

**AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR DERMATOLOGIE,
VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE
DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG
DIREKTORIN: PROFESSOR DR. MED. EVA-BETTINA BRÖCKER**

**BIENEN-/WESPENGIFTALLERGIE: WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT
EINER IMMUNTHERAPIE MIT 100 µG GIFT ÜBER 3 BIS 5 JAHRE**

**INAUGURAL – DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG**

**VORGELEGT VON
BERND HOFMANN
AUS WÜRZBURG**

WÜRZBURG, FEBRUAR 2011

REFERENT: Prof. Dr. med. Axel Trautmann

KOREFERENTIN: Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker

DEKAN: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG:

06. JUNI 2011

DER PROMOVEND IST ARZT.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der Bienen-/Wespenallergie	1
1.2	Epidemiologie und Symptome	1
1.3	Pathomechanismen	2
1.3.1	Anaphylaxie nach Bienen-/Wespenstich	2
1.3.2	Gesteigerte Lokalreaktion nach Bienen-/Wespenstich	3
1.4	Bienen und Hummeln, Wespen und Hornissen	4
1.5	Risikofaktoren	6
1.5.1	Erhöhtes Stichrisiko	6
1.5.2	Erhöhtes Risiko schwerer anaphylaktischer Reaktionen	6
1.6	Diagnostik der Bienen-/Wespenallergie	7
1.6.1	Anamnese und Symptome	7
1.6.2	Hauttestung	8
1.6.3	Labortestung	9
1.6.4	Provokationstest	10
1.6.5	Bewertung der Ergebnisse	10
1.7	Therapie der Bienen-/Wespenallergie	10
1.7.1	Allgemeinmaßnahmen und Notfallset	10
1.7.2	Ärztliche Notfalltherapie	11
1.7.3	Spezifische Immuntherapie (SIT)	12
2	Fragestellung	14
3	Material und Methoden	15
3.1	Patientenkollektiv	15
3.2	Allergenprodukte für die SIT	15
3.3	Datenerfassung	15
3.3.1	Allgemeines Vorgehen	15
3.3.2	Datengruppe „Allgemeine Anamnesedaten“	16
3.3.3	Datengruppe „Diagnostik“	18
3.3.4	Datengruppe „Therapiedaten“	19
3.3.5	Datengruppe „Nachbeobachtung“	20

3.4	Definition der Vergleichsgruppen	22
3.4.1	Bienengiftallergiker vs. Wespengiftallergiker.....	22
3.4.2	„Erfolgreiche Therapie“ vs. „Therapieversager“.....	22
3.5	Statistische Methoden.....	22
3.5.1	T-Test für zwei unabhängige Stichproben (Signifikanztest).....	23
3.5.2	Mann-Whitney U-Test (Signifikanztest).....	25
3.5.3	Chi-Quadrat-Tests (Signifikanztest).....	28
3.5.4	Prozentwertberechnung	32
3.6	Technische Hilfsmittel.....	32
4	Ergebnisse.....	33
4.1	Allgemeine Übersicht	33
4.1.1	Datenerhebung.....	33
4.1.2	Patientenkollektiv	35
4.2	Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker.....	37
4.2.1	Geschlechterverteilung	37
4.2.2	Altersverteilung	39
4.2.3	Anaphylaxie beim Indikatorstich.....	41
4.2.4	Atopie und Asthma.....	41
4.2.5	Kumulative Stichereignisse	41
4.2.6	Hauttestung.....	43
4.2.7	Labortestung	49
4.2.8	Latenzzeit und Dauer der SIT.....	52
4.3	Wirksamkeit und Sicherheit der SIT	52
4.3.1	Bienengiftallergie	52
4.3.2	Wespengiftallergie.....	54
4.4	Vergleichsgruppen „Erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“.....	56
4.4.1	Diagnose	56
4.4.2	Geschlechterverteilung	57
4.4.3	Altersverteilung	58
4.4.4	Anaphylaxie beim Indikatorstich.....	59
4.4.5	Atopie und Asthma.....	60
4.4.6	Kumulative Stichereignisse	61

