erhöhte Dosis wird i.d.R. gut vertragen und führt in den meisten Fällen zum Wirkeintritt (66,88). Wie bereits beschrieben schützt die Immuntherapie gut gegen anaphylaktische Reaktionen. Die Wirkung gegen Lokalreaktionen ist bisher wenig erforscht. Es wurde gezeigt, dass die Immuntherapie nach 2 Jahren schwere Lokalreaktionen reduzieren kann (23). Der Grund für die verminderten Lokalreaktionen nach der Immuntherapie ist nicht genau geklärt. Denkbar scheint der Zusammenhang mit sinkenden IgE-Titern, auch allergenspezifische IgG-Antikörper wurden hierfür diskutiert (23,89,90).

1.5.4 Physiologie der allergenspezifischen Immuntherapie

Für die toleranzinduzierende Wirkung der SIT werden mehrere Mechanismen verantwortlich gemacht. In der Frühphase kommt es vor allem zu einer Desensibilisierung von Mastzellen und Basophilen. Es wird angenommen, dass die Aktivierungsschwelle steigt und der Gehalt der Granula in Effektorzellen abnimmt (19,20). So wird die Ausschüttung von vasoaktiven Aminen verringert. Dieser Mechanismus wird als Grund für die frühzeitige Schutzwirkung der SIT angesehen, er besteht in der Regel bei Erreichen der Erhaltungsdosis (20,79,91,92).

Die langfristige Schutzwirkung wird dagegen durch Induktion der peripheren T-Zell-Toleranz etabliert (19,20,84,93). Insbesondere regulatorische T-Zellen (Treg) spielen hierbei eine Rolle. Sie werden sowohl bei gesunden als auch bei allergischen Patienten nachgewiesen, allerdings zu unterschiedlichen Anteilen. Bei allergischen Patienten überwiegen TH2-Zellen (94). Wie bereits beschrieben bewirken TH2-Zellen eine verstärkte Produktion von IgE-Antikörpern (16,94). Der Mechanismus der T-Zell Toleranz beruht auf der Verschiebung der Dominanz allergenspezifischer T-Helferzellen. von TH2 zu TH1, sowie der Bildung regulatorischer T-Zellen (Treg). Treg-Zellen sind in der Lage Effektorzellen (Mastzellen, Eosinophile, Basophile) zu supprimieren. Gleichzeitig modulieren sie die Antikörperproduktion, sie hemmen die Bildung von allergenspezifischem IgE und verstärken die Bildung von IgG Antikörpern (95). Zusammenfassend ergeben sich für die Funktionsweise von Treg-Zellen fünf

Mechanismen: Suppression von TH2 Zellen, Suppression antigenpräsentierender Zellen, Suppression inflammatorischer Effekte von TH1 Zellen, Suppression von IgE und Induktion von IgG4, sowie die Unterdrückung von Effektorzellen (20,96).

Allergenspezifischen IgG4 Antikörpern wird aufgrund ihrer blockierenden Fähigkeiten eine Schlüsselrolle in der Toleranzinduktion zugeschrieben (82,90,97,98). Ihr Anteil an IgG-Antikörpern steigt durch die Therapie von ca. 4 % auf bis zu 75 %. Anstiege um das 10 bis 100-fache wurden vielfach berichtet (80,97,99–101). Für die Wirkung von IgG4 werden verschiedene Mechanismen diskutiert: IgG4 konkurriert mit IgE-Antikörpern um immunogene Epitope und vermindert als blockierender Antikörper die Wirkung von IgE, also die Quervernetzung des FcεR1-Rezeptors auf Effektorzellen (99). Des Weiteren besitzt IgG4 eine hohe Bindungsaffinität zum FcγRIIb Rezeptor auf Mastzellen. Die Bindung an diesen Rezeptor inhibiert er die Aktivierung der Effektorzelle und verringert so Freisetzung vasoaktiver Amine (99). Die Bedeutung von IgG4 für den Therapieerfolg ist allerdings umstritten. Zum einen besteht bereits in der Frühphase ein Schutz, obwohl zu diesem Zeitpunkt noch kaum IgG4 gebildet wurde, zum anderen bleibt die Schutzwirkung nach Therapieende trotz sinkender IgG4-Konzentration erhalten (82,102,103).

Für die Sensibilisierung und die allergische Reaktion spielt spezifisches IgE eine zentrale Rolle. Es wird im Laufe der Immuntherapie nach einem initialen Anstieg kontinuierlich reduziert. Nach Abschluss der Therapie bleiben die Werte niedrig und sinken teilweise weiter. Allerdings bleiben sie meist nachweisbar und über dem Niveau nicht allergischer Personen (13,102,104–108). Als Grund für langfristige Antikörpersekretion wird die Persistenz langlebiger Plasmazellen vermutet, die über Monate oder gar Jahrzehnte hochaffine spezifische Antikörper produzieren können (109,110). Allerdings wurde gezeigt, dass die SIT auch bei Patienten mit hohen persistierenden IgE-Titern wirksam ist. Dies lässt darauf schließen, dass die Reduktion von IgE-Antikörpern nicht ausschlaggebend für die Toleranzinduktion ist (20,79).

Die Mechanismen der Toleranzinduktion sind noch nicht abschließend geklärt, es handelt sich um ein komplexes Zusammenspiel humoraler und zellulärer Immunparameter. Insbesondere die frühe Desensibilisierung von Effektorzellen und die periphere T-Zell

Toleranz, die zur Bildung von blockierenden IgG4 Antikörpern führt, scheinen eine Schlüsselrolle zu spielen.

1.6 Stichexposition

Wie bereits beschrieben ist aktuell ist kein Marker bekannt, der die Toleranzinduktion der Immuntherapie zuverlässig vorhersagen kann. Die Stichexposition ist daher noch immer der Goldstandard zur Überprüfung des Therapieerfolges (5). Eine Stichexposition mit einem lebenden Insekt unterscheidet sich grundlegend von anderen Provokationstests, da die Dosis nur bedingt gesteuert und nicht schrittweise erhöht werden kann. Außerdem gibt es Limitationen, die die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von Stichexpositionen einschränken. Z.B. unterliegt die Giftmenge und Zusammensetzung Schwankungen, die vom individuellen Insekt, der Jahreszeit sowie kürzlich verabreichten Stichen abhängt. Des Weiteren spielen die Hautdicke, der Einstichwinkel sowie die Stichdauer eine Rolle (111–114). Bei einem Wespenstich werden zwischen 2 und 20 µg injiziert, bei Bienenstichen sind es dagegen 50 bis 140 µg (3,113,114). Bei Bienenstichen verbleibt der Stachel mit Giftbeutel in der Regel. So wird noch bis zu 30 Sekunden nach dem Stich Gift injiziert (115).

Aufgrund der genannten Limitationen stellt sich die Frage wie zuverlässig die Aussagekraft der Stichexposition ist. Wiederholte Stichexpositionen wurden bisher selten und lediglich bei Kindern untersucht, diese zeigten eine gute Reproduzierbarkeit (116–119). Auch die Auswertung von Feldstichen spiegelte eine vorherige klinische Stichexposition zuverlässig wider (67,111). Daher wird die Stichexposition heute als sehr zuverlässige Untersuchung angesehen. Reaktionen auf zukünftige Feldstiche können dennoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Daher ist umstritten, ob auch nach erfolgreichem Therapieabschluss ein Notfallset mit Adrenalin-Autoinjektor mitgeführt werden sollte (60).

Die Stichexposition wird im allgemeinen als risikoreiche Diagnostik wahrgenommen, allerdings ist vielfach bestätigt, dass die Komplikationsrate gering ist. Zudem sind auftretende systemische Reaktionen meist nicht lebensbedrohlich und lassen sich gut mittels Notfallversorgung kontrollieren. Dennoch wurden auch kritische Fälle

beschrieben, bei denen eine Reanimation erforderlich war (111,120). Daher müssen alle Patienten vorher über möglicherweise lebensbedrohliche Komplikationen aufgeklärt werden. Der Nutzen der Stichexposition überwiegt dem Risiko, und verbessert zudem nachweislich die Lebensqualität der Patienten (121). Als Alternative zur Stichexposition ist lediglich das Abwarten eines Feldstiches möglich. Da in diesen Fällen keine adäquate Notfalltherapie erfolgen kann, ist dieser von einem ungleich höheren Risiko. Eine ärztlich beaufsichtigte Stichexposition ist daher dem Feldstich vorzuziehen (5).

1.7 Zielsetzung der Studie

Seit Jahrzehnten wird die Stichexposition genutzt, um den Therapieerfolg der allergenspezifischen Immuntherapie mit Insektengiften zu beurteilen. Im Zuge dieser Dissertation soll die Aussagekraft der Stichexposition erweitert werden, und insbesondere die auftretende Lokalreaktion untersucht werden. Hierfür werden Daten von Patienten ausgewertet, die eine spezifische Immuntherapie durchlaufen. Immunologisch relevante Blutparameter werden zu Therapiebeginn und zur Stichexposition gemessen, um deren Veränderung zu ermitteln.

Ein Hauptaugenmerk dieser Studie soll auf der Betrachtung der Lokalreaktion liegen. Um das grundsätzliche Verständnis über diese zu verbessern, wurde die Entstehung der Lokalreaktion im zeitlichen Verlauf dokumentiert. Außerdem werden Faktoren ermittelt, die die Reaktion verstärken oder abschwächen. Zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der Lokalreaktion, lassen sich umgekehrt möglicherweise Schlüsse auf den Verlauf zukünftiger Stichereignisse ziehen. Daher wurde folgende Hypothese aufgestellt:

1. Die Lokalreaktion ist in ihrem Ausmaß abhängig von immunologisch relevanten Blutparametern (IgE, IgG4, Tryptase, Gesamt-IgE), dem Alter und Geschlecht des Patienten, sowie dem verursachenden Insekt.

Des Weiteren sollen im Zuge dieser Dissertation nicht tolerierte Stichexpositionen gesondert betrachtet werden. Ggf. zeigen sich Unterschiede zu Personen mit erfolgreicher Toleranzinduktion, auch hinsichtlich der Lokalreaktion. Es ergeben sich weitere folgende Hypothesen:

2. Die Toleranzinduktion kann durch immunologische Biomarker vorhergesagt werden.
3. Die Lokalreaktion unterscheidet sich bei therapieresistenten und toleranten Personen und eignet sich als Marker für Toleranz unter allergenspezifischer Immuntherapie.

Neue Erkenntnisse über die Entwicklung von Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen sowie deren Unterscheidung, könnten die Diagnostik und Therapie der Insektengiftallergien weiter verbessern.

2. Patienten und Methoden

2.1 Betreuungsschema für Patienten mit Insektengiftallergien

Alle Patienten mit Insektengiftallergie durchlaufen an der Universitäts-Hautklinik in Tübingen ein standardisiertes Therapieprotokoll. Die Behandlung wird im Rahmen der regulären medizinischen Versorgung durchgeführt und nicht im Rahmen einer klinischen Studie. Zunächst wird in Kombination von Anamnese, Hauttests, und Sensibilisierung durch IgE-Antikörper die Diagnose einer Insektengiftallergie gestellt. Zur Therapieempfehlung gehört, dass eine systemische Stichreaktion in der Anamnese berichtet wird. Bei den Hauttests werden Pricktests gegen Bienen- und Wespengifte mit einer Dosis von 1 – 300 µg/ml durchgeführt, falls diese negativ sind folgen Intrakutantests mit 1 µg/ml. Des Weiteren werden Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie, wie eine Medikation mit Betablockern und ACE-Hemmern, ausgeschlossen. Bei diesen muss vor Therapiebeginn die Medikation umgestellt werden.

Für die Einleitung der Immuntherapie wird ein Protokoll modifiziert nach Brehler et al. (63) angewandt. Dieses wird als dreitägiges Rush-Protokoll mit 9 Injektionen als stationäre Behandlung durchgeführt. Die angestrebte Erhaltungsdosis beträgt sowohl bei Bienen- als auch bei Wespengift 100 µg und wird bei Bienengiftallergikern mit erhöhter Serumtryptase ab 11,4 µg/l auf 200 µg erhöht. Frühestens 12 Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis erfolgt, bei Einverständnis des Patienten, die stationäre Stichexposition mit dem jeweiligen Insekt. Diese soll den Therapieerfolg bestätigen oder Personen mit unzureichender Schutzwirkung detektieren. Kommt es durch die Stichexposition zu einer systemischen Reaktion wurde die Erhaltungsdosis erhöht, auf 200 µg bei Bienengift und 150 µg bei Wespengift. Ein Therapieabschluss erfolgt idealerweise nach 5 Jahren, bei Risikopatienten wie z.B. schweren Mastzellerkrankungen, kann eine längere Fortführung der Therapie erwogen werden. (Abbildung 1)

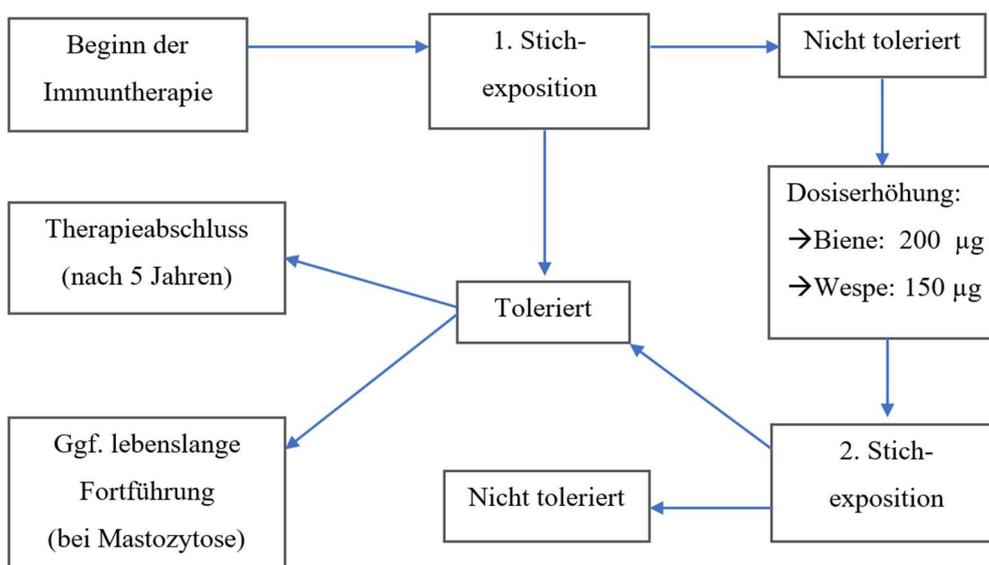


Abbildung 1: Betreuungsschema für Patienten mit Insektengiftallergie

2.2 Durchführung der Stichexposition

Die Stichexpositionen wurden gemäß den Empfehlungen der EAACI durchgeführt (34,111). Die Wespen (*Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*, *Vespula saxonica*) wurden von einem zertifizierten Schädlingsbekämpfer bezogen, die Bienen (*Apis mellifera*) von einem Imker. Die Insekten werden innerhalb einer Saison immer demselben Stock entnommen.

Die Stichexposition findet als eintägige stationäre Behandlung statt. Im Vorfeld wird der Patient über den Ablauf und die Risiken der Exposition aufgeklärt, insbesondere über die Möglichkeit schwerer anaphylaktischer Reaktionen, die letal verlaufen können. Die Stichexposition findet unter Beobachtung eines Anästhesieteams statt, es wird ein großlumiger Venenverweilkatheter gelegt, die Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Sauerstoffsättigung) werden kontinuierlich gemessen. Das Insekt wird mit Hilfe eines Netzes oder einer Pinzette auf dem Oberschenkel des Patienten platziert und, falls nötig, zum Stich motiviert (Abbildung 2, Abbildung 3). Verbleibt der Stachel in der Haut wird dieser entfernt. An der Einstichstelle bildet sich eine Lokalreaktion, diese umfasst eine Quaddel als Zeichen der allergischen Sofortreaktion sowie ein umgebendes Erythem (Abbildung 4). Die Quaddel wird nach 5, 10, 15 und 20 Minuten am maximalen

Durchmesser vermessen. Nach 20 Minuten klingt die Quaddel ab. Das Erythem wird ebenfalls vermessen, anhand zweier zueinander senkrechter Achsen am größten Durchmesser. Diese Vermessung findet ebenso nach 5, 10, 15 und 20 Minuten statt, allerdings zusätzlich auch nach 2 Stunden und 20 Stunden, um die Entzündungsreaktion zu protokollieren.



Abbildung 2:
Platzierung des Insekts

(Aus dem Fotoarchiv des UKT (Allergologie), mit freundlicher Genehmigung)



Abbildung 3:
Stich einer Wespe

(Aus dem Fotoarchiv des UKT (Allergologie), mit freundlicher Genehmigung)



Abbildung 4:
Vermessung der
Lokalreaktion. Das Foto zeigt
die Vermessung des Erythems,
ebenfalls zu sehen ist die
auftretende Quaddel.

(Aus dem Fotoarchiv des UKT
(Allergologie), mit freundlicher
Genehmigung)

2.3 Datenerhebung

Die Diagnostik und Therapie der Insektengifte werden in der Allergologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen seit längerem wissenschaftlich aufgearbeitet. Daher waren bereits alle Personen identifiziert und die allgemeinen Patienteninformationen (Identifikationsnummer, Geschlecht, Geburtsdatum) in einem Datensatz zusammengefasst. Dieser enthielt außerdem Informationen zur allergologischen Diagnostik: Unter anderem Ergebnisse von Hauttests gegen Bienen- und Wespengifte sowie gegen Aeroallergene (Gräser, Hausstaubmilben, Tierhaare), Informationen zum Anaphylaxiegrad bei initialem Stich, Informationen zur durchgeführten Immuntherapie (Identifikationsnummer der SIT, Insekt, Datum der Einleitung, Datum der Stichexposition, Komplikationen). Des Weiteren wurden spezifische IgG4 Messwerte gegen Bienen- und Wespengift aus einem vorherigen Projekt übernommen und über die Identifikationsnummer zugewiesen. IgG4-Antikörper wurden zu Beginn der Immuntherapie und bei der Stichexposition gemessen.