4.4.7	Hauttestung.....	61
4.4.8	Labortestung	65
4.4.9	Latenzzeit und Dauer der SIT.....	67
5	Diskussion	68
5.1	Datenerhebung.....	68
5.2	Patientenkollektiv	69
5.3	Vergleich zwischen Bienen- und Wespengiftallergikern	72
5.4	Wirksamkeit und Sicherheit der SIT	77
5.5	Vergleich von Patienten mit erfolgreicher Therapie und Therapieversagern.....	82
6	Zusammenfassung	87
7	Literatur- und Abbildungsverzeichnis	89
7.1	Literatur- und Quellenangaben:.....	89
7.2	Abbildungsverzeichnis	99
8	Anhang	102
8.1	Fragebogen zur Datenerhebung.....	102
8.2	Statistische Berechnungen.....	105
8.2.1	Statistik 1	105
8.2.2	Statistik 2	109

Abkürzungsverzeichnis

B	Bienengiftallergie
BAT	Basophilen-Aktivierungstest
CCDs	Cross-reactive carbohydrate determinants
DIB	Deutscher Imkerbund
GI	Gastrointestinal
i.v.	intravenös
i.m.	intramuskulär
IC	Intracutan
IgG	Immunglobulin G
IgE	Immunglobulin E
KHK	Koronare Herzkrankheit
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
n	Anzahl
SD	Standardabweichung (= standard deviation)
SIT	Spezifische Immuntherapie
W	Wespengiftallergie

1 Einleitung

1.1 Definition der Bienen-/Wespengiftallergie

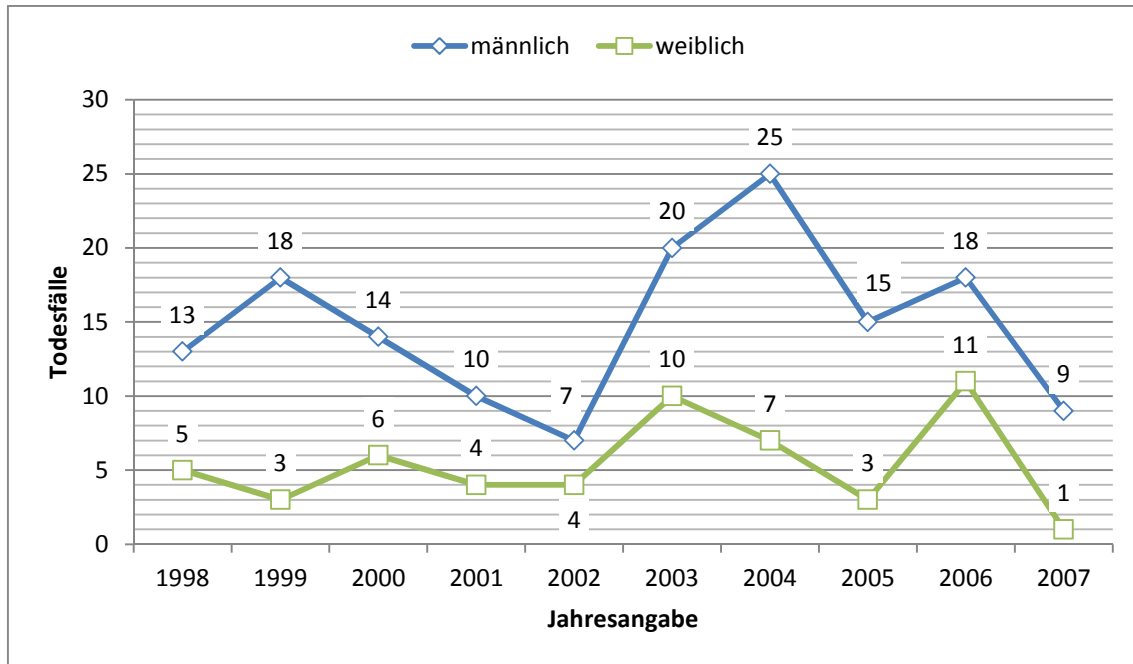
Als Bienen-/Wespengiftallergie bezeichnet man eine IgE-vermittelte, akut verlaufende und potentiell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktion nach einem Bienen-/Wespensstich. Das Spektrum der klinischen Symptome reicht dabei von einer Hautreaktion mit Urtikaria und Angioödem bis hin zu einer lebensbedrohlichen Anaphylaxie mit Herz-/Kreislaufstillstand. Die Symptomatik tritt fast immer wenige Minuten nach dem Stich auf, Latenzintervalle von mehr als 30 Minuten sind sehr selten [1, 2].

1.2 Epidemiologie und Symptome

Das klassische nicht-allergische Symptom nach einem Bienen-/Wespensstich ist die „normale“ toxische Stichreaktion, die fast jeder Mensch kennt. Die sehr seltene systemisch-toxische Stichreaktion, mit z. B. akutem Nierenversagen, peripherer Neuropathie oder Encephalomyelitis, kann nur nach einer sehr großen Anzahl gleichzeitiger Stiche (> 50) auftreten. Symptome einer Bienen-/Wespengiftallergie sind die gesteigerte Lokalreaktion auf einen Stich und die allergisch-systemische Reaktion [1, 3-6].

Die Prävalenz einer Bienen-/Wespengiftallergie mit einer systemischen anaphylaktischen Stichreaktion liegt in Europa bei 0,8 bis 5 % [2, 7-10]. Sie ist sehr gefürchtet, da sie tödlich verlaufen kann [11]. Laut dem statistischen Bundesamt starben in Deutschland von 1998 bis zum Jahr 2007 insgesamt 203 Menschen an den Folgen eines Bienen-/Wespensstiches (Diagr.1). Es muss jedoch von einer hohen Dunkelziffer nicht identifizierter Fälle ausgegangen werden [2].

Abzugrenzen von der allergisch-systemischen Stichreaktion ist die gesteigerte Lokalreaktion ohne systemische Beteiligung. Dabei kommt es zu einem größeren Erythem und Ödem um die Einstichstelle; nach einem Stich in die Extremitäten können sogar mehr als zwei Gelenkbereiche betroffen sein, das heißt die Schwellung reicht z. B. von der Hand bis zur Oberarmmitte. Im Gegensatz zur toxischen Stichreaktion persistiert diese gesteigerte Lokalreaktion typischerweise über mehrere Tage [12]. Bei bis zu 19 % der Allgemeinbevölkerung kann es zu einer solchen gesteigerten lokalen Reaktion kommen [13, 14]. Auch diese kann bei ungünstiger Lokalisation, z. B. im Bereich der oberen Luftwege, zu bedrohlichen Komplikationen führen [6, 15].



Diagr. 1: Todesfälle durch Bienen-/Wespenstiche (Quelle: Statistisches Bundesamt, Todesstatistik)

1.3 Pathomechanismen

1.3.1 Anaphylaxie nach Bienen-/Wespenstich

Voraussetzung für die Entwicklung einer Allergie ist eine vorangehende spezifische Sensibilisierung des Immunsystems gegen Allergene im Bienen-/Wespengift [16]. Ein kurzes Zeitintervall (< 2 Monate) zwischen zwei Bienen-/Wespenstichen erhöht vermutlich das Risiko einer Sensibilisierung [17]. Diese beginnt mit einer Interaktion zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten und endet mit einer Zelldifferenzierung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen, die Allergen-spezifische IgE-Antikörper produzieren [18]. Diese binden dann mit ihrer Fc-Domäne an hochaffine Rezeptoren (FcεRI) auf der Zelloberfläche basophiler Granulozyten und gewebständiger Mastzellen (Abb.1) [19, 20]. Nach erneutem Bienen-/Wespenstich kommt es durch Bindung der Bienen-/Wespengiftallergene an die Antigenbindungsregion der IgE-Antikörper zur zellaktivierenden Brückenbildung zweier benachbarter IgE-Antikörper. Durch die dadurch in Gang gesetzte intrazelluläre Signalkaskade kommt es letztendlich zur Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten mit Freisetzung präformierter und neu synthetisierter Entzündungsmediatoren wie Histamin, Bradykinin, Serotonin, Leukotriene und zahlreiche Zytokine [20, 21].

Erwachsene Patienten mit einer allergisch-systemischen Stichreaktion entwickeln (ohne kausale Immuntherapie!) nach einem erneuten Stich in bis zu 74 % eine ähnliche oder sogar noch schwerere Symptomatik. Bei Kindern (< 16. Lebensjahr) beträgt nach einem erneuten Stich das Anaphylaxie-Risiko ohne Therapie nur maximal 40 % [22-24].

Für die Symptome der Anaphylaxie ist vor allem Histamin verantwortlich. Histamin verursacht unter anderem eine Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung der Blutgefäße, eine Kontraktion glatter Muskulatur und eine Vagusaktivierung. Leukotrien C4 kann eine verzögert eintretende Bronchokonstriktion erklären [20]. Die Bienen-/Wespenallergie gehört zu den Soforttyp-Reaktionen (Typ I) nach der klassischen Einteilung der Immunreaktionen von Coombs und Gell [25].