Die vorhandenen Daten wurden im Zuge dieser retrospektiven Arbeit um die Ergebnisse der Stichexposition ergänzt. Hierfür wurde das in der digitalen Patientenakte befindliche Protokoll der Stichexposition aufgesucht, ausgewertet, und für den Datensatz digitalisiert. Erhoben wurde die Vermessung der Quaddel und der Rötung. Diese Informationen liegen

bei vollständiger Dokumentation nach 5, 10, 15 und 20 Minuten vor, für die Rötung zusätzlich nach 2 Stunden und 20 Stunden. Zusätzlich wurde retrospektiv aus dem Stichprotokoll sowie aus Arztbriefen ermittelt, ob die Stichexposition komplikationslos toleriert wurde. Als „nicht komplikationslos toleriert“ gilt eine Stichexposition, wenn es zu einer systemischen Reaktion kam. Für diese Patienten wurden die auftretenden Symptome sowie die angewandte Notfallmedikation aus dem Patienteninformationssystem erfasst. Außerdem wurden die Konsequenzen der Stichexposition ermittelt. Ob es danach zu einer Erhöhung der Erhaltungsdosis gekommen ist, ob eine weitere Stichexposition durchgeführt wurde, Reaktionen auf diese, sowie, falls vorhanden, die Vermessung der Lokalreaktion der zweiten Stichexposition.

Ergänzt wurde der Datensatz außerdem um Blutwerte der Patienten: spezifische IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift, Serumtryptase und Gesamt-IgE-Antikörper. Diese wurden jeweils zu Beginn der Immuntherapie und zur Stichexposition ermittelt. Sie wurden aus dem Laborinformationssystem „SwissLab“ (Nexus AG®) der Universitätsklinik entnommen und über die Patientenidentifikationsnummern zugewiesen. Durch die Daten zu beiden Messzeitpunkten ist es möglich die Veränderung im Verlauf der Immuntherapie darzustellen.

Spezifische IgE Antikörper wurden hierfür im Rahmen der Routinediagnostik für Insektengiftallergien quantitativ mittels ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) ermittelt. Zur Auswertung wurden die gängigen Grenzwerte und Empfehlungen für Allergologiediagnostik mittels *ImmunoCAP*® übernommen. Spezifisches IgE gilt als positiv / sensibilisiert ab CAP-Klasse 1, entsprechend $\geq 0,35$ kU/l (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der spezifischen IgE Antikörper in CAP-Klassen

Spezifisches IgE [kU/l]	Beurteilung	CAP-Klasse
< 0,35	Negativ	0
0,35 – 0,69	Grenzwertig positiv	1
0,7 – 3,49	Schwach positiv	2
3,5 – 17,49	Positiv	3
17,5 – 52,49	Stark positiv	4
50 – 99,99	Sehr stark positiv	5
≥ 100	Sehr stark positiv	6

Zusätzlich zu den spezifischen Antikörpern gegen Bienen- und Wespengift wurde das Gesamt-IgE ermittelt, dieses umfasst alle zirkulierenden IgE-Antikörper im peripheren Blut. Insbesondere hohe Titer >150 kU/l geben einen Hinweis auf eine atopische Veranlagung (Tabelle 2). Über das Gesamt-IgE allein wurde keine spezifische Sensibilisierung diagnostiziert oder ausgeschlossen.

Tabelle 2: Einteilung der Gesamt-IgE Antikörper

Gesamt-IgE [kU/l]	Beurteilung
< 20	Allergie unwahrscheinlich
20 - 150	Allergie möglich
> 150	Allergie wahrscheinlich

Des Weiteren wurde die Serumtryptase gemessen, als Grenzwert für erhöhte Werte wird 11,4 µg/l angesehen. Dieser Wert entspricht der 95. Perzentile der Tryptase (Tabelle 3). Eine erhöhte Serumtryptase ist nicht ausreichend sensitiv oder spezifisch, um eine Mastozytose nachzuweisen, allerdings sind Mastzellerkrankungen bei Tryptasewerten > 20 µg/l wahrscheinlicher und wurden in entsprechenden Fällen weiter abgeklärt.

Tabelle 3: Einteilung der Serumtryptase

Tryptase [$\mu\text{g/l}$]	Beurteilung
< 11,4	Negativ
11,4 – 20,0	Erhöhte Serumtryptase
> 20,0	Erhöhte Serumtryptase, (Verdacht auf Mastozytose)

Das spezifische IgG4 wurde gegen Bienen- und Wespengift erhoben. Bei den meisten Messungen endete der Messbereich bei 30,00 kU/l, höheren Messwerte wurden mit 30,01 kU/l codiert. Diese Werte wurden für die Veränderung der Blutwerte nicht berücksichtigt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einteilung der spezifischen IgG4-Antikörper

Spezifisches IgG4 [kU/l]	Beurteilung
$\leq 0,07$	Negativ
> 0,07	IgG4 vorhanden
30,00	Oberes Ende des Messbereiches

Zusammenfassend beinhaltet der entstandene Datensatz Informationen zu den Patienten, zur spezifischen Immuntherapie und zur Stichexposition. Letztere wurden zwischen 2007 und 2020 an der Universitäts-Hautklinik durchgeführt. Einschlusskriterium für diese retrospektive Auswertung war, dass das Protokoll der Stichexposition inklusive der Vermessung der Lokalreaktion in der Patientenakte vorlag und auswertbare Informationen enthielt.

2.6 Auswertungsplan

Bei der Datenauswertung wurde als Zielparame-ter die Fläche von Quaddel und Erythem betrachtet. Dafür wurde aus dem Durchmesser der Quaddel eine Kreisfläche berechnet ($F_{\text{Quaddel}} = \pi \cdot r^2$), und aus der Vermessung des Erythems anhand zweier senkrechter

Achsen die Fläche einer Ellipse ($F_{\text{Erythem}} = \pi \cdot r_1 \cdot r_2$). Mit der Fläche der Lokalreaktion wurden verschiedene Parameter korreliert, um deren Einfluss auf die Reaktion zu ermitteln. Hierzu gehört der Einfluss des Insektes (Biene/Wespe), immunologische Parameter (spezifisches IgE und IgG4, Gesamt-IgE, Tryptase) aber auch patientenspezifische Parameter, wie das Alter (zum Zeitpunkt des Stichs) und das Geschlecht. Neben der Lokalreaktion wurden auch die Personen mit nicht tolerierten Stichexpositionen gesondert betrachtet, und Zusammenhänge mit anderen Parametern dargestellt.

Zusätzlich wurde die Veränderung der Blutwerte von der Einleitung der Immuntherapie bis zur Stichexposition ermittelt. Als Änderung gilt hierbei ein Anstieg oder eine Reduktion um mehr als 20 % des Ausgangswertes.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit *IBM® SPSS® Statistics* Version 27 für *Windows 10*. Diese umfasst statistische Analysen sowie die Erstellung von Diagrammen. Für Abbildung 11 kam zusätzlich *Microsoft Excel® 356* Version 2104 zum Einsatz. Tabellen wurden mit *Microsoft Word®* Version 2104 erstellt.

Ein Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk wurde durchgeführt, diese wird für jegliche folgende Analyse nicht angenommen. Für Korrelationsanalysen zwischen zwei mindestens ordinalskalierten Merkmalen wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman gebildet. I.d.R. erfolgte im Anschluss eine Unterteilung des zu untersuchenden Parameters in 3 Gruppen (ordinalskaliert), die mittels Kruskal-Wallis-Test auf Signifikanz geprüft wurden. Als Signifikanzniveau wird stets 5 % ($p < 0,05$) angenommen. Post Hoc Tests zwischen den Gruppen wurden mittels nichtparametrischem Rangsummentest nach Mann-Whitney durchgeführt. Zur Alphafehlerkorrektur erfolgte bei multiplen Testen eine Korrektur nach Holm-Bonferroni. Die zuvor ermittelte Irrtumswahrscheinlichkeit (p) wird entsprechend angepasst (p_{adj}), das Signifikanzniveau bleibt folglich gleich. Korrelationen zwischen zwei nominal oder ordinal skalierten kategorialen Variablen wurden mittels Exaktem Test nach Fisher auf Signifikanz geprüft. Auch hier liegt das Signifikanzniveau bei 5 %.

Die verwendete deskriptive Datenanalyse umfasst Häufigkeiten, Kreuztabellen sowie Lageparameter. Für letztere wurde aufgrund der Datenstruktur mit vielen Ausreißern der Median bevorzugt und jeweils mit 25 % (Q1) und 75 % (Q3) Quartil angegeben.

2.8 Datenschutz und Ethik

Alle Informationen stammen aus dem Patientenverwaltungsprogramm sowie dem Laborinformationssystem der Universitäts-Hautklinik. Es gelten damit die üblichen Datenschutzstandards der Universitätsklinik. Zur Datenauswertung wurden Identifikationsnummern zugewiesen und der Datensatz anonymisiert.

Eine Beratung durch die Ethik-Kommission hat unter folgender Projekt-Nr. stattgefunden: 065/2019BO2.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Demographie

Der im Zuge der Arbeit entstandene Datensatz umfasst 971 Personen, darunter waren 519 Männer (53,5 %) und 452 Frauen (46,5 %). Dies entsprach einem annähernd ausgeglichenen Verhältnis von 1,14:1. Das Durchschnittsalter betrug 47,5 Jahre (\pm SD: 16,64 Jahre, Min.: 7 Jahre, Max.: 83 Jahre) (Abbildung 5). Der Anteil minderjähriger Patienten (unter 18 Jahren) betrug 5,47 % ($n = 53$).

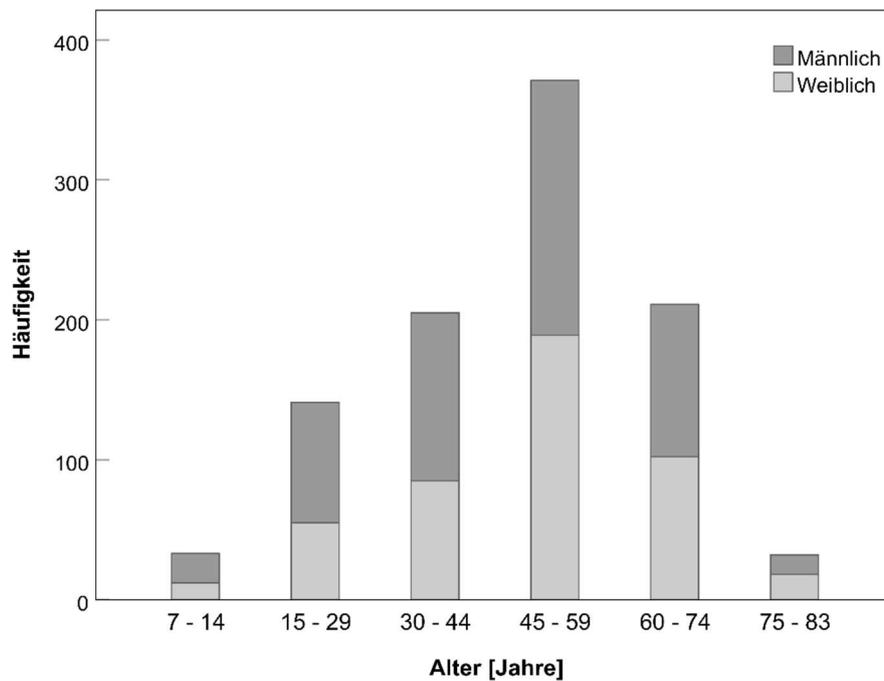


Abbildung 5: Geschlechts- und Altersverteilung des Patientenkollektivs

3.1.2 Immuntherapie mit Insektengiften

Die Diagnostik der Insektengiftallergie erfolgte durch Anamnese, Hauttestung und Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper. Hauttestergebnisse lagen für 950 Personen vor. Davon zeigten 81 (8,5 %) Personen keine Sensibilisierung, 121 (12,7 %) eine Sensibilisierung gegen Bienengiftallergene, 511 Personen (53,8 %) gegen Wespengiftallergene und 237 Personen (24,9 %) gegen Allergene beider Insektengifte. Die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper zeigte ein positives Ergebnis ($\geq 0,35$ kU/l) für beide Insektengifte bei 463 Personen (47,8 %), nur für Bienengift bei 97 Personen (10 %), und nur für Wespengift bei 358 Personen (36,9 %). 51 Personen (5,3 %) zeigten keine erhöhten Werte für spezifische IgE-Antikörper.

Da alle Patienten mindestens eine systemische Stichreaktion in der Anamnese berichteten, wurde eine spezifische Immuntherapie gegen Bienen-, Wespen- oder beide Insektengifte eingeleitet. Von den 971 Individuen unterzogen sich 188 Personen einer Hyposensibilisierung gegen Bienengift und 730 gegen Wespengift. Hinzu kamen jeweils 53 Personen, die eine Hyposensibilisierung gegen beide Insekten durchgeführt haben (Abbildung 6). Die Abweichung zu den insgesamt 994 dokumentierten Stichexpositionen entsteht durch Personen, die eine Doppel-Immuntherapie durchliefen, aber nur mit einer Stichexposition im Datensatz vertreten waren. Im Folgenden werden nun nicht mehr die Individuen betrachtet, sondern die 994 dokumentierten Stichexpositionen. Dies ergibt insgesamt 224 (22,5 %) Stiche von Bienen und 770 (77,5 %) von Wespen.

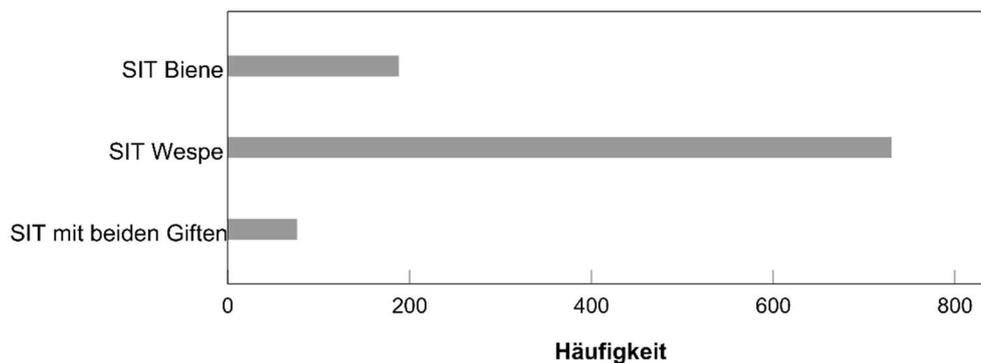


Abbildung 6: Immuntherapie mit Insektengiften: Häufigkeit der durchgeführten spezifischen Immuntherapie (SIT) im untersuchten Patientenkollektiv

3.1.3 Blutparameter im Verlauf der Immuntherapie

Die hier untersuchten Blutparameter wurden jeweils kurz vor der Einleitung der spezifischen Immuntherapie sowie vor der Stichexposition gemessen. Diese Zeitspanne betrug durchschnittlich 120 Wochen (\pm SD: 43 Wochen). Die Differenz der Blutwerte stellt somit die Änderung im Laufe der Immuntherapie bis zur Stichexposition dar. Von sinkenden bzw. steigenden Werten wurde ausgegangen, wenn sich diese um mehr als 20 % ihres Ursprungswertes veränderten.

3.1.3.1 Gesamt-IgE

Die gesamten IgE Antikörper sanken im Laufe der Immuntherapie von 75,4 kU/l auf 70,4 kU/l (Median). Allerdings gehörte dieser Parameter zum zweiten Zeitpunkt nicht zur Standarddiagnostik, weshalb nur wenige Daten vorlagen (Tabelle 5). Zu Beginn hatten 27,3 % ($n = 186/681$) einen Titer von mindestens 150 kU/l, bei dieser Gruppe kann von einer atopischen Veranlagung ausgegangen werden. Dieser Anteil sank bis zur Stichexposition auf 24,9 % ($n = 42/169$).

75,7 % der Patienten zeigten im Verlauf konstante Gesamt-IgE Werte (Veränderung ≤ 20 %). Bei 10,7 % sind die Werte gesunken (-48,4 % / -43,2 kU/l). Letztere hatten zu Beginn einen Median von 68,95 kU/l (Q1: 42,97 kU/l; Q3: 155,0 kU/l). Weitere 13,6 % der Patienten zeigten einen steigenden Titer. Sie hatten zu Beginn im Median 56,9 kU/l (Q1: 18,0 kU/l; Q3: 97,1 kU/l) und stiegen um +37,9 % ($\cong +27,4$ kU/l). Zusammenfassend blieben die Gesamt-IgE Antikörper im Verlauf weitestgehend stabil, es gibt keinen klaren Hinweis für einen Effekt der Immuntherapie auf diesen Parameter.

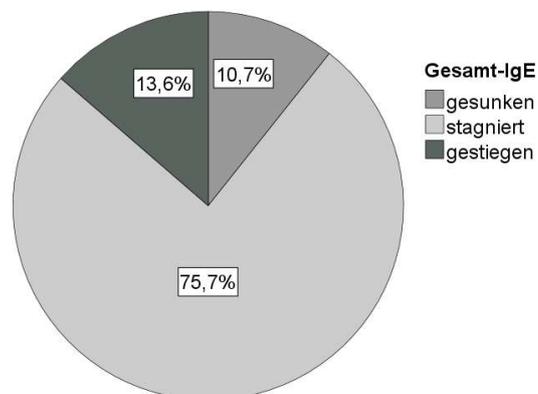


Abbildung 7: Veränderung des Gesamt-IgE im Verlauf der Immuntherapie

3.1.3.2 Tryptase

Die Serumtryptase betrug bei Betrachtung aller vorhandenen Fälle zu beiden Messzeitpunkten im Median 4,7 µg/l (Tabelle 5). In 8,4 % der Fälle (n = 83/908) traten erhöhte Tryptasewerte über dem Schwellenwert von 11,4 µg/l auf. Auch diese Personengruppe zeigte keine wesentliche Änderung der Tryptase im Laufe der SIT. Der Anteil erhöhter Tryptasewerte stieg zur Stichexposition geringfügig auf 9,78 % (n = 73/681).