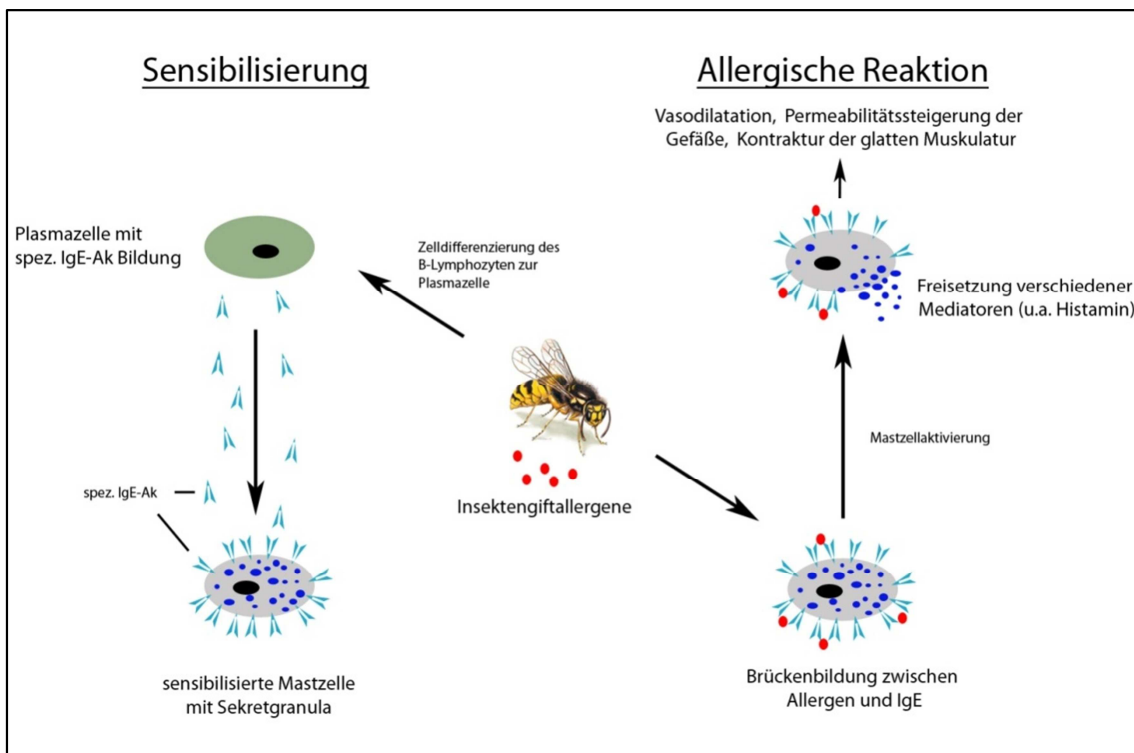


Abb. 1: Pathogenese der IgE-vermittelten Bienen-/Wespenallergie

1.3.2 Gesteigerte Lokalreaktion nach Bienen-/Wespenstich

Der genaue Pathomechanismus der gesteigerten Lokalreaktion ist nach wie vor nicht geklärt. Einige Autoren vermuten auch hier einen IgE-vermittelten Mechanismus [8, 13, 14, 26], während andere eine IgG-vermittelte oder durch T-Lymphozyten verursachte Reaktion favorisieren [27].

1.4 Bienen und Hummeln, Wespen und Hornissen

Die Insekten, die in Deutschland am häufigsten für eine Allergie verantwortlich sind, gehören der Ordnung Hymenoptera (Hautflügler) an [28].

Insgesamt kommen ca. 40 Arten von Hautflüglern als Auslöser für eine Bienen-/Wespenallergie in Frage [29]. Davon sind 23 Arten regelmäßig oder gelegentlich in der menschlichen Umgebung anzutreffen [30]. Die drei mit Abstand wichtigsten sind die Honigbiene (*Apis mellifera*), die Gemeine Wespe (*Vespula vulgaris*) und die Deutsche Wespe (*Vespula germanica*) [30, 31]. Dabei sind aufgrund ihrer Verbreitung und Aggressivität besonders *Vespula vulgaris* und *Vespula germanica* von klinischer Relevanz (Tab. 1). Seltener verursachen andere Hymenoptera wie Hummeln (*Bombus spp.*), Hornissen (*Vespa crabro*) oder andere Faltenwespenarten allergische Reaktionen [30, 31]. Auch Ameisen, Mücken und Bremsen können allergische Symptome verursachen, diese spielen in Deutschland aber so gut wie keine Rolle [31, 32].