Die Serumtryptase blieb bei 66,1 % der Personen konstant (Veränderung ≤ 20 %). 20,6 % der Patienten zeigte sinkende Werte, sie begannen bei 4,9 µg/l (Q1: 3,6 µg/l; Q3: 768 µg/l) und sanken im Verlauf um -30,8 % ($\hat{=}$ -1,4 µg/l). Bei weiteren 13,3 % der Personen stieg die Serumtryptase von 3,5 µg/l (Q1: 2,4 µg/l; Q3: 5,3 µg/l) um +35,4 % ($\hat{=}$ +1,4 µg/l). Zusammenfassend ist auch bei der Tryptase davon auszugehen, dass sie nicht wesentlich durch die Immuntherapie beeinflusst wird.

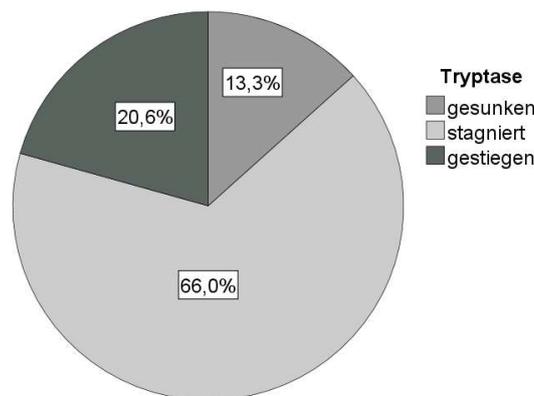


Abbildung 8: Veränderung der Serumtryptase im Verlauf der Immuntherapie

3.1.3.3 Spezifische IgE-Antikörper

Die spezifischen IgE Antikörper wurden als wesentlicher Bestandteil der Basisdiagnostik jeweils gegen Bienen- und Wespengift ermittelt. IgE-Sensibilisierungen lagen bei 47,8 % der Personen für beide Gifte vor, bei 10 % nur für Bienengift und bei 36,9 % für Wespengift. Bei 5,3 % der Personen war keine Sensibilisierung über IgE nachweisbar. Im Folgenden wird nun nur noch der sIgE-Wert verwendet, der für die jeweils durchgeführte Immuntherapie relevant ist. D.h. sIgE gegen Wespengift bei einer Immuntherapie mit Wespengift, und sIgE gegen Bienengift bei einer Immuntherapie mit Bienengift. Die Betrachtung der spezifischen IgE-Antikörper (vor der Immuntherapie) in CAP-Klassen (siehe Tabelle 1) ergab folgende Häufigkeiten (n = 992): 5,7 % in CAP-Klasse 0, 8,4 % in CAP-Klasse 1, 30,0 % in CAP-Klasse 2, 35,5 % in CAP-Klasse 3, 14,2 % in CAP-Klasse 4, 3,7 % in CAP-Klasse 5 sowie 2,5 % in CAP-Klasse 6.

Die Veränderung von spezifischem IgE gegen Bienengift war für 223 Fälle auswertbar. Der Median lag zu Beginn der Immuntherapie bei 7,3 kU/l und sank auf einen Median von 4,4 kU/l (Tabelle 5). In der Mehrheit der Patientenfälle (63,5 %; n = 141) sank der Median des bienenspezifischen IgE um -67,44 % (\cong -7,8 kU/l). Diese Patienten hatten zu Beginn etwas höhere Werte mit 11,2 kU/l (Q1: 5,2 kU/l; Q3: 39,2 kU/l). Weitere 11,7 % (n = 26) der Patienten zeigten keine wesentliche Änderung (Veränderung \leq 20 %). Bei 24,8 % (n = 55) stieg das sIgE von 2,1 kU/l (Q1: 0,63 kU/l; Q3: 5,2 kU/l) um +133 % (\cong +2,5 kU/l).

Die Dynamik der wespenspezifischen IgE-Antikörper verhielt sich sehr ähnlich: Zu Beginn betrug der Titer im Median 3,7 kU/l und sank im Verlauf auf 2,9 kU/l (Tabelle 5). Bei 54,5 % (n = 414) der Patienten sank das spezifische IgE im Verlauf der SIT. Diese hatten zu Beginn einen Median von 6,85 kU/l (Q1: 2,9 kU/l; Q3: 20,87 kU/l) und sanken um -66,1 % (\cong -4,05 kU/l). Weitere 34,1 % (n = 259) starteten bei einem Median von 1,3 kU/l (Q1: 0,51 kU/l; Q3: 3,7 kU/l) und stiegen im Verlauf um +155 % (\cong +2,7 kU/l). Bei 11,4 % (n = 87) der Patienten mit Immuntherapie gegen Wespengift blieb der Wert konstant (Abbildung 10).

Es ist somit davon auszugehen, dass das allergenspezifische IgE durch die Immuntherapie sinkt. Dies konnte für die Mehrheit der Fälle nachgewiesen werden, wobei ein nicht

unerheblicher Teil auch stagnierende oder steigende Werte aufwies. In CAP-Klassen betrachtet sanken 41,4 % der Patienten um mindestens eine Klasse, 22,2 % stiegen um mindestens eine CAP-Klasse, die restlichen 36,4 % blieben unverändert. Da sich die bienen- und wespengiftspezifischen IgE-Antikörper im Verlauf der Immuntherapie sehr ähnlich verhalten, werden diese im Folgenden zusammen betrachtet, immer mit dem relevanten Wert für die durchgeführte Immuntherapie.

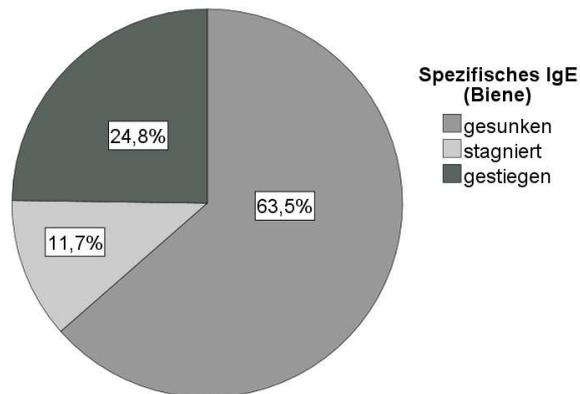


Abbildung 9: Veränderung des bienengiftspezifischen IgE im Verlauf der Immuntherapie. Betrachtet werden nur Personen mit Bienengiftallergie

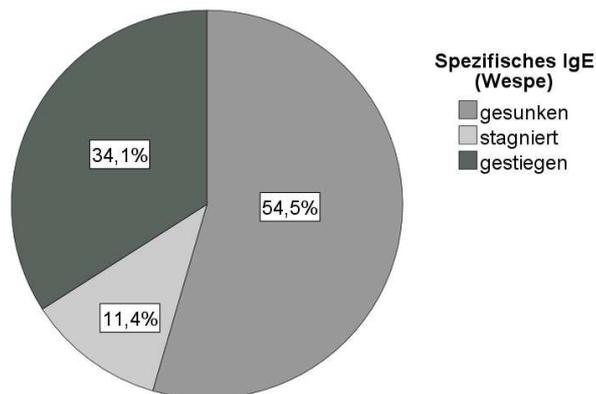


Abbildung 10: Veränderung des wespengiftspezifischen IgE im Verlauf der Immuntherapie. Betrachtet werden nur Personen mit Wespengiftallergie

3.1.3.4 Spezifische IgG4 – Antikörper

Antikörpern der IgG4-Klasse wird aufgrund ihrer blockierenden Aktivität eine zentrale Rolle bei der Toleranzinduktion im Zuge der allergenspezifischen Immuntherapie zugeschrieben. Um die IgG4-Induktion durch die Immuntherapie nachvollziehen zu können, wurden die spezifischen Antikörper zu Beginn der Immuntherapie und zur Stichexposition ermittelt. Die Messung erfolgte jeweils bienen- und wespengiftspezifisch gegen gesamte Giftextrakte. Bei der Auswertung wurde nur der Wert für die jeweilige Immuntherapie verwendet. Für die Analyse der Veränderung des IgG4 im Verlauf der Therapie wurden 3 mögliche Szenarien unterschieden: Bei den meisten Patienten wurde die Bildung von IgG4 in der Immuntherapie induziert, diese hatten zu Beginn kein oder wenig IgG4 und zeigen einen deutlichen Anstieg im Laufe der Therapie. Des Weiteren wurden Patienten betrachtet, die zu Therapiebeginn bereits IgG4 aufwiesen, allerdings im Verlauf der Immuntherapie stagnierende oder sinkende Titer zeigten. Das dritte Szenario sind Patienten, die kein IgG4 bildeten, also vor und nach der Immuntherapie kein IgG4 ($\leq 0,07$ kU/l) aufwiesen.

Die Messung von IgG4 gegen Bienengift lag vor Beginn der Immuntherapie für 124 Personen vor. Der Titer lag im Median bei 0,93 kU/l. Zu diesem Zeitpunkt hatten 10,5 % ($n = 13 / 124$) per Definition kein IgG4 ($\leq 0,07$ kU/l), entsprechend hatten 89,5 % der Bienengiftallergiker bereits IgG4 vor Therapiebeginn. Zur Stichexposition fand eine erneute Messung statt, um die Induktion von IgG4 zu erfassen. Hierfür lagen Ergebnisse für 121 Personen mit Bienengifttherapie vor. Der Titer betrug im Median 12,1 kU/l (Q1: 8,06; Q3: 19,05). Bei 11,6 % ($n = 14/121$) der Patienten stieg das IgG4 so stark, dass der maximale Messwert von 30,00 kU/l überschritten wurde. Um starke Verzerrungen zu vermeiden, wurden diese Patienten mit maximalem Messwert für die folgenden Analysen der Blutwertveränderung nicht berücksichtigt. Daher waren für die Bienengifttherapie nur Veränderungen für 101 Fälle auswertbar. Von diesen zeigte die Mehrheit (92,1 %, $n = 93$) deutlich steigende Titer im Verlauf der Therapie. Diese Gruppe startete bei 0,76 kU/l im Median (Q1: 0,2 kU/l, Q3: 2,04 kU/l) und erreichte zur Stichexposition 11,3 kU/l (Q1: 7,3 kU/l, Q3: 16,4 kU/l). Darüber hinaus zeigten 7 % ($n = 7/101$) zu Beginn vorhandenes IgG4 ($> 0,07$ kU/l), während der Immuntherapie allerdings stagnierende oder gar sinkende Titer. Diese Gruppe hatte zu Beginn bereits 13,1 kU/l (Q1: 10,8 kU/l, Q3: 22,6 kU/l) und zur Stichexposition 12,9 kU/l (Q1: 0,6 kU/l, Q3: 21,8 kU/l). Des Weiteren

gibt es einen Fall (0,8 %, n = 1/121) in dem kein IgG4 gebildet wurde, dieser Patient zeigte zu beiden Messzeitpunkten Werte unter dem Grenzwert von 0,07 kU/l.

Wespengiftspezifisches IgG verhielt sich im Verlauf der Immuntherapie sehr ähnlich: Für die erste Messung zu Beginn der Therapie lagen 451 Messwerte vor, der Titer betrug im Median 0,66 kU/l (Q1: 0,17 kU/l; Q3: 2,96 kU/l). Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits 85,8 % der Personen vorhandenes IgG4 gegen Wespengift (> 0,07 kU/l). In weiteren 14,2 % (n = 64/451) der Fälle bestand entsprechend kein IgG4 zu Beginn der Therapie. Zur Stichexposition betrug der Titer dagegen im Median 14,3 kU/l (Q1: 8,4 kU/l; Q3: 21,2 kU/l). Da auch hier in 8,7 % (n = 34/389) der Fälle der maximale Messwert erreicht wurde, wurden diese für die Analyse der Blutwertveränderung nicht berücksichtigt. Daher waren Blutwertveränderungen für 330 Fälle auswertbar. Von diesen zeigten mit 92,4 % (n = 305/330) die meisten Patienten zu Beginn kein oder wenig IgG4 und einen deutlichen Anstieg durch die Therapie. Diese Gruppe startete bei 0,62 kU/l (Q1: 0,18 kU/l; Q3: 2,32 kU/l) und stieg zur Stichexposition auf 13,9 kU/l (Q1: 8,93 kU/l; Q3: 19,9 kU/l) an. Weitere 6,4 % (n = 21/330) zeigten stagnierende oder sinkende IgG4 Titer im Laufe der Therapie. Diese hatten zu Beginn bereits höhere Titer mit 7,14 kU/l (Q1: 2,12 kU/l; Q3: 15,2 kU/l) und zur Stichexposition 4,8 kU/l (Q1: 1,8 kU/l; Q3: 13,0 kU/l). Auch unter den Patienten mit Wespengiftallergie gab es Patienten, die kein IgG4 gebildet haben, und zu keinem Zeitpunkt die 0,07 kU/l überstiegen. Dies traf auf 1,2 % (n = 4/330) der Personen zu.

Bienen- und wespengiftspezifische IgG4-Antikörper verhalten sich demnach sehr ähnlich, weshalb sie im Folgenden zusammen betrachtet werden, jeweils mit dem relevanten Wert für die durchgeführte Immuntherapie. Bei fast allen Patienten kam es zu einem deutlichen Anstieg des IgG4-Titers. Steigerungen um mehr als das 10-fache waren die Regel, allerdings traten auch Steigerungen um das 100-fache auf. Ein kleinerer Teil der Patientenfälle zeigte hingegen keine IgG4-Induktion durch die allergenspezifische Immuntherapie und damit stagnierende oder sinkende Titer. Die Auswirkung verschiedener IgG4-Verläufe und IgG4-Titer auf die Lokalreaktion und auf den Therapieerfolg werden im späteren Verlauf der Arbeit erläutert.

Tabelle 5: Blutparameter im Verlauf der Immuntherapie bei Betrachtung aller vorhandenen Fälle.

	SIT-Einleitung		Stichexposition	
	n	Median (Quartil)	n	Median (Quartil)
Gesamt-IgE	681	75,4 kU/l; (Q1: 34,7 / Q3: 155,0)	169	70,4 kU/l (Q1: 35,1; Q3: 150,5)
Tryptase	991	4,7 µg/l (Q1: 3,3 / Q3: 6,5)	754	4,7 µg/l (Q1: 3,4; Q3: 6,5)
sIgE (Biene)	223	7,3 kU/l (Q1: 2,3 / Q3: 25,6)	223	4,4 kU/l (Q1: 1,7; Q3: 11,2)
sIgE (Wespe)	769	3,7 kU/l (Q1: 1,2 / Q3: 11,0)	761	2,9 kU/l (Q1: 1,2; Q3: 7,6)
IgG4 (Biene)	124	0,935 kU/l (Q1: 0,23 / Q3: 4,03)	121	12,1 kU/l (Q1: 8,06; Q3:19,05)
IgG4 (Wespe)	451	0,66 kU/l (Q1: 0,17 / Q3: 2,96)	389	14,3 kU/l (Q1: 8,4; Q3: 21,2)

3.2 Ergebnisse der Stichexposition

3.2.1 Nicht tolerierte Stichexpositionen

Von den 994 dokumentierten Stichexpositionen, die in dieser Studie retrospektiv ausgewertet wurden, kam es in 16 Fällen ($\cong 1,61\%$) zu Komplikationen im Sinne systemischer Reaktionen. Die Symptome reichten von Hypotonie und Schwindel, über generalisierte Urtikaria, bis hin zu Atemnot. Nachdem der erste Stich bei diesen Personen als „nicht toleriert“ gewertet wurde, erfolgte in 15 von 16 Fällen eine Dosiserhöhung auf 150 μg bei Wespengift und 200 μg bei Bienengift. Die zweite Stichexposition wurde bei 12 von 16 Personen durchgeführt und von all diesen komplikationslos toleriert. Lediglich in einem der Fälle trat eine subjektive Überwärmung auf.

Von den 16 nicht tolerierten Stichreaktionen wurden 12 ausgelöst durch Bienenstiche und 4 durch Wespenstiche. Damit lag die Erfolgsquote der Immuntherapie mit Wespengift bei 99,48 % und mit Bienengift bei 94,64 %. Die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen lag dementsprechend bei 0,52 % ($n = 4/770$) für Wespengift und 5,36 % ($n = 12/224$) für Bienengift. Letztere ist damit 10,3-fach erhöht im Vergleich zur Wespengifttherapie. Das gehäufte Auftreten von Therapieversagen bei Bienengifttherapie ist gemäß exaktem Test nach Fisher signifikant ($p < 0,001$).

Das Geschlechterverhältnis (Männer:Frauen) betrug 1,29:1 und unterschied sich damit nicht wesentlich von der Gesamtkohorte. Das Alter war bei Personen mit Komplikationen im Median um 10,5 Jahre geringer (Ohne Komplikationen: 49 Jahre, mit Komplikationen: 38,5 Jahre). Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,032$, Mann-Whitney-U-Test). Überprüft wurde ebenso die durchlaufene Therapiedauer von der SIT-Einleitung bis zur Stichexposition. Hier zeigte sich ein Unterschied zwischen beiden Gruppen, dieser war allerdings nicht signifikant (Ohne Komplikation: 120 Wochen, Mit Komplikation: 113 Wochen).

Bei Betrachtung der spezifischen IgE-Titer gab es geringe Unterschiede zu den Patienten, die die Stichexposition nicht toleriert haben. Letztere hatten vor der Therapie ein höheres spezifisches IgE im Median (Toleriert: 4,2 kU/l; nicht toleriert: 15,9 kU/l), und auch zur ersten Stichexposition geringfügig höheres sIgE (Toleriert: 3,1 kU/l; nicht toleriert: 4,8 kU/l). Diese Unterschiede waren statistisch allerdings nicht signifikant. Zum Gesamt-

IgE war aufgrund mangelnder Datenlage keine Aussage möglich. Bei der Tryptase zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Median: Toleriert: 4,7 µg/l; nicht toleriert: 3,9 µg/l). Bemerkenswert ist, dass keiner der Patienten mit nicht tolerierter Stichexposition eine erhöhte Serumtryptase ($\geq 11,4$ µg/l) aufwies.

Bei den spezifischen IgG4 Antikörpern zeigte sich zum Zeitpunkt der Stichexposition kein deutlicher Unterschied zwischen tolerierten und nicht tolerierten Stichen (Median: Toleriert: 13,95 kU/l; nicht toleriert: 13,65 kU/l). Auch der Anstieg des IgG4 zeigte im Median keinen signifikanten Unterschied (Toleriert: +10,31 kU/l; nicht toleriert: +8,28 kU/l). Auffällig ist dagegen die Betrachtung der IgG4-Werte vor der Immuntherapie. Hier hatten Personen mit nicht tolerierten Stichexpositionen mit 4,95 kU/l bereits deutlich mehr IgG4 im Vergleich zu Personen mit tolerierten Stichexpositionen (Median: 0,76 kU/l). Dieser Unterschied ist signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,038$). Allerdings ist durch die geringe Patientenzahl die Aussagekraft begrenzt. Betrachtet man die einzelnen Patientenfälle (Tabelle 6) kann keine einheitliche Aussage über die IgG4-Werte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten getroffen werden. Vor der SIT gab es Personen die bereits hohe IgG4 Werte hatten, aber ebenso Personen ohne IgG4. (Min: 0,03 kU/l; Max: 14,7 kU/l). In fast allen Fällen stiegen die spezifischen IgG4-Antikörper zur ersten Stichexposition. Zwei Personen wiesen sogar maximale Messwerte von 30,0 kU/l auf. Der IgG4-Titer wurde bei der zweiten Stichexposition erneut gemessen, um die Entwicklung der spezifischen IgG4 durch die Dosiserhöhung einschätzen zu können. Es kam allerdings nicht wie im ersten Abschnitt der SIT zu einem deutlichen Anstieg der IgG4-Werte. Von den sechs auswertbaren Fällen zeigten zwei Patienten einen Anstieg, bei weiteren zwei Patienten blieben die Werte konstant. Wiederum zwei weitere Personen zeigten sogar verringerte IgG4-Titer nach der Dosiserhöhung. Zusammenfassend stellt man fest, dass bei der ersten Stichexposition kein bedeutender Unterschied zur restlichen Kohorte bezüglich der IgG4-Werte bestand, und sich der IgG4-Titer nach Dosiserhöhung nicht in allen Fällen weiter erhöhte. Die zweite Stichexposition wurde trotzdem von allen komplikationslos toleriert.

Neben demografischen Parametern und Blutparametern sollte untersucht werden, ob sich die Lokalreaktion von toleranten und nicht toleranten Personen unterscheidet. Allerdings lässt sich hierzu keine Aussage treffen. Die Daten zur Lokalreaktion wurden bei

auf tretenden Komplikationen nur in seltenen Fällen erhoben (Tabelle 6), was darauf zurückzuführen ist, dass die Notfalltherapie im Mittelpunkt der Behandlung stand. Des Weiteren wurden teilweise immunsupprimierende Medikamente eingesetzt, welche die Reaktion unterdrückten. Ein Vergleich beider Gruppen ist daher mangels Daten nicht möglich. Eine Auflistung aller Fälle nicht tolerierter Stichexpositionen ist in Tabelle 6 aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 6: Fälle nicht komplikationslos tolerierter Stichexpositionen. Nicht vorhandene Daten sind mit einem „-“ gekennzeichnet.

Geschlecht	Alter	Insekt	Symptome (1. Stichexposition)	Medikation	Aufdosierung [μg]	2. Stichexposition	Lokalreaktion [cm^2]		IgG4 [kU/l]		
							1. Stich	2. Stich	Beginn	1. Stich	2. Stich
Mann	27	Biene	Generalisierte Urtikaria	Fenistil, Prednisolon	200	Geplant	265.07	-	-	-	-
Mann	49	Biene	Quaddel im Brustbereich	keine	200	Nicht durchgeführt	-	-	5.10	19.70	-
Frau	52	Wespe	Generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Atemnot	Fenistil, Ranitic	150	Komplikationslos	-	-	6.20	9.50	-
Frau	73	Wespe	Urtikaria nachts (unbestätigt)	keine	keine	Komplikationslos	-	-	-	0.07	0.01
Frau	19	Wespe	Generalisiertes Exanthem	keine	150	Komplikationslos	98.96	169.64	0.03	19.90	-
Mann	21	Biene	Generalisierte Urtikaria, Angioödem, Atemnot	Fenistil, Ranitic	200	Komplikationslos	-	106.00	12.20	18.90	16.40
Mann	53	Biene	3 Urticae	Fenistil, Ranitic	200	Nicht durchgeführt	-	-	-	11.30	-
Mann	8	Biene	Generalisierte Urtikaria	Fenistil, Prednisolon	200	Komplikationslos	16.74	-	14.70	> 30.00	> 30.00
Frau	53	Biene	Urtikaria (Oberkörper)	Fenistil	200	Komplikationslos	64.80	-	4.47	7.47	7.80
Mann	38	Biene	Generalisierte Urtikaria	Fenistil, Ranitic, Prednisolon	200	Subj. Symptome	-	-	-	12.90	17.00
Mann	62	Biene	Hustenreiz, Kloßgefühl	Fenistil, Ranitic	200	Komplikationslos	-	-	4.54	14.40	17.10
Mann	45	Biene	Tachykardie, Schwindel, Hypotonie	Akrinor, Prednisolon	200	Komplikationslos	-	-	0.10	6.56	6.20
Frau	39	Biene	Hypotonie, Bradykardie	Akrinor	200	Komplikationslos	122.52	112.31	-	-	-
Frau	32	Biene	Lokalisierte Urtikaria, Gesichtserythem	Fenistil, Ranitic	200	Komplikationslos	-	-	-	10.80	5.20
Frau	11	Wespe	Lokalisierte Urtikaria	keine	150	Komplikationslos	-	-	-	> 30.00	> 30.00
Mann	17	Biene	Generalisierte Urtikaria	Fenistil	200	Nicht durchgeführt	-	-	4.95	16.50	-

3.2.2 Quaddelbildung und Erythem im zeitlichen Verlauf

Nach dem Stich entwickelte sich eine Quaddel als Zeichen der allergischen Sofortreaktion, und ein umgebendes Erythem (Abbildung 4). Diese wurden 5, 10, 15 und 20 Minuten nach dem Stich vermessen. Zusätzlich wurde die gerötete Fläche nach 2 Stunden und 20 Stunden ermittelt. Die Fläche der Quaddel wurde als Kreis berechnet, das Erythem als Ellipse. Die Quaddel vergrößerte sich von einem Median von $1,13 \text{ cm}^2$ (5 min) auf $3,46 \text{ cm}^2$ (20 min) (Abbildung 11). Bienen- und Wespenstiche unterschieden sich nicht signifikant in der Größe der Quaddel, weshalb sie zusammen betrachtet wurden. Eine Quaddel tritt nach 2 Stunden nicht mehr auf. Die Fläche des umgebenden Erythems stieg zunächst an, die Werte betragen nach 5 Minuten $21,63 \text{ cm}^2$ (Biene) bzw. $24,1 \text{ cm}^2$ (Wespe), und zeigten nach 20 Minuten eine Vergrößerung auf $28,18 \text{ cm}^2$ (Bienen) bzw. $37,77 \text{ cm}^2$ (Wespe). Die unterschiedliche Wirkung der beiden Insektengifte wurde nach 2 Stunden deutlich: Bei Wespenstichen klang die Reaktion deutlich ab (Median: $27,43 \text{ cm}^2$), bei Bienenstichen wurde die gerötete Fläche dagegen größer (Median: $35,74 \text{ cm}^2$) (Abbildung 11).

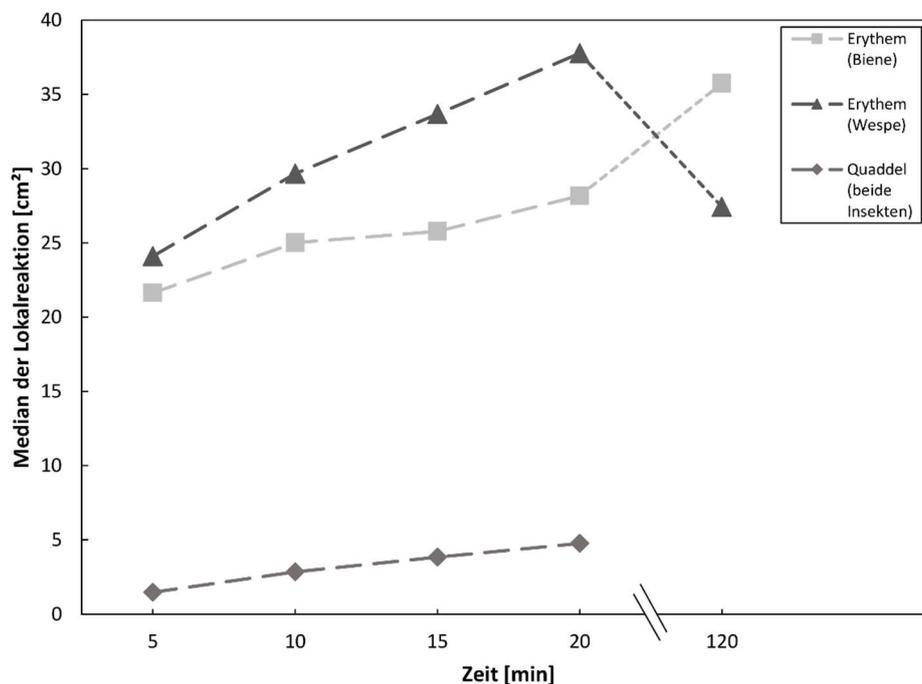


Abbildung 11: Entwicklung der Lokalreaktion im zeitlichen Verlauf nach der Stichexposition. Die Fläche der Quaddel für beide Insekten zusammen, die Fläche des Erythems für Biene und Wespe getrennt

3.2.3 Einfluss der Insektenart auf die Lokalreaktion am Folgetag

Wie bereits beschrieben unterschieden sich Bienen- und Wespenstiche in der Lokalreaktion insbesondere nach 2 h. Bei Betrachtung der Entzündungsreaktion am Folgetag (20 h) betrug der Median für Bienenstichreaktionen 53,42 cm² (Q1: 9,71 cm²; Q3: 97,66 cm²) und für Wespenstiche 45,16 cm² (Q1: 10,17 cm²; Q3: 103,67 cm²) (Abbildung 12). Es bestand kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,797$).

Dies lässt vermuten, dass für die Entzündungsreaktion am Folgetag weniger das Insektengift als die Immunreaktion des Patienten entscheidend ist. Für die folgende Evaluation des Einflusses verschiedener Parameter auf die Lokalreaktion wird daher nicht weiter zwischen Bienen- und Wespenstichen unterschieden. Eine definitionsgemäß schwere Lokalreaktion von 10 cm Durchmesser entspricht 78,54 cm², diese trat am Folgetag bei 31,9 % der Stichexpositionen auf.

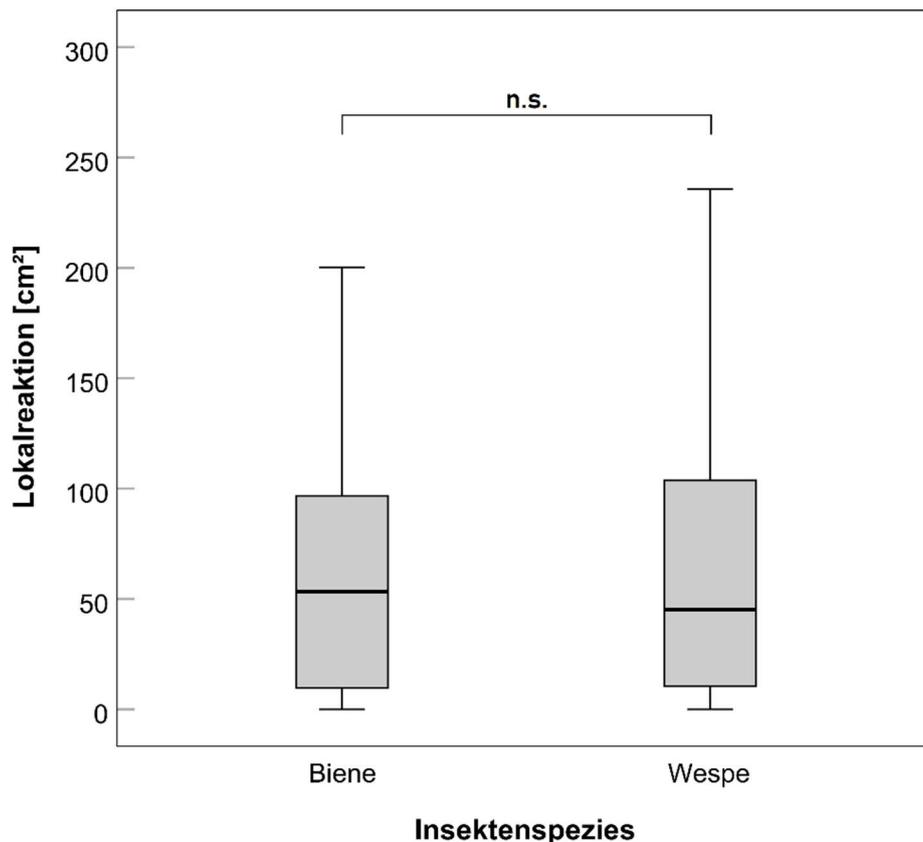


Abbildung 12: Einfluss der Insektenart auf die Lokalreaktion 20 Stunden nach Stich.
N.s. = nicht signifikant

3.2.4 Einfluss des Geschlechts auf die Lokalreaktion

Die Fläche der Lokalreaktion am Folgetag betrug bei Männern durchschnittlich 42,36 cm² (Q1: 1,33 cm²; Q3: 98,96 cm²) und bei Frauen 54,35 cm² (Q1: 20,32 cm²; Q3: 106,38 cm²). Der Unterschied der Entzündungsreaktion zwischen den Geschlechtern war gering, durch die hohe Anzahl ausgewerteter Fälle jedoch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,003$) (Abbildung 13).

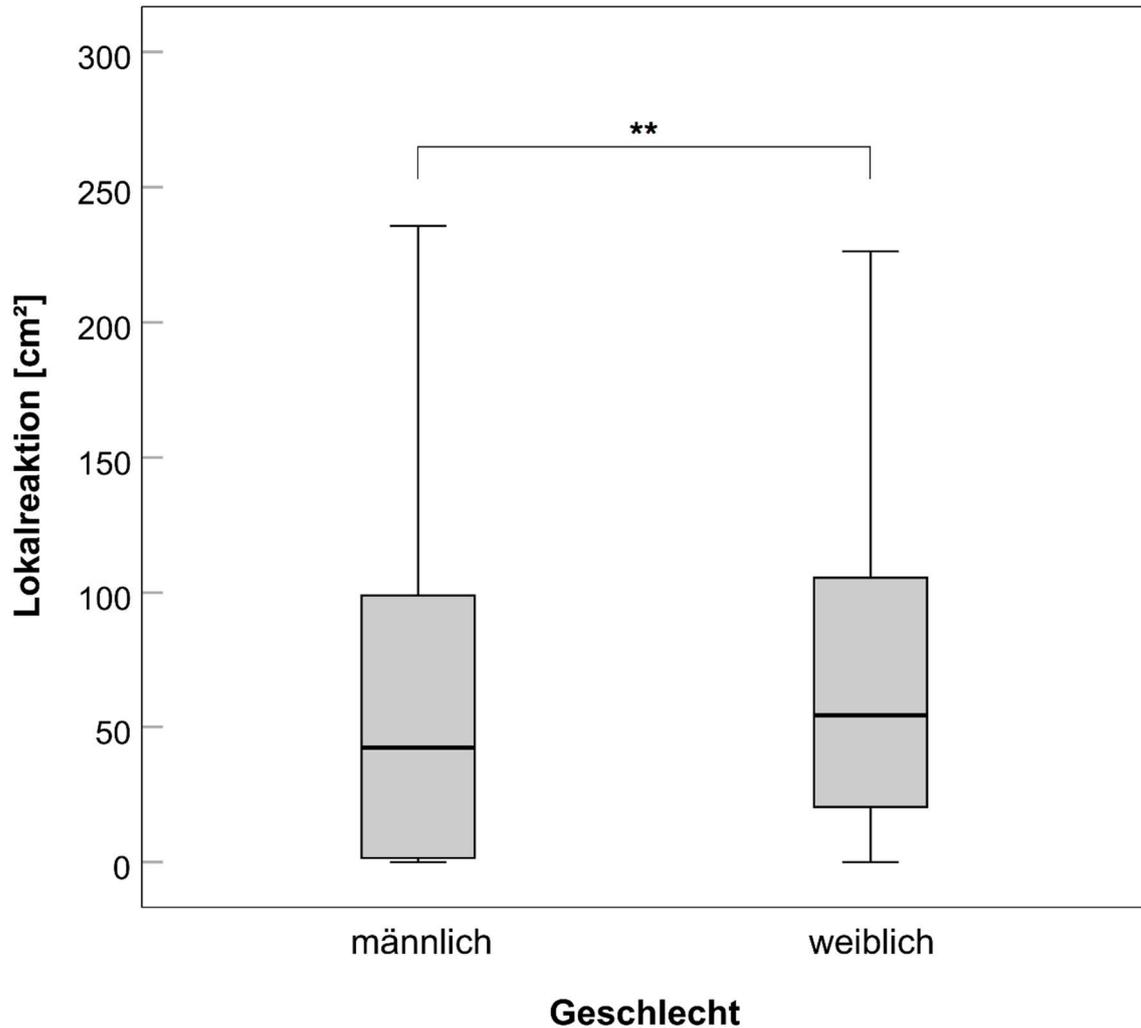


Abbildung 13: Einfluss des Geschlechts auf die Lokalreaktion 20 Stunden nach Stich. ** $p < 0,01$

3.2.5 Einfluss des Alters auf die Lokalreaktion

Das Alter der Patienten und das Ausmaß der Lokalreaktion zeigten zueinander eine signifikante negative Korrelation (Spearman, $r = -0,178$, $p < 0,001$). Für weitere Analysen wurde das Patientenkollektiv in 3 Gruppen eingeteilt: Grp. 1: ≤ 30 Jahre ($n = 141$), Grp. 2: 31 bis 60 Jahre ($n = 431$), Grp. 3: Patienten über 60 Jahre ($n = 159$).