Tab. 1: Taxonomie

Allergologisch relevante Hymenopterenarten [30, 33-36]					
Klasse	Insecta (Insekten)				
Ordnung	Hymenoptera (Hautflügler)				
Teilordnung	Aculeata (Stechimmen)				
Überfamilie	Apoidea (Bienen und Grabwespen)		Vespoidea (Wespenartige)		
Familie	Apidae (Bienen)		Vespidae (Faltenwespen)		
Unterfamilie	Apinae („Echte“ Bienen)		Polistinae (Feldwespen)	Vespinae (Papierwespen)	
Gattung	Apis (Honigbiene)	Bombus (Hummeln)	Polistes (Feldwespe)	Vespula (Kurzkopfwespen)	Dolichovespula (Langkopfwespen)
Art	<i>Apis mellifera</i> (Westliche Honigbiene)	<i>Bombus hypnorum</i> (Baumhummel) + 9 weitere Arten	<i>Polistes dominulus</i> (Gallische Feldwespe) + 3 weitere Arten	<i>Vespula vulgaris</i> (Gemeine Wespe), <i>Vespula germanica</i> (Deutsche Wespe) <i>Vespula rufa</i> (Rote Wespe)	<i>Dolichovespula saxonica</i> (Sächsische Wespe), <i>Dolichovespula media</i> (Mittlere Wespe), <i>Vespa crabro</i> (Hornisse) + 2 weitere Arten
	Auslöser der Bienengiftallergie		Auslöser der Wespengiftallergie		

Beim Hautstich einer Biene dringen im Durchschnitt 50 µg Gift in die obere Dermis ein [37]. Die Sensibilisierung bzw. allergische Reaktion wird dabei durch relativ großmolekulare Proteine verursacht (siehe Tab. 2) [1]. Die allergologische Kreuzreaktivität zwischen den verschiedenen Arten der Apinae-Unterfamilie, das heißt Honigbiene und Hummeln, ist so groß, dass in der klinischen Praxis nach allergischer Reaktion durch Stich einer Honigbiene oder Hummel vereinfachend nur von Bienengiftallergie gesprochen wird. Gleiches gilt für die Arten der Vespinae-Unterfamilie, das heißt Allergien gegen die gemeine Wespe oder die Hornisse werden unter Wespengiftallergie subsumiert [16].

Wespen injizieren eine Giftmenge von „nur“ 2-20 µg in die menschliche Haut [37]. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass Wespen mehrmals hintereinander stechen können und ihren Stachel dabei wieder zurückziehen. Tabelle 2 bietet einen Überblick über die Biologie der allergologisch wichtigsten Hymenoptera.

Tab. 2: Aspekte und Merkmale

Biologische Eigenschaften der Hymenoptera [6, 30, 35, 37, 38]				
Gattung*	Aggressivität**	Nahrungsquellen	Giftmenge pro Stich	Wichtige Allergene
Honigbiene (Westl. Honigbiene)	+	Blühende Pflanzen, (zuckerhaltige Getränke)	50 (-140) µg	Phospholipase A ₂ , Hyaluronidase, saure Phosphatase
Hummeln (Baumhumeln)	+	Blühende Pflanzen	10-31 µg	Phospholipase A ₂ , Serinprotease
Feldwespen (Gallische Wespe)	+	Zuckerhaltige Flüssigkeiten (z. B. Nektar, Baumflusssäfte, Saft reifer Früchte), kleine Insekten	nicht bekannt	Phospholipase A ₁ , Hyaluronidase, Antigen 5
Kurzkopfwespen (Gemeine – und Deutsche Wespe)	++	Zuckerhaltige Flüssigkeiten (siehe Feldwespe), zuckerhaltige Nahrungsmittel, rohes Fleisch toter Tiere, kleine Insekten	2-20 µg	Phospholipase A ₁ , Hyaluronidase, Antigen 5
Langkopfwespen (Hornisse)	+	Zuckerhaltige Flüssigkeiten (siehe Feldwespe, speziell Baumflusssaft der Esche), kleine Insekten	nicht bekannt	Phospholipase A ₁ , Antigen 5