Bei Betrachtung des Erythems zeigte sich mit zunehmendem Alter eine geringere Entzündungsreaktion (Median: Grp.1: $63,42 \text{ cm}^2$, Grp. 2: $53,01 \text{ cm}^2$, Grp. 3: $32,99 \text{ cm}^2$), deren Unterschiede statistisch signifikant waren (Kruskal-Wallis-Test, $p < 0,001$). Paarweise Vergleiche (Mann-Whitney-Test mit Holm-Bonferroni Korrektur) zeigten, dass dieser Unterschied vor allem zur höchsten Altersgruppe bestand (Grp. 1 zu Grp.3 $p_{\text{adj}} < 0,001$, Grp. 2 zu Grp. 3: $p_{\text{adj}} < 0,001$). Zwischen den Personen der Gruppen 1 und 2 bestand entsprechend der deskriptiven Datenanalyse ein geringer Unterschied, dieser war statistisch nicht signifikant ($p_{\text{adj}} = 0,262$) (Abbildung 14).

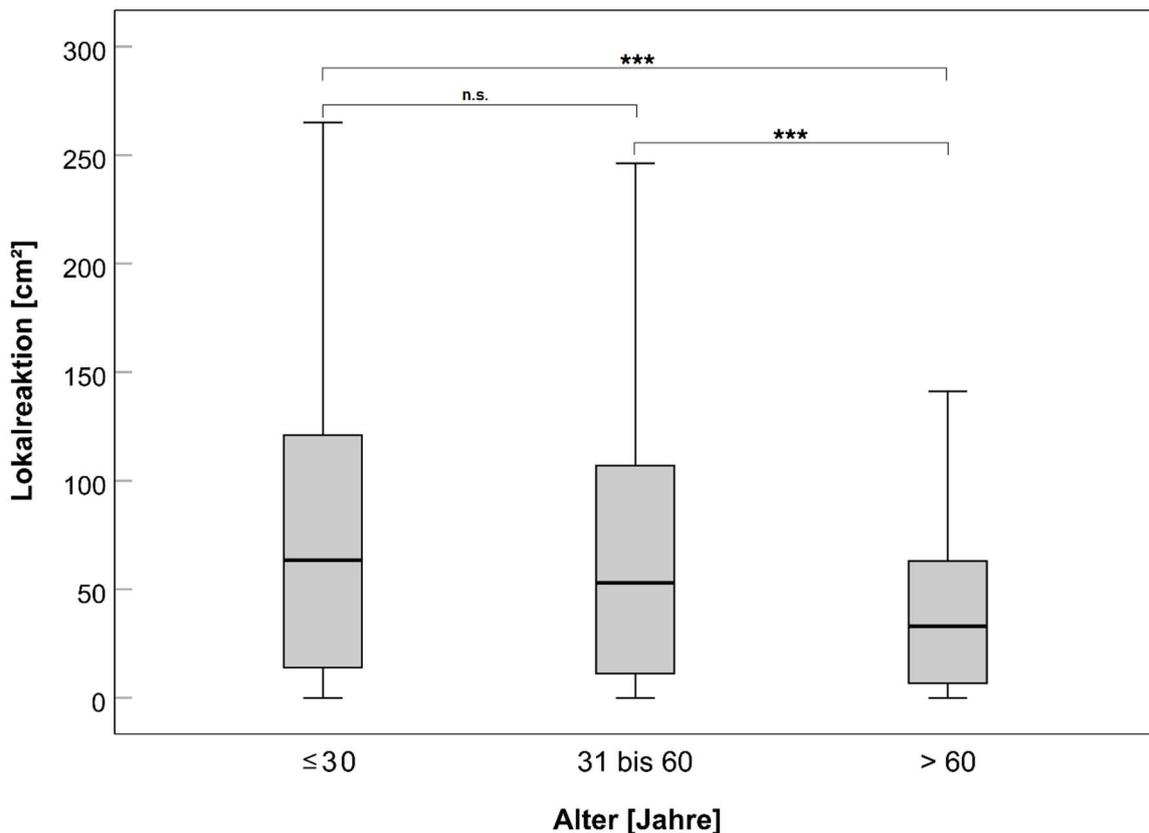


Abbildung 14: Einfluss des Alters auf die Lokalreaktion 20 Stunden nach Stich. *** $p < 0,001$; n.s. = nicht signifikant

3.2.6 Korrelation von spezifischem IgE mit der Lokalreaktion

Da spezifische IgE-Antikörper maßgeblich beteiligt an allergischen Reaktionen sind, wurde der Zusammenhang zwischen der Fläche der Lokalreaktion und dem spezifischen IgE betrachtet. Es erfolgte eine Einteilung der spezifischen IgE Antikörper in CAP-Klassen, die wiederum in 3 Gruppen simplifiziert wurden (Grp. 1 = CAP 0/1/2 (n=30), Grp. 2 = CAP 3/4 (n = 352), Grp. 3 = CAP 5/6 (n= 10)). Die gruppenweise Betrachtung bestätigte, dass höhere CAP-Klassen mit einer stärkeren Lokalreaktion korrelieren (Median: Grp. 1: 39,27 cm²; Grp. 2: 56,55 cm²; Grp. 3: 121,33 cm²). Die Unterschiede waren auf einem Niveau von $\alpha = 0,05$ signifikant (Kruskal Wallis: $p = 0,006$). Paarweise Tests (Mann-Whitney-U-Test mit Holm-Bonferroni Korrektur) zeigten einen Unterschied von $p_{\text{adj}} = 0,033$ zwischen Grp. 1 und Grp. 3. Zwischen Grp. 1 und 2 war nach Alphafehlerkorrektur keine Signifikanz vorhanden ($p_{\text{adj}} = 0,066$). Gleiches gilt zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 ($p_{\text{adj}} = 0,085$) (Abbildung 15). Des Weiteren wurde die Häufigkeit von schweren Lokalreaktionen (>10cm Durchmesser / >78,64 cm²) für verschiedene CAP-Klassen überprüft. Es zeigten sich bei niedrigen CAP-Klassen (0-2) in 28,2 % (n=103) der Fälle schwere Lokalreaktionen, bei CAP-Klasse 3 und 4 in 34,6 % (n = 120) und bei hohen CAP-Klassen (5-6) in 70 % (n = 7) der Fälle.

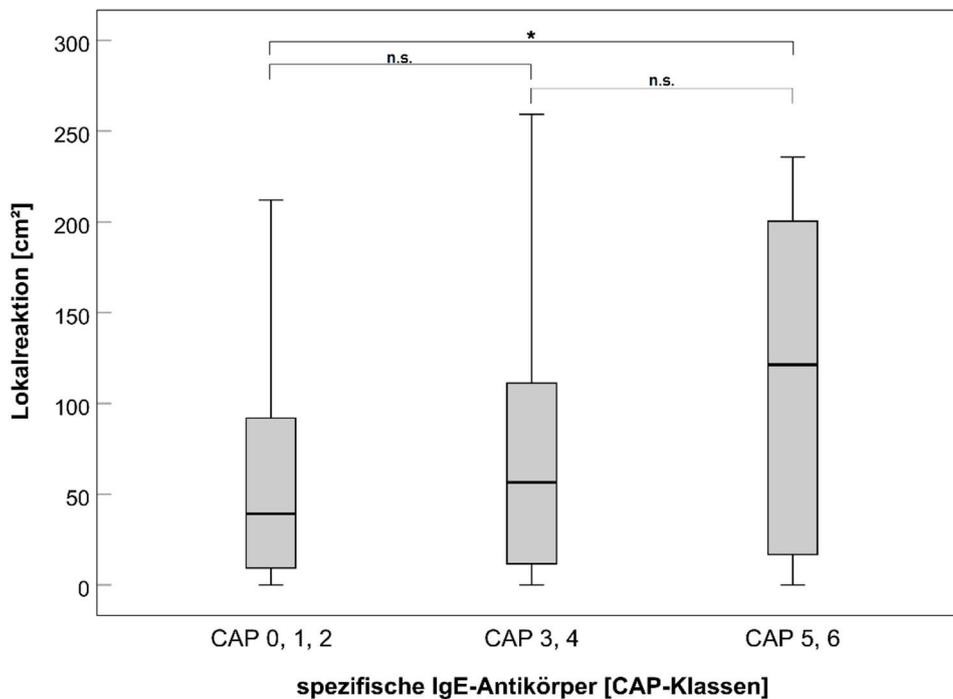


Abbildung 15: Einfluss des spezifischen IgE auf die Lokalreaktion, gruppiert nach CAP-Klassen.
* $p < 0,05$; n.s. = nicht signifikant

3.2.7 Korrelation des Gesamt-IgE mit der Lokalreaktion

Die Gesamt-IgE-Antikörper wurden zum Zeitpunkt der Stichexposition nicht regelmäßig erhoben, weshalb nur in 130 Fällen der Gesamt-IgE-Titer und die Vermessung der Lokalreaktion vorlagen. Es erfolgte zur Auswertung eine Einteilung in 3 Gruppen: Grp. 1: < 50 kU/l (n = 53), Grp. 2: 50 – 150 kU/l (n = 44), Grp. 3: > 150 kU/l (n = 33).

Im Median zeigte sich für höhere Gesamt-IgE Titer auch eine größere Lokalreaktion (Grp. 1: 37,70 cm², Grp. 2: 43,20 cm², Grp. 3: 49,48 cm²). Allerdings waren für diesen Trend keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,853$). Post hoc Tests entfielen daraufhin. Eine durchgeführte Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte eine geringe positive Korrelation ($r = 0,035$), welche nicht signifikant war ($p = 0,696$) (Abbildung 16).

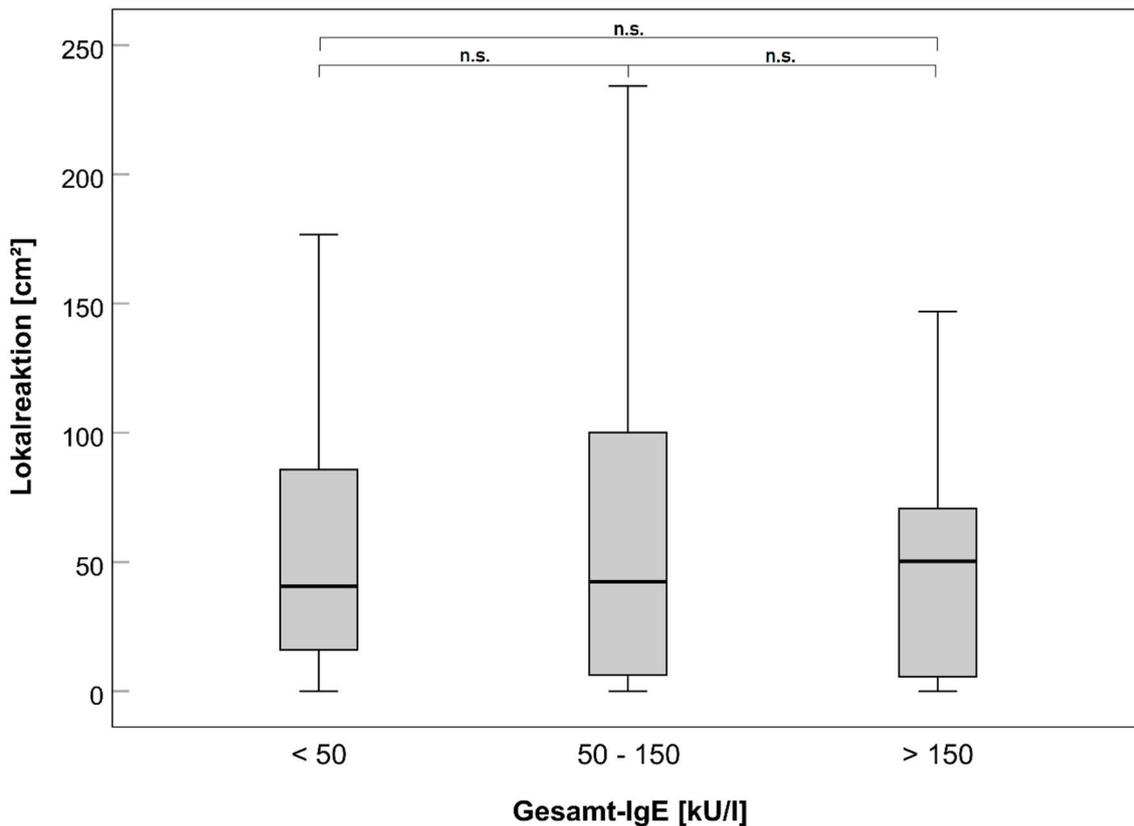


Abbildung 16: Einfluss des Gesamt-IgE auf die Lokalreaktion 20 Stunden nach Stich.
N.s. = nicht signifikant

3.2.8 Korrelation der Serumtryptase mit der Lokalreaktion

Da eine erhöhte Serumtryptase als Risikofaktor für schwere anaphylaktische Reaktionen gilt, wurde überprüft, ob diese auch Einfluss auf die Lokalreaktion hat. Die Korrelationsanalyse zeigte eine signifikante reziproke Abhängigkeit des Erythems mit der Tryptasekonzentration (Spearman, $r = -0,137$, $p = 0,002$). Die Aufteilung in Gruppen erfolgte bei $11,4 \mu\text{g/l}$, dieser Wert entspricht der aktuell anerkannten 95. Perzentile der basalen Serumtryptase. Zudem wurde eine weitere Unterteilung bei „ $< 5 \mu\text{g/l}$ “ durchgeführt. Es ergaben sich 3 Gruppen: Grp. 1: $< 5 \mu\text{g/l}$ ($n = 303$), Grp. 2: $5-11,4 \mu\text{g/l}$ ($n = 182$), Gr. 3: $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$ ($n = 48$). Die Betrachtung des Medians zeigte einen absteigenden Trend der Lokalreaktion bei steigenden Tryptasewerten: Gr. 1: $61,56 \text{ cm}^2$, Gr. 2: $37,99 \text{ cm}^2$, Gr. 3: $22,78 \text{ cm}^2$ (Abbildung 17). Dieser Zusammenhang war signifikant (Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). Ein paarweiser Vergleich (Mann-Whitney-U-Test mit Holm-Bonferroni Korrektur) zeigte signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen (Grp. 1 zu Grp. 2: $p_{\text{adj}} = 0,046$; Grp. 1 zu Grp. 3: $p_{\text{adj}} < 0,001$, Grp. 2 zu Grp. 3: $p_{\text{adj}} = 0,043$).

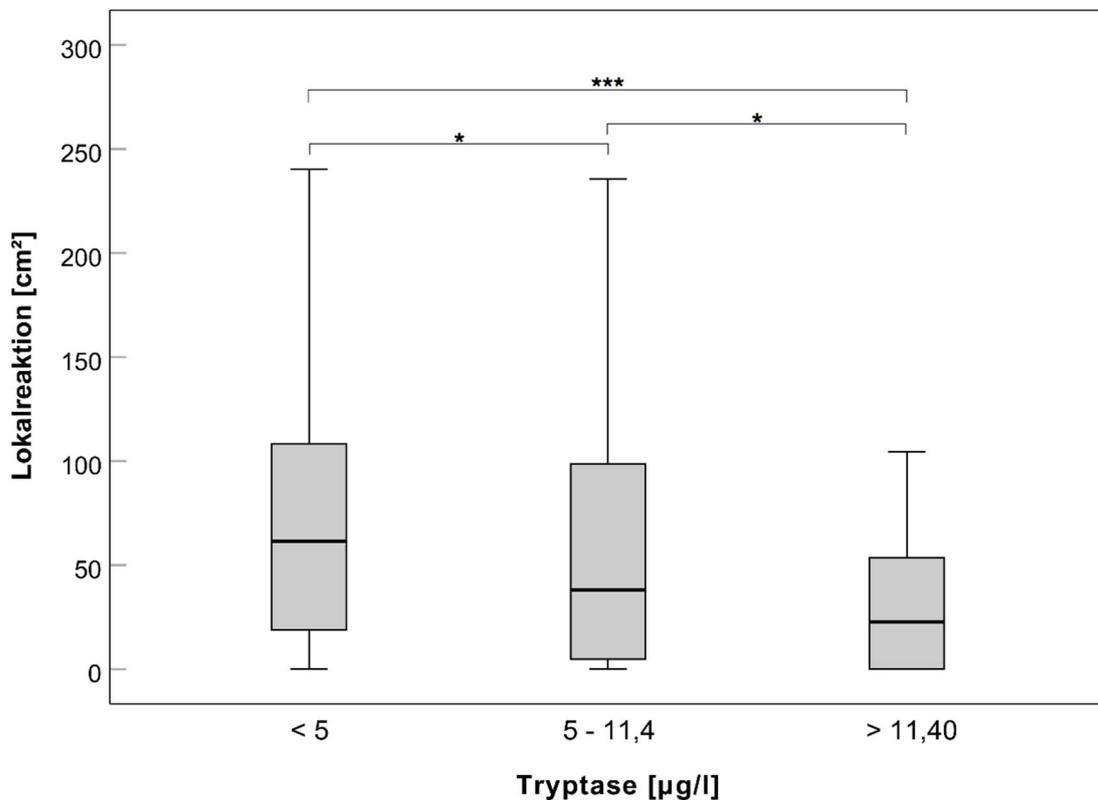


Abbildung 17: Einfluss der Serumtryptase auf die Lokalreaktion 20 Stunden nach Stich.
 *** $p < 0,001$, * $p < 0,05$

3.2.9 Korrelation von spezifischem IgG4 mit der Lokalreaktion

Spezifische IgG4-Antikörper werden als Erfolgsparameter für die Immuntherapie diskutiert. Daher wurde ihr Einfluss für die Entzündungsreaktion am Folgetag des Stiches untersucht. Zwischen Erythem und IgG4 liegt eine signifikante, positive Korrelation vor (Spearman, $r = 0,118$, $p = 0,047$). Für weitere Tests erfolgte eine Aufteilung der IgG4-Werte in drei Gruppen: Gr. 1: < 5 kU/l ($n = 22$), Gr. 2: 5 bis < 30 kU/l ($n = 236$), Gr. 3: ≥ 30 kU/l ($n = 25$). Es zeigten sich im Median verstärkte Lokalreaktionen bei erhöhtem IgG4 (Grp. 1: $37,70$ cm², Grp. 2: $37,70$ cm², Grp. 3: $61,18$ cm²). Die nicht parametrische Analyse nach Kruskal-Wallis ergab eine Signifikanz von $p = 0,024$. Vergleiche der einzelnen Gruppen (Mann-Whitney-Test mit Holm-Bonferroni Korrektur) führten diese maßgeblich auf den Unterschied von Gruppe 1 zu 3 ($p_{\text{adj}} = 0,012$) bzw. Gruppe 2 zu 3 (nach Alphafehler-Korrektur nicht signifikant: $p_{\text{adj}} = 0,054$) zurück. Zwischen niedrigen und mittelhohen IgG4-Titern bestand kein signifikanter Unterschied ($p_{\text{adj}} = 0,181$) (Abbildung 18). Somit zeigte sich, dass insbesondere sehr hohe IgG4 -Werte am Ende des Messbereiches mit stärkeren Entzündungsreaktionen korrelieren.

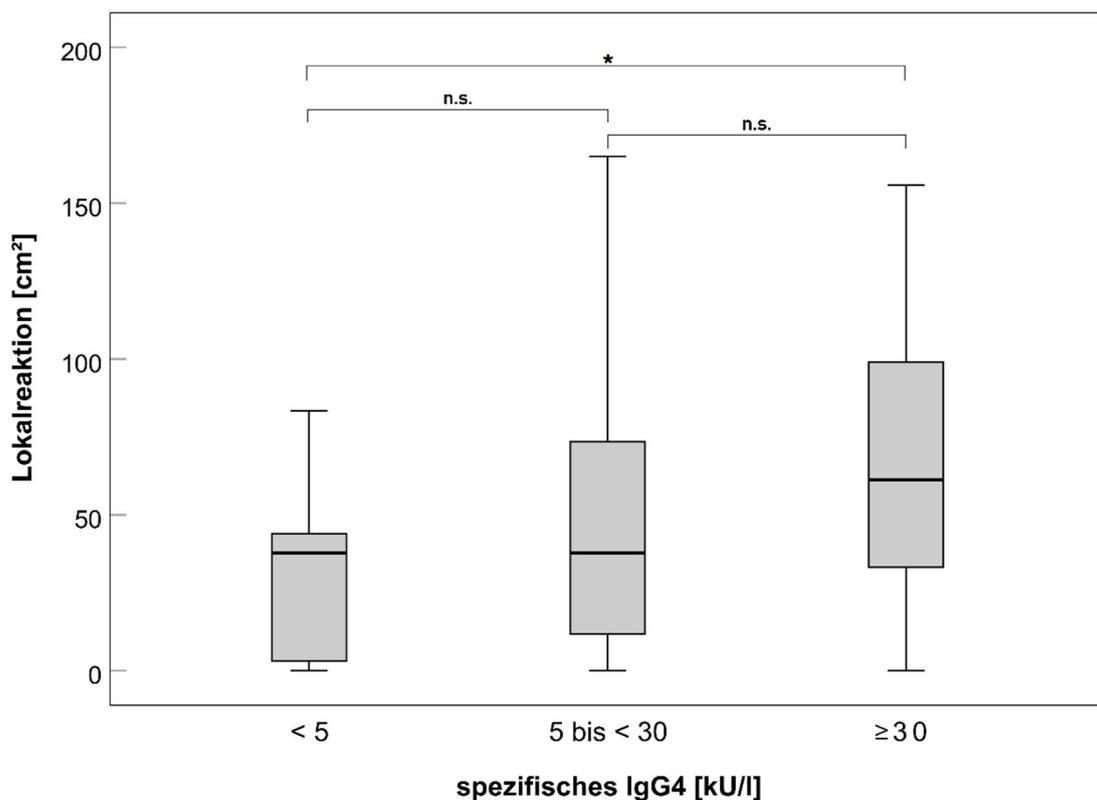


Abbildung 18: Einfluss des spezifischen IgG4-Titers auf die Lokalreaktion 20 Stunden nach Stich.
* $p < 0,05$; n.s. = nicht signifikant.

Wie bereits beschrieben wird die Bildung von IgG4 durch die SIT induziert (Tabelle 5). Daher wurde untersucht, ob auch die Höhe des Anstieges der IgG4-Antikörper mit dem Ausmaß der Lokalreaktion zusammenhängt. Dafür wurde die Differenz (IgG4 bei Stichprovokation – IgG4 bei SIT-Einleitung) in drei Gruppen eingeteilt: Gr. 1: negative Werte und Anstieg bis 5 kU/l (n = 42), Gr. 2: Anstieg um 5 bis 25 kU/l (n = 199), Gr. 3: Anstieg um mehr als 25 kU/l (n = 11). Aufgrund des Messbereiches bis 30,00 kU/l wurden Patienten, die diesen Wert erreichen nicht gewertet, um Verzerrungen zu vermeiden. Patienten, die keinen oder nur einen geringen Anstieg von IgG4 aufwiesen, zeigten im Median eine Lokalreaktion von 29,98 cm². Bei mittelstarkem Anstieg (5 – 25 kU/l) 37,31 cm² und bei starkem Anstieg 75,87 cm². Dieser Unterschied war über alle 3 Gruppen signifikant mit p = 0,009 (Kruskal-Wallis). Auch bei paarweiser Analyse (Mann-Whitney-Test mit Holm-Korrektur) waren signifikante Unterschiede feststellbar (Grp. 1 zu Grp. 3: p_{adj} = 0,003, Grp. 2 zu Grp. 3: p_{adj} = 0,048). Lediglich zwischen Grp. 1 und Grp. 2 bestand kein signifikanter Unterschied (Grp.1 zu Grp.2: p_{adj} = 0,08).

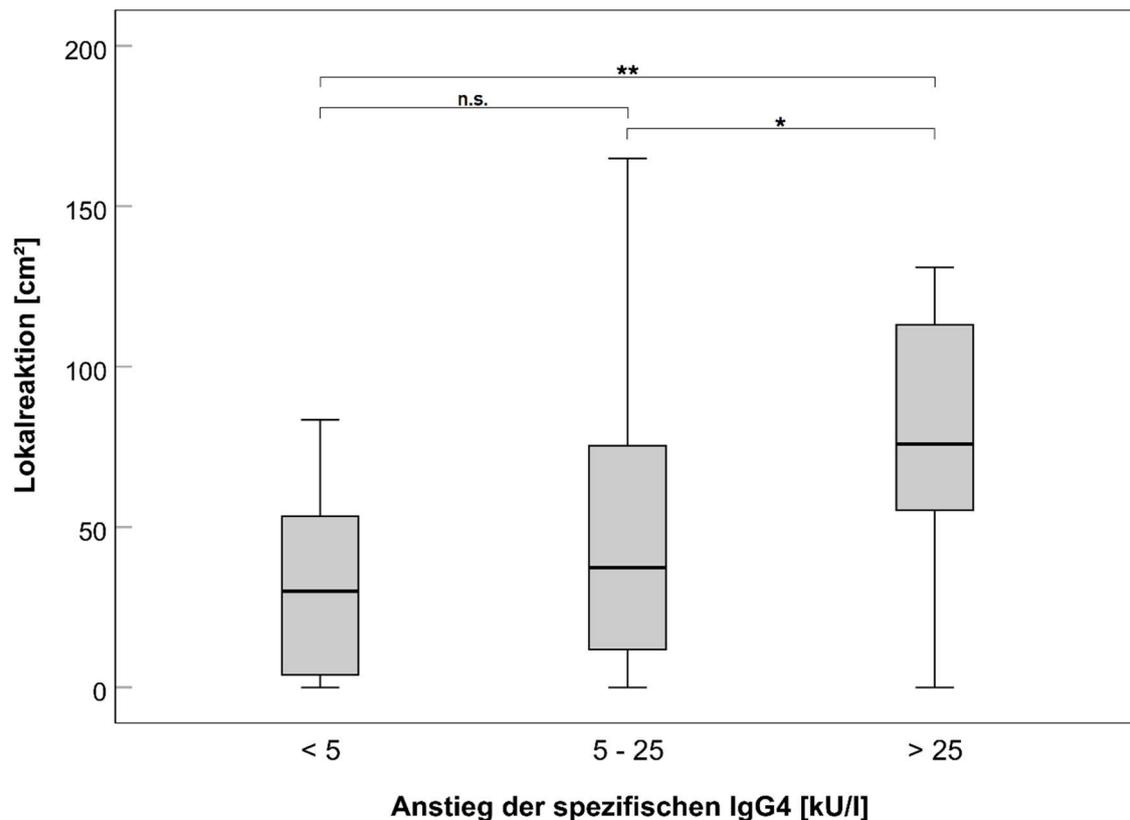


Abbildung 19: Einfluss des IgG4-Anstieges auf die Lokalreaktion (Differenz: Titer bei Stichprovokation – Titer bei SIT-Einleitung). **p<0,01; *p<0,05; n.s. = nicht signifikant

4. Diskussion

4.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Stichexpositionen dienen in erster Linie dazu Patienten zu identifizieren, bei denen durch die allergenspezifische Immuntherapie keine ausreichende Toleranz induziert wurde. Für diese Arbeit wurde der diagnostische Wert der Stichexposition erweitert, indem zusätzlich die Fläche der Lokalreaktion bestimmt und ausgewertet wurde.

Bisherige Studien zu Lokalreaktionen nach Insektenstichen untersuchten i.d.R. Berichte von Feldstichen. Sie ermittelten die Prävalenz dieser Stichreaktionen und die Behandlungsmöglichkeiten. Außerdem wurde untersucht, wie die Personen auf weitere Stiche reagieren, und, ob bei diesen eine Immuntherapie indiziert ist (6,22–24,28,29,35,122). Die Aussagekraft viele dieser Studien ist allerdings kritisch zu bewerten, da die Unterscheidung zwischen den verursachenden Insekten bei Feldstichen nicht immer eindeutig ist, und meist nur kleine Patientengruppen untersucht wurden. Im Zuge der hier durchgeführten Studie wurde dagegen eine aussagekräftige Zahl von 994 Stichexpositionen retrospektiv ausgewertet. Davon 224 Stiche mit Bienen und 770 mit Wespen. Vergleiche zu anderen Studien sind dahingehend schwierig, da sich das Studiendesign grundlegend unterscheidet. Die hier untersuchten Stiche erfolgten im Zuge einer spezifischen Immuntherapie, ältere Studien betrachteten i.d.R. Feldstiche ohne vorherige Immuntherapie (25,30,35). Insbesondere die genaue Vermessung der Lokalreaktion und deren Abhängigkeit von verschiedenen Parametern wurde bisher nicht in ähnlicher Weise erforscht. Die angenommene Grundbedingung ist, dass die Stichexposition im Zuge der Immuntherapie zuverlässig und gut reproduzierbar ist. Für systemische Reaktionen ist dies erwiesen, für Lokalreaktionen gibt es aktuell keine Studien (116–119). Hinzu kommen weitere Limitationen, die bei Untersuchungen von Stichexpositionen nicht vermeidbar sind. Hierzu zählt in erster Linie das Fehlen von verblindeten placebokontrollierten Daten. Aus medizinethischen Gründen darf eine Stichexposition bei einem sensibilisierten Patienten nicht ohne Immuntherapie durchgeführt werden. Neben den Risiken der Anaphylaxie wäre auch eine iatrogene Sensibilisierung denkbar (60). Weitere Limitationen der Studie betreffen die Reproduzierbarkeit der Stiche. Wie bereits beschrieben, kann die Giftmenge und -zusammensetzung je nach individuellem Insekt variieren (113). Die genannten

Limitationen relativieren sich jedoch im Gesamtergebnis durch die Vielzahl der untersuchten Stichexpositionen. Lediglich bei der Auswertung der nicht tolerierten Stichexpositionen sind aufgrund der kleinen Patientengruppe Verzerrungen möglich. Hier kommt hinzu, dass bei systemischen Reaktionen nicht immer zweifelsfrei zwischen vasovagaler Reaktion und allergischer Systemreaktion unterschieden werden konnte. Aufgrund des Risikos der Anaphylaxie erhielten die Patienten bereits bei ersten Anzeichen eine Notfallmedikation.

4.2 Evaluation der Lokalreaktion

Die wichtigsten klinischen Erscheinungsformen einer Insektengiftallergie sind systemische anaphylaktische Reaktionen und schwere Lokalreaktionen (>10 cm Durchmesser). Die Forschung der letzten Jahrzehnte beschäftigte sich vorrangig mit den systemischen Reaktionen und der Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie. Die Lokalreaktion wurde selten untersucht. Allerdings sind auch diese Reaktionen von großem Interesse. Sowohl Patienten als auch Ärzte haben bei schweren Lokalreaktionen oftmals die Befürchtung, dass es bei Folgestichen zu einem schwereren systemischen Verlauf kommen könnte, und erwägen die Durchführung einer Immuntherapie. Inzwischen gilt jedoch als gesichert, dass diese Personen kein hohes Risiko für zukünftige Stiche aufweisen. Allergische Lokalreaktionen stellen somit keine Indikation für eine Immuntherapie dar. Abgesehen davon erhofft man sich durch Forschung zu Lokalreaktionen ein besseres Verständnis des Pathomechanismus, der zwischen Lokalreaktion und systemischer Reaktion unterscheidet. Diese Mechanismen sind noch weitestgehend unklar. Für Lokalreaktionen wird eine IgE-abhängige Entzündungsreaktion in der Spätphase vermutet. Nun stellt sich die Frage, inwiefern sich Lokalreaktionen und systemische Reaktionen immunologisch unterscheiden, ob es Zusammenhänge gibt, und welchen Einfluss die Immuntherapie auf diese Mechanismen hat. Hierzu ist die aktuelle Studienlage stark begrenzt. Allgemeiner Konsens der letzten Studien über Lokalreaktionen war, dass hierzu nur wenig bekannt ist, und weitere Forschung benötigt wird, um die Pathomechanismen zu verstehen (24,25,35).

Früher wurde angenommen, dass sich allergenspezifisches IgE zwischen Lokalreaktion und systemischer Reaktion unterscheidet, da bei Patienten mit Lokalreaktionen nur selten IgE nachgewiesen werden konnte (28,30,35). Diese Annahme gilt heute als widerlegt, die Unterschiede werden auf die geringere Empfindlichkeit der alten, auf Radioaktivität basierenden Messsysteme zurückgeführt (35). Eine aktuelle Studie von Tripolt et al. untersuchte die Unterschiede und Zusammenhänge von Lokalreaktion und systemischer Reaktion. Diese bestätigte, dass es nicht möglich ist anhand von spezifischem IgE oder Gesamt-IgE eindeutig zwischen dem Auftreten der verschiedenen Reaktionen zu unterscheiden. Eine neue Erkenntnis war, dass der Ort des Stiches die Reaktion beeinflussen kann. So traten bei Stichen am Rumpf der Patienten signifikant häufiger systemische Reaktionen auf, und seltener Lokalreaktionen, als an den Extremitäten. Außerdem wurde festgestellt, dass die Lokalreaktion meist 7 Tage anhält und 20 % der Betroffenen eine Schwellung über 20 cm Länge aufweisen (35).

Neben dieser genannten Publikation gibt es keine aktuellen Studien, die die Lokalreaktion in ähnlicher Weise betrachten. Daher wurde in der hier durchgeführten Studie die Lokalreaktion genauer untersucht, ihre Entstehung dokumentiert und Abhängigkeiten von verschiedenen Parametern ermittelt.

4.2.1 Entstehung der Lokalreaktion

Die allergische Lokalreaktion wird unterteilt in Sofortreaktion und Spätphasenreaktion (29,35). Um diesen Prozess darzustellen, wurde die zeitliche Entwicklung der Lokalreaktion für Bienen- und Wespenstiche erfasst. Es zeigte sich nach 20 Minuten für beide Insekten eine Quaddelbildung mit einem ähnlich ausgeprägten umgebenden Erythem. Dies spiegelt die allergische Sofortreaktion wider, die toxische Wirkung der Giftbestandteile spielt zu diesem Zeitpunkt bereits eine untergeordnete Rolle (22). Nach zwei Stunden unterschieden sich die Lokalreaktionen beider Insektengifte dagegen deutlich. Bei Bienengift vergrößerte sie sich, bei Wespengift nimmt das Erythem dagegen ab. Diese Phase zeigt eine abklingende Sofortreaktion und den Beginn der Spätphasenreaktion. Als Erklärung kommt die bei Bienenstichen deutlich größere Gift- bzw. Allergenmenge von 50 bis 140 µg im Vergleich zu Wespenstichen mit 2 bis 20 µg

in Betracht (3,113,114). Außerdem kann die komplexere Giftzusammensetzung des Bienengiftes mit einer größeren Zahl an Allergenen eine Rolle spielen, und die Immunreaktion verstärken (2). Insbesondere letzteres ist vermutlich die Ursache für die stärkere Reaktion. Interessant wäre eine histopathologische Untersuchung der Reaktionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Zu erwarten wäre nach zwei Stunden ein beginnender Einstrom von Entzündungszellen (21). Nach 24 Stunden ist der Höhepunkt der Spätphasenreaktion erreicht. Zu diesem Zeitpunkt ist kein Unterschied in der Größe der Lokalreaktion zwischen Bienen- und Wespenstichen festzustellen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass zu diesem Zeitpunkt die Masse und Zusammensetzung der Allergene keine Rolle mehr spielen, und lediglich die individuelle Immunreaktion verantwortlich für die Entzündung ist. Dies bedeutet auch, dass allergische Lokalreaktionen nach 24 Stunden weitestgehend unabhängig von der Dosis und der Allergenzusammensetzung sind.