* in Klammer typische Vertreter dieser Gattung

** Aggressivität: '+' Gefährdung des Menschen im Nestbereich, '++' Gefährdung im Nestbereich und Futterplatz

Auch zwischen Bienen- und Wespengift ist eine zumindest partielle Kreuzreaktivität möglich. 30-60 % der Patienten zeigen im Hauttest oder in den serologischen Untersu-

chungen eine partielle Doppelpositivität gegenüber Bienen- und Wespengift [39, 40]. Partielle Doppelpositivität bedeutet dabei, dass die Sensibilisierung (gemessen im Hauttest und Serum-IgE) gegen eines der beiden Insektengifte deutlich stärker ausgeprägt ist. Ursachen dafür sind meist eine Kreuzreaktivität gegen das Enzym Hyaluronidase oder IgE-Antikörper gegen kreuzreaktive Kohlenhydratseitenketten („cross-reactive carbohydrate determinants“, CCDs) der glykosilierten Giftallergene. Eine echte Doppelsensibilisierung und Doppelallergie gegen Bienen- und Wespengift ist selten. Die im Hauttest und Serum-IgE gemessene Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift ist dann annähernd gleich stark ausgeprägt [40-43].

1.5 Risikofaktoren

1.5.1 Erhöhtes Stichrisiko

Eine vermehrte Anzahl von Bienen-/Wespenstichen erhöht das Risiko, eine Allergie auf das entsprechende Gift zu entwickeln. Klima, Jahreszeit, Temperatur, Beruf und Freizeitverhalten beeinflussen das Risiko gestochen zu werden [1]. Nachfolgend einige Beispiele:

- Klima: In höheren Lagen der Mittelgebirge oder den Alpen ist das Stichrisiko deutlich geringer [30].
- Jahreszeit: Das Bienenstichrisiko besteht während der gesamten Flugzeit der Bienen von Ende Februar bis Anfang Oktober. Das Risiko für Wespenstiche ist vor allem im Hochsommer bis in den Spätherbst am höchsten [30].
- Bestimmte Berufe: Imker (Bienenstiche) [44, 45]; Gärtner, Bäckereifachverkäufer, Müllwerker, Feuerwehrleute (Wespenstiche) [16, 46]
- Freizeitverhalten: Schwimmen, Radfahren, Aktivitäten in der Natur, Motorradfahren [1].

1.5.2 Erhöhtes Risiko schwerer anaphylaktischer Reaktionen

Einige Faktoren können die Anaphylaxiesymptome einer allergischen Stichreaktion aggravieren. Dazu gehören:

- Erhöhte basale Serum-Tryptasewerte mit oder ohne Mastozytose: Schwere anaphylaktische Stichreaktionen wurden vermehrt beobachtet [47-50].

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. KHK): Häufige lebensbedrohliche Reaktionen und eine erhöhte Morbidität nach Insektenstichen ist beschrieben [51, 52].
- β -Blocker Einnahme: Diese hemmen den Effekt von endogenem oder therapeutisch appliziertem Adrenalin. Daher können sie eine anaphylaktische Reaktion verstärken und eine suffiziente Behandlung erschweren [51, 52].
- ACE-Hemmer Einnahme: Bradykinin wirkt vasodilatierend und gefäßpermeabilitätssteigernd und wird bei anaphylaktischen Reaktionen freigesetzt. Durch die ACE-Hemmer-bedingte Hemmung der Bradykinin-Degradierung kann eine anaphylaktische Reaktion theoretisch verstärkt werden [50, 51, 53].
- Lebensalter: Im Vergleich mit Kindern oder jüngeren Erwachsenen haben ältere Patienten (>60 Jahre) meist schwerere systemische Stichreaktionen [1].

1.6 Diagnostik der Bienen-/Wespenallergie

Nachfolgend wird die allergologische Stufendiagnostik der Bienen-/Wespenallergie beschrieben, die in ähnlicher Weise auch bei anderen Allergiekrankheiten durchgeführt wird [2, 16]. Sie umfasst folgende Schritte:

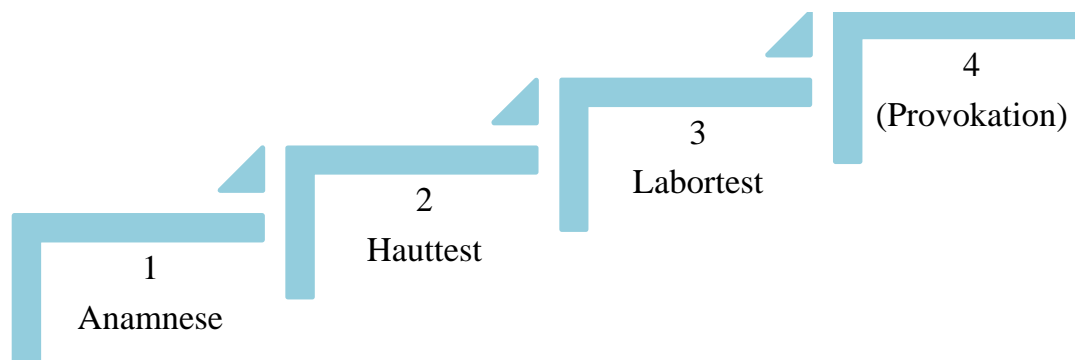


Abb. 2: 4-Stufendiagnostik der Bienen-/Wespenallergie

1.6.1 Anamnese und Symptome

Eine detaillierte Anamnese ist erster und wichtigster Baustein der Diagnostik. Es sollten dabei Informationen über den Zeitpunkt, das Zeitintervall (zwischen Stich und Reaktion), die Anzahl der Stiche, das Insekt (welches?), frühere Stichreaktionen und die Art der Symptome erfragt werden. Auch mögliche Risikofaktoren (wie oben beschrieben) oder sonstige Erkrankungen sind zu erfragen [1, 2, 54].

Besonders wichtig ist die Differenzierung zwischen Lokalreaktion und Anaphylaxie [11]. Außerdem sollte an die Möglichkeit nichtallergischer, toxischer oder psychogener Reaktionen gedacht werden [54]. Anaphylaktische Reaktionen können in die Grade I-IV nach Ring und Messmer eingeteilt werden (Tab. 3) [55]. Es müssen nicht immer alle Symptome, die in der Tabelle aufgelistet sind, gleichzeitig vorhanden sein. Gerade Hautveränderungen fehlen oft bei schweren lebensbedrohlichen Reaktionen [38].

Tab. 3: Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen*

Grad	Symptome			
	Haut	GI-Trakt	Respirations-trakt	Herz-Kreislauf-System
I	Juckreiz Urtikaria Flush	--	--	--
II	Grad-I-Symptome möglich	Nausea, geringe Bauschsschmerzen	Engegefühl Dyspnoe	Tachykardie Hypotonie Schwindel
III	Grad-I-Symptome möglich	Vomitus, kolikartige Bauschschmerzen, Verlust der Sphink- terkontrolle (Defä- kation, Miktio- n)	Bronchospasmus Zyanose (Asth- maanfall)	Schock Bewusstlosigkeit
IV	Grad-I-Symptome möglich	Grad-I bis -III Symptome möglich	Atemstillstand	Herz-/Kreislauf- stillstand

*gering modifizierte Einteilung nach Ring und Messmer [55]

1.6.2 Hauttestung

Die Hauttests sollten möglichst in einem Zeitraum von zwei (besser vier) Wochen bis maximal einem Jahr nach dem Stichereignis erfolgen [1, 16, 56].

Der Pricktest wird üblicherweise an der Volarseite der Unterarme durchgeführt [1]. Es wird ein Tropfen der Testlösung auf die Haut aufgetragen und danach mit Hilfe einer speziellen Pricktest-Lanzette durch den Tropfen hindurch die Haut oberflächlich angestochen. Folgende drei Konzentrationen der Testlösungen (Bienen- und Wespengift) werden verwendet:

1 µg/ml

10 µg/ml

100 µg/ml

Nach 20 Minuten werden die Teststellen am Unterarm beurteilt und mit einer Leerprobe (physiologische 0,9 % NaCl-Lösung) und einer Positivkontrolle (Histaminlösung) ver-

glichen. Sind eindeutige Zeichen einer Sofortreaktion zu erkennen (Quaddelbildung mit Erythem) wird der Test als positiv gewertet [2, 16, 57].

Beim Intrakutantest werden die Testlösungen nicht auf die Haut getropft, sondern mittels einer 1 ml-Tuberkulinspritze und Injektionsnadel direkt intrakutan appliziert. Folgende Bienen- und Wespengiftkonzentrationen kommen dabei zum Einsatz:

0,001 µg/ml 0,01 µg/ml 0,1 µg/ml 1 µg/ml

Auch diese Tests werden nach 20 Minuten abgelesen und mit einer Leerlösung und der Positivkontrolle verglichen [1, 2, 16]. Im Vergleich zum Pricktest ist der Intrakutantest deutlich sensitiver [1].

Die Hauttests sollten immer in Notfallbereitschaft durchgeführt werden, weil es in seltenen Fällen auch durch diese minimale Giftexposition zu einer anaphylaktischen Reaktion kommen kann [2].