4.2.2 Einflussfaktoren auf die Lokalreaktion

Der Einfluss von spezifischem IgE auf systemische Reaktionen und Lokalreaktionen wurde in der Vergangenheit mehrfach untersucht. Graft et al. (28) zeigten bereits 1984 IgE-Sensibilisierungen, nicht nur bei systemischen Reaktionen, sondern auch bei schweren Lokalreaktionen. Dies deutete darauf hin, dass sIgE auch an der allergischen Lokalreaktion beteiligt sein könnte. Neuere Ergebnisse von Tripolt et al. (35) bestätigten diese Untersuchungen. Eine exakte Vermessung der Lokalreaktion und die Korrelation mit spezifischem IgE wurde im Zuge dieser Arbeit dagegen erstmalig durchgeführt. Eine signifikante, positive Korrelation der Lokalreaktion mit spezifischen IgE-Titern konnte bestätigt werden. Die Häufigkeit schwerer Lokalreaktionen (>10cm) war insbesondere bei hohen CAP Klassen (5 und 6) deutlich erhöht. Dies bestätigt die Abhängigkeit der allergischen Spätphasenreaktion von spezifischem IgE. Durch die erhöhte Konzentration kommt es vermutlich zu einer stärkeren Immunreaktion und damit zu einer verstärkten Infiltration von Entzündungszellen (21). Außerdem wurde die Veränderung des spezifischen IgE im Verlauf der Immuntherapie untersucht. Die Mehrheit der Patienten zeigte sinkende Titer, was im Einklang mit einer Vielzahl früherer Studien steht (13,102,104–108). Im Zusammenhang mit den Ergebnissen zur Lokalreaktion bedeutet

dies, dass die Immuntherapie durch die Reduktion von IgE auch die IgE-abhängige Spätphasenreaktion abschwächen kann. Golden et al. zeigte bereits, dass die allergenspezifische Immuntherapie Lokalreaktionen vermindert (23). Ob dieser Effekt tatsächlich auf sinkende IgE-Titer zurückzuführen ist, kann derzeit nicht zweifelsfrei bestätigt werden.

Neben spezifischem IgE wurde auch der Einfluss von IgG4-Antikörpern auf die Lokalreaktion betrachtet. Zu diesem Zusammenhang gibt es bisher keine vergleichbaren Studien. Es ist lediglich bekannt, dass Personen mit schweren Lokalreaktionen im Vergleich zu Patienten mit systemischen Reaktionen bereits mehr IgG4 aufweisen (35). In unserer Studie zeigte sich, dass erhöhtes IgG4 mit größeren Lokalreaktionen korreliert. Verstärkte Entzündungsreaktionen wurden insbesondere bei Patienten mit sehr hohen IgG4-Titern festgestellt. Der Einfluss von IgG4 auf den Pathomechanismus der Lokalreaktion ist allerdings weitestgehend unklar, eine proinflammatorische Wirkung von IgG4 muss aufgrund der vorliegenden Ergebnisse angenommen werden. Studien zu IgG4 bei der Immuntherapie befassen sich vornehmlich mit der blockierenden Wirkung und der induzierten Schutzwirkung vor Anaphylaxie. Die proinflammatorische Wirkung von IgG4 ist bisher lediglich im Zuge von IgG4 assoziierten Erkrankungen bestätigt (99). Eine aktuelle Studie untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen einer durchgeführten Immuntherapie und IgG4-assoziierten Erkrankungen, konnte aber keinen eindeutigen Zusammenhang feststellen (123). Sowohl die toleranzinduzierende als auch die proinflammatorische Wirkung von IgG4 ist derzeit Bestandteil der Forschung. Diese ist nötig, um ein besseres Verständnis über die komplexen Immunreaktionen zu erlangen.

Eine signifikante negative Korrelation mit der Lokalreaktion zeigte sich dagegen bei männlichem Geschlecht, höherem Alter, sowie bei Patienten mit erhöhter Serumtryptase. Auch dies wurde bisher nicht in ähnlicher Weise beschrieben. Bekannt ist allerdings, dass Patienten mit erhöhter Mastzellaktivität bei systemischen Reaktionen oftmals weniger starke Hautsymptome zeigen (39). Ggf. erklärt diese Parallele auch die verminderte Hautreaktion bei der Lokalreaktion.

4.3 Evaluation nicht tolerierter Stichexpositionen

Die Erfolgsquote der spezifischen Immuntherapie mit Insektengiften ermittelt sich durch die Personen, die trotz erreichter Erhaltungsdosis eine systemische allergische Reaktion bei der Stichexposition zeigen. Je nach Studie wurden in der Vergangenheit Erfolgsquoten von 77 bis 84 % bei Bienengift und 91 bis 96 % bei Wespengift berichtet (74–76). Im Zuge dieser Arbeit wurden retrospektiv höhere Erfolgsquoten von 94,6 % für Bienen und 99,5 % für Wespen ermittelt. Diese Daten bestätigen die Forschung von Kranert et al., mit deren Studie sich das hier untersuchte Patientenkollektiv überschneidet (66). Gründe für die höhere Erfolgsquote sind nicht eindeutig zu ermitteln, da zahlreiche Einflussfaktoren möglich sind.

Ein möglicher Grund könnte in der Therapiedauer von der Einleitung der Immuntherapie bis zur Stichexpositionen liegen. Im untersuchten Patientenkollektiv beträgt diese durchschnittlich 120 Wochen, und liegt damit über der aktuell empfohlenen Dauer von 6 - 12 Monaten (60). Seit langem ist bekannt, dass die Wirksamkeit mit der Therapiedauer zunimmt. Unklar bleibt aber einerseits die Ursache hierfür, und andererseits die optimale Zeitdauer. Nach Ruëff et al. ist diese sehr variabel und liegt patientenindividuell zwischen 6 Monaten und 9 Jahren (75). Eine lange Zeitspanne zur Stichexposition muss kritisch betrachtet werden, da Therapieversager nicht frühzeitig detektiert werden, und diese Personen längere Zeit der Gefahr von unkontrollierten Feldstichen ausgesetzt sind. Die in dieser Studie verlängerte Therapiedauer könnte ein Faktor für die bessere Erfolgsquote sein. Allerdings ist an dieser Stelle darauf zu verweisen, dass in der hier durchgeführten Studie kein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Therapiedauer zwischen tolerierten und nicht tolerierten Stichexpositionen festgestellt werden konnte.

Neben der Dauer der Immuntherapie könnte auch die gewählte Erhaltungsdosis zu einer besseren Wirksamkeit führen. Bereits 1981 zeigte Golden et al., dass die Schutzwirkung von der Dosis abhängt (77). Im untersuchten Patientenkollektiv wurde eine Erhaltungsdosis von 100 µg angewendet, was der aktuell empfohlenen Dosis der EAACI entspricht (60). Patienten mit erhöhter Mastzellaktivität erhielten gemäß deutscher Leitlinie eine erhöhte Erhaltungsdosis. Keiner dieser Patienten zeigte eine systemische Reaktion auf die Stichexposition, trotz des vermeintlich erhöhten Risikos. Ebenso erhielten die Patienten, die den ersten Stich nicht tolerierten, eine Dosiserhöhung auf

150 µg bei Wespen und 200 µg bei Bienengift. Bei allen Patienten zeigte sich in der zweiten Stichexposition eine erfolgreiche Toleranzinduktion. Dies scheint die bessere Schutzwirkung der höheren Dosis zu bestätigen, und spiegelt Ergebnisse anderer Autoren wider, die diesen Zusammenhang ebenfalls beschrieben (73,75,88). Ob eine weitere Erhöhung der Erhaltungsdosis die Wirksamkeit der Therapie weiter verbessern würde, ist unklar. Konsequenzen könnten dagegen häufigere systemische Komplikationen im Verlauf der Therapie sein. Die im Tübinger Behandlungsschema gewählte Erhaltungsdosis erzielt dagegen sehr gute Erfolgsquoten bei geringer Komplikationsrate (66).

Neben der Therapiedauer und der gewählten Erhaltungsdosis sind weitere Einflussfaktoren auf die Effektivität der Immuntherapie möglich. Dazu gehören insbesondere patientenindividuelle klinische Faktoren. Ruëff et al. verwiesen darauf, dass sich eine Medikation mit ACE-Hemmern negativ auf die Wirksamkeit auswirkt und damit einen Risikofaktor darstellt (75). ACE-Hemmer hemmen die Kininase, diese baut bei der Anaphylaxie freigesetzte Kinine ab. Durch die Hemmung der Kininase werden vermutlich anaphylaktische Ereignisse begünstigt (111). Diese Patienten mussten im Tübinger Betreuungsschema ihre Medikation auf andere Antihypertensiva umstellen. Die Elimination dieses Risikofaktors im Betreuungsschema könnte ein weiterer Faktor für die bessere Wirksamkeit in dieser Studie sein.

Der seit langem bekannte Hauptrisikofaktor für ein Therapieversagen lässt sich allerdings nicht eliminieren, und zeigte sich auch in dieser Studie: Die Behandlung mit Bienengift. Diese ist signifikant weniger effektiv im Vergleich zum Wespengift. Dieser Zusammenhang wurde vielfach beschrieben (66,74,75). Frick et al. führten dies auf dominante Sensibilisierungen gegen Allergene zurück, die im verwendeten Präparat unterrepräsentiert sein könnten. So zeigten Personen, bei denen die Toleranzinduktion im Zuge der Immuntherapie scheiterte, häufiger eine dominante Sensibilisierung gegen Api m 10. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass in einigen Präparaten Api m 10 unterrepräsentiert war, und dadurch keine Toleranz gegen dieses Allergen induziert werden konnte (85). Beim weniger komplexen Wespengift ist dies aufgrund der geringeren Zahl von Allergenen unwahrscheinlicher. Dies könnte die signifikant höhere Erfolgsquote bei der Therapie mit Wespengift erklären.

Um den Therapieerfolg vorherzusagen zu können, wurden bereits diverse Toleranzmarker diskutiert. Immer wieder im Fokus steht allergenspezifisches IgG4. Die Studienlage hierzu ist allerdings widersprüchlich. Erst kürzlich zeigte Jarkvist et al., dass IgG4 bei Patienten mit Mastzellerkrankungen als Biomarker für Toleranz geeignet sein könnte (82). Auch die erwähnte Studie von Frick et al. zeigte, dass durch das Fehlen von Api m 10 im Präparat kein IgG4 gegen Api m 10 gebildet wurde, was mit der mangelnden Toleranzinduktion korrelieren könnte. Allerdings war es ihnen nicht möglich anhand des IgG4 zwischen toleranten und nicht toleranten Personen zu unterscheiden (85). Auch in der hier durchgeführten Studie wurde allergenspezifisches IgG4 untersucht. Fast alle Patienten zeigten eine deutliche Induktion von IgG4 im Verlauf der Therapie. Dies gilt allerdings auch für fast alle Personen, die auf die Stichexposition systemisch reagierten. Nach der ersten, nicht tolerierten Stichexposition wurde die Dosis erhöht. Anschließend zeigten sich teils steigende, teils stagnierende und sogar sinkende Titer. Trotzdem tolerierten alle Patienten die zweite Stichexposition. Dieses Phänomen scheint die These zu stützen, dass IgG4 nicht als Marker für den Therapieerfolg geeignet ist. Eine mögliche Erklärung ist, dass IgG4 gegen gesamte Giftextrakte ermittelt wurde. Wie bei Frick et al. beschrieben könnte es Abweichungen zwischen dem individuellen Sensibilisierungsprofil des Patienten und der Allergenzusammensetzung im Präparat geben. Wird gegen ein relevantes Allergen kein IgG4 gebildet, könnte dies die Toleranzinduktion verhindern. Dass spezifisches IgG4 gegen gesamte Giftextrakte durch die Immuntherapie induziert wurde, wäre in diesem Fall bedeutungslos. Zukünftig könnte im Zuge der molekularen Allergendiagnostik IgG4 gegen Einzelallergene bzw. Allergenfragmente ermittelt werden. So sind zuverlässigere Aussagen zur Wirkung von IgG4 und zur Toleranzinduktion denkbar.

Weitere Faktoren, wie Serumtryptase, spezifisches IgE und gesamt-IgE wurden untersucht, es konnte allerdings kein Zusammenhang mit der Toleranzinduktion und der Wirksamkeit der Therapie festgestellt werden. Auch dies steht im Einklang mit der bisherigen Studienlage (60,75,76).

4.4 Die Lokalreaktion als Marker für Toleranz

Im Zuge dieser Arbeit wurde die Lokalreaktion als Marker für Toleranz untersucht. Hierfür wurden die Lokalreaktionen von Personen mit einer systemischen Reaktion verglichen mit Personen, die die Stichexposition komplikationslos tolerierten. Allerdings konnte ein möglicher Zusammenhang weder bestätigt noch falsifiziert werden. Es gab nur wenige Personen, die systemische Reaktionen zeigten, bei diesen war die Aufzeichnungen über die Lokalreaktion aufgrund der Notfallsituation oft lückenhaft oder durch die Medikation mit Glucocorticoiden nicht aussagekräftig. Ob die Lokalreaktion als Toleranzmarker genutzt werden könnte, bleibt daher unklar. Selbstverständlich wäre die Aussagekraft der Lokalreaktion in der Stichexposition ohnehin begrenzt, da bereits durch den Stich feststeht, ob die Toleranzinduktion erfolgreich war. Interessant wäre dieser Bezug daher eher bei vorherigen Feldstichen. Für diese ist bekannt, dass Personen, die eine schwere allergische Lokalreaktion erlitten, ein geringes Risiko von 2 – 24 % für eine systemische Reaktion bei einem weiteren Stich haben (24,27–32). Diese Daten beziehen sich allerdings auf Stichreaktionen vor der Durchführung einer Immuntherapie, weshalb ein Vergleich mit der hier durchgeführten Studie schwierig ist.

Ein Anhaltspunkt die Lokalreaktion bei der Stichexposition als prädiktiven Toleranzmarker zu nutzen wäre, sie mit späteren Stichereignissen nach Therapieabschluss zu korrelieren. Hierfür bedarf es einer zweiten Stichexposition. Da diese aber medizinethisch nicht indiziert ist, könnte stattdessen eine Befragung der Studienteilnehmer zu Reaktionen auf spätere Feldstiche erfolgen. Gegebenenfalls kann ein Zusammenhang zwischen der Lokalreaktion bei der Stichexposition und der langfristigen Schutzwirkung ermittelt werden.

4.5 Fazit und Ausblick

In dieser Studie konnte die Entwicklung der Lokalreaktion im zeitlichen Verlauf nach einem Insektenstich dargestellt werden. Zudem wurden Faktoren ermittelt, welche die Reaktion beeinflussen, insbesondere IgG4 und IgE. Die Ergebnisse könnten auch umgekehrt genutzt werden, indem vom individuellen Immunstatus Rückschlüsse auf zukünftige Stichreaktionen gezogen werden. Denkbar wäre ein Zusammenhang der Lokalreaktion mit der langfristigen Schutzwirkung, hierfür wäre die Befragung des Patientenkollektivs zu späteren Feldstichen sinnvoll. Dies könnte in zukünftigen Projekten untersucht werden.

Des Weiteren konnte bestätigt werden, dass die allergenspezifische Immuntherapie mit Insektengiften hochwirksam und sicher ist. Erfolgsquoten von 94,6 % für Bienen und 99,5 % für Wespen zeigen die Wirksamkeit des verwendeten Betreuungsschemas. In den wenigen Fällen einer systemischen Reaktion konnten diese gut notfallmedizinisch behandelt werden. Dennoch sollte weiterhin jede Stichexposition unter Notfallbereitschaft durchgeführt werden, da das Risiko einer schweren Anaphylaxie nie ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse bestätigen, dass die Schutzwirkung nicht von IgE abhängt, und auch IgG4 gegen gesamte Giftextrakte nicht als Marker geeignet ist. Die Rolle von IgG4 sollte allerdings weiter untersucht werden. Insbesondere die Bestimmung von IgG4 gegen Einzelallergene bzw. Allergenfragmente in Abstimmung mit einem patientenindividuellen Sensibilisierungsprofil. Dies könnte zuverlässigere Aussagen über die Toleranzinduktion ermöglichen.

Die neuen Erkenntnisse verbessern das grundsätzliche Verständnis über allergische Lokalreaktionen. Unklar bleibt, warum manche Personen auf einen Insektenstich eine systemische, und andere eine lokale Reaktion zeigen. Das Verständnis dieser Pathomechanismen könnte zukünftig die Therapie der Insektengiftallergien weiter verbessern.

5. Zusammenfassung

Insektenstiche können Lokalreaktionen, aber auch systemische anaphylaktische Reaktionen auslösen. Die Reaktion vorherzusagen ist bis heute nicht möglich. Bekannt ist aber, dass schwere Lokalreaktionen nicht mit einem erhöhten Risiko für zukünftige Anaphylaxien einhergehen. Aktuelle Studien betonen, dass über allergische Lokalreaktionen nur wenig bekannt ist. Daher wurden in dieser Arbeit die Entwicklung der Lokalreaktion sowie deren Einflussfaktoren genauer untersucht.

Hierfür wurden 994 Stichexposition mit Bienen und Wespen retrospektiv ausgewertet, die im Zuge einer allergenspezifischen Immuntherapie an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt wurden. Die auftretende Quaddel und das umgebende Erythem wurden vermessen und mit verschiedenen Parametern korreliert, darunter patientenindividuelle Faktoren wie z.B. Alter und Geschlecht, aber auch immunologisch relevante Blutparameter wie IgE, IgG4 und Tryptase. Des Weiteren wurden Personen gesondert betrachtet, bei denen die Toleranzinduktion nicht erfolgreich war. Die statistische Auswertung erfolgte vorrangig durch nichtparametrische Gruppenvergleiche.

Die Untersuchung zeigte 24 Stunden nach dem Stich keinen Unterschied zwischen den Lokalreaktionen von Bienen- und Wespenstichen. Zu signifikant größeren Lokalreaktionen kam es dagegen bei Personen mit erhöhtem allergenspezifischem IgE und IgG4. Schwächere Lokalreaktionen wurden durch eine erhöhte Serumtryptase und erhöhtes Alter begünstigt. Beim Vergleich von nicht tolerierten und tolerierten Stichexpositionen konnte kein Parameter gefunden werden, der eine eindeutige Differenzierung erlaubt. Dies gilt auch für IgG4 als häufig diskutierten Toleranzmarker. Systemische Reaktionen anhand der Lokalreaktion abzugrenzen war aufgrund der Datenlage nicht möglich. In den 16 Fällen mit systemischen Reaktionen stand die Notfalltherapie im Mittelpunkt, weshalb die Lokalreaktion nicht regelmäßig erfasst wurde. Es zeigte sich allerdings, dass die Immuntherapie hochwirksam ist, mit einer Effektivität von 99,5 % für Wespengift und 94,6 % für Bienengift.

In dieser Studie konnte die Abhängigkeit der Lokalreaktion von spezifischem IgE bestätigt werden. Dies stützt die Theorie, dass es sich um eine IgE-vermittelte Spätphasenreaktion handelt. Der Zusammenhang von verstärkten Reaktionen bei

erhöhtem IgG4 ist nicht eindeutig zu erklären, gibt aber neue Erkenntnisse über die Wirkung von IgG4. Als Toleranzmarker war IgG4, gemessen gegen gesamte Giftextrakte, nicht geeignet. Mit einer Analyse gegen einzelne Giftbestandteile sind zukünftig genauere Aussagen zur Toleranzinduktion denkbar. Die neuen Erkenntnisse verbessern das grundsätzliche Verständnis über allergische Lokalreaktionen. Die genauen Pathomechanismen, die zwischen anaphylaktischer Reaktion und Lokalreaktion unterscheiden, sind aber weiter unklar. Dieses Verständnis könnte zukünftig die Therapie der Insektengiftallergien weiter verbessern.

6. Literaturverzeichnis

1. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002 Aug;2(4):341–6.
2. Spillner E, Blank S, Jakob T. Hymenoptera Allergens: From Venom to “Venome.” *Front Immunol*. 2014 Feb 28;5.
3. Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2010 Feb;8(2):114–27; quiz 128–30.
4. Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes. *Front Immunol*. 2020 Oct;11.
5. Aßmus K, Meissner M, Kaufmann R, Valesky EM. Benefits and limitations of sting challenge in hymenoptera venom allergy. *Allergol Sel*. 2021 Jan 18;5:45–50.
6. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(8):1166–70.
7. Blank S, Haemmerle S, Jaeger T, Russkamp D, Ring J, Schmidt-Weber CB, et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and sensitization in the population-representative German KORA cohort. *Allergo J Int*. 2019 Sep;28(6):183–91.
8. Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy*. 1995;50(10):800–5.
9. Schäfer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy*. 1996;51(6):372–7.
10. Grigoreas Ch, Galatas ID, Kiamouris Ch, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy*. 1997 Jan;52(1):51–7.
11. Fernandez, M B, V S, J S, C J. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1999 Aug 1;29(8):1069–74.
12. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339–49.
13. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitrovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Dec 1;100(6):760–6.
14. Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. Update in the Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(1):11.

15. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1226–34.
16. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar 1;113(3):395–400.
17. Nüsslein HG, Winter M, Träg T, Kalden JR. Interleukin-4-Induced IgG Subclass and IgE Secretion by Mononuclear Cells from Atopic Donors. *Int Arch Allergy Immunol*. 1991;95(2–3):257–60.
18. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb 1;125(2, Supplement 2):S161–81.
19. Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, Metz G, Knop J, Saloga J. Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN- γ production of T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Feb 1;103(2):326–32.
20. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr 1;119(4):780–9.
21. Solley GO, Gleich GJ, Jordon RE, Schroeter AL. The late phase of the immediate wheal and flare skin reaction. Its dependence upon IgE antibodies. *J Clin Invest*. 1976 Aug 1;58(2):408–20.
22. Carlson J, Golden DBK. Large local reactions to insect envenomation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;16(4):366–9.
23. Golden DBK, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun 1;123(6):1371–5.
24. Bilò MB, Martini M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Cortellini G, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life. *Allergy*. 2019 Oct;74(10):1969–76.
25. Shepard KV, Ledford DK. Are Large Local Reactions Useful to Predict Future Anaphylaxis to Hymenoptera Stings? *Curr Treat Options Allergy*. 2018 Jun;5(2):181–7.
26. Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy*. 1997;52(6):680–1.
27. Golden DBK, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Jan 1;118(1):28–54.
28. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr*. 1984 May;104(5):664–8.

29. Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;9(4):334–7.
30. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Oct 1;74(4, Part 1):494–8.
31. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):668–74.
32. Golden DBK, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig TJ, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Mar 1;117(3):670–5.
33. Bilò MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Jakob T, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy*. 2016 Jul;71(7):931–43.
34. Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy Position paper of the subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1996;51(4):216–25.
35. Tripolt P, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U, Laipold K, Binder B, Sturm GJ. Large local reactions and systemic reactions to insect stings: Similarities and differences. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231747.
36. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int*. 2017;26(3):93–105.
37. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet Lond Engl*. 1977 Feb 26;1(8009):466–9.
38. Niedoszytko M, Monchy JD, Doormaal JJV, Jassem E, Elberink JNGO. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy*. 2009;64(9):1237–45.
39. Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, Caimmi C, Bonifacio M, Matteis GD, et al. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jul 1;136(1):135–9.
40. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Mar 1;123(3):680–6.

41. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Nov 1;124(5):1047–54.
42. Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Elberink JNGO, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy.* 2020;75(3):535–45.
43. van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994 Aug;94(2 Pt 1):151–9.
44. Parker JL, Santrach PJ, Dahlberg MJE, Yunginger JW. Evaluation of Hymenoptera-sting sensitivity with deliberate sting challenges: inadequacy of present diagnostic methods. *J Allergy Clin Immunol.* 1982 Feb 1;69(2):200–7.
45. Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, Wiednig M, Groselj-Strele A, Sturm EM, et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2007;62(8):884–9.
46. Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy.* 2011 Feb;66(2):222–8.
47. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy*. *Allergy.* 1991;46(8):570–6.
48. Chapman M. Allergen nomenclature. *Clin Allergy Immunol.* 2008 Feb 1;21:47–58.
49. Blank S, Bilò MB, Grosch J, Schmidt-Weber CB, Ollert M, Jakob T. Marker allergens in Hymenoptera venom allergy — Characteristics and potential use in precision medicine. *Allergo J Int.* 2021 Feb 1;30(1):26–38.
50. Przybilla B, Ruëff F. Insect Stings. *Dtsch Ärztebl Int.* 2012 Mar;109(13):238–48.
51. Köhler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 May 1;133(5):1383–1389.e6.
52. Arzt L, Bokanovic D, Schrautzer C, Schwarz I, Laipold K, Aberer W, et al. Questionable diagnostic benefit of the commercially available panel of bee venom components. *Allergy.* 2017;72(9):1419–22.
53. Jakob T, Köhler J, Blank S, Magnusson U, Huss-Marp J, Spillner E, et al. Comparable IgE reactivity to natural and recombinant Api m 1 in cross-reactive

- carbohydrate determinant–negative patients with bee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jul;130(1):276–8.
54. Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, Vega Castro A, Vega Gutiérrez JM, Alonso Llamazares A, et al. Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(1):19–31.
55. Hoffman R, Diego S. Allergens in bee venom II. Two new high molecular weight allergenic specificities Two new high molecular weight allergenic specificities. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(2):7.
56. Blank S, Bazon ML, Grosch J, Schmidt-Weber CB, Brochetto-Braga MR, Bilò MB, et al. Antigen 5 Allergens of Hymenoptera Venoms and Their Role in Diagnosis and Therapy of Venom Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(10).
57. Jin C, Focke M, Léonard R, Jarisch R, Altmann F, Hemmer W. Reassessing the role of hyaluronidase in yellow jacket venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jan;125(1):184-190.e1.
58. Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy.* 2006;61(10):1220–9.
59. Jin C, Hantusch B, Hemmer W, Stadlmann J, Altmann F. Affinity of IgE and IgG against cross-reactive carbohydrate determinants on plant and insect glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jan 1;121(1):185-190.e2.
60. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018;73(4):744–64.
61. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic Sensitization to Hymenoptera Venom Is Related to Total Immunoglobulin E Levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;148(3):261–4.
62. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 1993 Mar;23(3):226–30.
63. Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Jun;105(6 Pt 1):1231–5.
64. Goldberg A, Yogev A, Confino-Cohen R. Three days rush venom immunotherapy in bee allergy: safe, inexpensive and instantaneously effective. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(1):90–8.

65. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:7.
66. Kranert P, Forchhammer S, Volc S, Stenger F, Schaller M, Fischer J. Safety and Effectiveness of a 3-Day Rush Insect Venom Immunotherapy Protocol. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(2):111–8.
67. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Feb;97(2):579–87.
68. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study III" Safety of venom immunotherapy. 1990;86(5):6.
69. Mosbech H, Müller U, Group* OBOTS. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy.* 2000;55(11):1005–10.
70. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: The importance of baseline serum tryptase†. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul 1;126(1):105-111.e5.
71. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2014;44(5):747–55.
72. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy.* 2007;62(8):963–4.
73. Stretz E, Oppel EM, Rärer H-C, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B, et al. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(12):1631–9.
74. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol.* 1992 Feb;89(2):529–35.
75. Ruëff F, Vos B, Elberink JO, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):736–46.
76. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical Effectiveness of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Prospective Observational Multicenter Study of the European Academy of Allergology and

- Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. PLoS ONE. 2013 May 20;8(5).
77. Golden D, Kageysobotka A, Valentine M, Lichtenstein L. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1981 May;67(5):370–4.
 78. Ruëff F, Przybilla B. [Venom immunotherapy. Side effects and efficacy of treatment]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 2008 Mar;59(3):200–5.
 79. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy – how early is it effective? *Allergy.* 2010;65(3):391–5.
 80. Eržen R, Košnik M, Šilar M, Korošec P. Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy.* 2012;67(6):822–30.
 81. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003;33(5):1205–14.
 82. Jarkvist J, Salehi C, Akin C, Gülen T. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: IgG4 correlates with protection. *Allergy.* 2020;75(1):169–77.
 83. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Front Immunol.* 2019 Aug 21;10.
 84. Golden DBK, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1982 Jun 1;69(6):489–93.
 85. Frick M, Fischer J, Helbling A, Ruëff F, Wieczorek D, Ollert M, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Dec 1;138(6):1663-1671.e9.
 86. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 May 1;101(5):606–12.
 87. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(9):1216–20.
 88. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Dec;108(6):1027–32.

89. Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel FB. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Mar;73(3):332–40.
90. Peng Z, Ho MK, Li C, Simons FER. Evidence for natural desensitization to mosquito salivary allergens: mosquito saliva specific IgE and IgG levels in children. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2004 Dec;93(6):553–6.
91. Jutel M, Müller UR, Ericker M, Rihs S, Pichler WJ, Dahinden C. Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(10):1112–8.
92. Plewako H, Wosińska K, Arvidsson M, Björkander J, Skov PS, Håkansson L, et al. Basophil Interleukin 4 and Interleukin 13 Production Is Suppressed during the Early Phase of Rush Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):346–53.
93. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Sep 1;116(3):608–13.
94. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune Responses in Healthy and Allergic Individuals Are Characterized by a Fine Balance between Allergen-specific T Regulatory 1 and T Helper 2 Cells. *J Exp Med*. 2004 Jun 1;199(11):1567–75.
95. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest*. 1998 Jul 1;102(1):98–106.
96. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):961–8; quiz 969.
97. Lambin P, Bouzoumou A, Murrieta M, Debbia M, Rouger P, Leynadier F, et al. Purification of human IgG4 subclass with allergen-specific blocking activity. *J Immunol Methods*. 1993 Sep 27;165(1):99–111.
98. Golden DBK, Lawrence ID, Hamilton RH, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Sep 1;90(3, Part 1):386–93.
99. Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective. *Immunol Rev*. 2015 Nov;268(1):139–59.
100. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep 1;136(3):556–68.

101. Antúnez C, Mayorga C, Corzo JL, Jurado A, Torres MJ. Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2008 May;19(3):210–8.
102. Möbs C, Müller J, Rudzio A, Pickert J, Blank S, Jakob T, et al. Decline of Ves v 5-specific blocking capacity in wasp venom-allergic patients after stopping allergen immunotherapy. *Allergy*. 2015;70(6):715–9.
103. Aalberse RC, Gaag R van der, Leeuwen J van. Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J Immunol*. 1983 Feb 1;130(2):722–6.
104. Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy*. 2004;59(6):589–95.
105. Urbanek R, Kemeny DM, Richards D. Sub-class of IgG anti-bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy. *Clin Allergy*. 1986 Jul;16(4):317–22.
106. Ferrante A, Mocatta F, Goh DHB. Changes in IgG and IgE Antibody Levels to Bee Venom during Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1986;81(3):284–7.
107. Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999 Oct;120(2):166–8.
108. Carballada F, Boquete M, Núñez R, Lombardero M. Follow-up of Venom Immunotherapy (VIT) Based on Conventional Techniques and Monitoring of Immunoglobulin E to Individual Venom Allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:8.
109. Schandené L, Alonso-Vega C, Willems F, Gérard C, Delvaux A, Velu T, et al. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol*. 1994 May 1;152(9):4368–74.
110. Ho F, Lortan JE, MacLennan IC, Khan M. Distinct short-lived and long-lived antibody-producing cell populations. *Eur J Immunol*. 1986 Oct;16(10):1297–301.
111. Ruëff F, Przybilla B. [Sting challenge: indications and execution]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2014 Sep;65(9):796–801.
112. Ferreira Junior RS, Sciani JM, Marques-Porto R, Junior AL, Orsi R de O, Barraviera B, et al. Africanized honey bee (*Apis mellifera*) venom profiling: Seasonal variation of melittin and phospholipase A2 levels. *Toxicon*. 2010 Sep 1;56(3):355–62.

113. Trautmann A. Allergiediagnose, Allergietherapie: 75 Tabellen. Georg Thieme Verlag; 2006. 380 p.
114. Hoffman D, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom. XII: How much protein is in a sting. *Ann Allergy*. 1984 May 1;52:276–8.
115. Schumacher J, Tveten S, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;5.
116. Urbanek R, Forster J, Kuhn W, Ziupa J. Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr*. 1985 Sep;107(3):367–71.
117. Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM. Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. *J Pediatr*. 1980 Aug 1;97(2):177–84.
118. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Aug 1;80(2):162–9.
119. Mosbech H, Malling H-J, Biering I, Böwadt H, Søborg M, Weeke B, et al. Immunotherapy with Yellow Jacket Venom. *Allergy*. 1986;41(2):95–103.
120. Ruëff F, Mastnik S, Oppel EM. Mastzellerkrankungen bei Patienten mit Insektengiftallergie: Konsequenzen für Diagnostik und Therapie. *Allergo J*. 2017 Jun;26(4):41–52.
121. Fischer J, Teufel M, Feidt A, Giel KE, Zipfel S, Biedermann T. Tolerated wasp sting challenge improves health-related quality of life in patients allergic to wasp venom. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug 1;132(2):489–90.
122. Forster J, Kuehr J, Hauk P, Schwab O, Urbanek R. Insect sting challenge in children with hymenoptera allergy. *Allergologie*. 1996 Jan 1;19:330–3.
123. Della-Torre E, Germanò T, Ramirez GA, Dagna L, Yacoub MR. IgG4-related disease and allergen-specific immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Jun 1;124(6):631–3.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, Fabian Seiz, die vorliegende Arbeit mit dem Titel

„Evaluation der Lokalreaktion in der Stichexposition als Marker für Toleranz unter allergenspezifischer Immuntherapie“

selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt zu haben. Es wurden keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen wurden als solche gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde an der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn PD Dr. Jörg Fischer durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte ebenfalls durch Herrn PD Dr. Fischer. Für den verwendeten Datensatz wurde auf bestehende Daten aus vorherigen Forschungsprojekten zurückgegriffen, die durch mich ergänzt wurden. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig unter ständigem Austausch mit Herrn PD Dr. Fischer.

Ort, Datum

Fabian Seiz

8. Danksagung

Ich bedanke mich an dieser Stelle bei allen, die diese Dissertation ermöglicht haben. Für die Betreuung und Beratung durch Herrn PD Dr. Jörg Fischer, ohne dessen Idee, Einsatz und seine bisherige Forschung und Datensammlung dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre. Mein Dank gilt hierbei auch dem gesamten Team der Allergologie der Universitäts-Hautklinik.

Von ganzem Herzen danken möchte ich meiner Familie. Meinen Eltern Maria und Josef, meinem Bruder Dominik, sowie meinen Großeltern. Gleiches gilt für meine liebe Freundin Helena sowie meinen Freunden Adrian, Friedrich, Philipp und nicht zuletzt Lea. Ihr alle habt mich durch die Höhen und Tiefen des Studiums begleitet, auf euch konnte ich mich jederzeit uneingeschränkt verlassen. Vielen lieben Dank.