1.6.3 Labortestung

Die Bestimmung der giftspezifischen IgE-Antikörper gehört seit über drei Jahrzehnten zum Standardmessverfahren [58]. Der früher verwendete Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) ist heute durch nicht-radioaktive Verfahren mit Enzym- oder Fluoreszenzmarkern (z. B. Immulite 2000®, ImmunoCAP®) ersetzt worden [59]. Die Messungen sollten ebenfalls in dem Zeitraum von zwei Wochen bis maximal einem Jahr nach Sticheignis durchgeführt werden, da der spezifische IgE-Titer zu diesem Zeitpunkt am höchsten ist [2].

Nach schweren anaphylaktischen Stichreaktionen (Grad III und IV) gehört die Bestimmung der basalen Tryptasekonzentration inzwischen ebenfalls zur Standarddiagnostik [1]. Die Tryptase ist ein Enzym, das nur in Mastzellen und basophilen Granulozyten vorkommt. Es kann kurzfristig durch akute Freisetzung bei allergischen oder nicht-allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. durch Insektenstiche, Medikamente) im Serum in erhöhter Konzentration nachweisbar sein. Kontinuierlich (= Basalwert) ist die Tryptase bei systemischer Mastozytose oder anderen hämatologischen Erkrankungen erhöht [56]. Erhöhte basale Tryptasewerte (mit oder ohne Mastozytose) sind ein Risikofaktor für schwere Reaktionen nach Bienen-/Wespenstichen [35, 48, 60].

Weitere In-vitro-Testverfahren wie der Basophilenaktivierungstest (BAT), der Hista-min- und der Leukotrienfreisetzungstest sind speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Sie werden bei fehlendem Nachweis spezifischer IgE-Antikörper und nicht eindeutigem Hauttestergebnis durchgeführt [1, 61]. Mit ihnen kann ebenfalls eine IgE-vermittelte Sensibilisierung nachgewiesen werden [62-65].

Bei Doppelpositivität gegenüber Bienen- und Wespengift ist eine Immunoblot-Inhibition und die Messung von IgE-Antikörper gegen CCDs zur Unterscheidung zwischen Kreuzreaktionen oder echter Doppelsensibilisierung hilfreich [41, 43].

1.6.4 Provokationstest

Eine diagnostische Stichprovokation mit einer lebenden Biene oder Wespe wird nicht durchgeführt. Sie ist nicht sensitiv genug und beim nicht-behandelten Patienten zu gefährlich. In der Verlaufskontrolle einer SIT wird die Stichprovokation an einzelnen Zentren durchgeführt, um den Therapieerfolg zu überprüfen. Zu den offensichtlichen Problemen einer Stichprovokation gehören unter anderem logistischer Aufwand, fehlende Standardisierung und ein möglicher Booster-Effekt [66-68].

1.6.5 Bewertung der Ergebnisse

Mit den Hauttests und den In-vitro-Testsystemen kann zunächst nur eine IgE-vermittelte Sensibilisierung nachgewiesen werden. Denn 15 – 25 % der gesunden Bevölkerung weisen eine Sensibilisierung (Hauttest und/oder Labortest positiv) gegen eines der Insektengifte auf, ohne dass diese Personen jemals relevante Allergiesymptome gezeigt haben [69, 70]. Bei Kindern beträgt diese Quote bis zu 50 %. Nur in Zusammenschau von positiver Diagnostik und Anamnese, das heißt einer anaphylaktischen Stichreaktion, kann eine Bienen-/Wespengiftallergie diagnostiziert werden. Andererseits können negative Testergebnisse in Haut- und/oder Labortest trotz vorhandener Allergie vorkommen [71]. Die Schwellenwertkonzentration im Hauttest und die Höhe des spezifischen IgE's korrelieren nicht mit dem Schweregrad der Stichreaktionen [1, 2, 72]. Am Ende der Diagnostik muss entschieden werden, ob in Zusammenschau von Anamnese und Testbefunden die Indikation zu einer SIT gegeben ist oder nicht [54].

1.7 Therapie der Bienen-/Wespengiftallergie

1.7.1 Allgemeinmaßnahmen und Notfallset

Zuerst steht die ausführliche Information des Patienten im Vordergrund. Diese umfasst Verhaltensregeln bei plötzlichem Kontakt mit Bienen oder Wespen, gegebenenfalls eine

Berufsberatung, Empfehlung zur Aufgabe des Imkerhobbys und das Verhalten nach einem erneuten Bienen-/Wespenstich. Insbesondere wird dem Patienten ein sogenanntes Notfallset (enthält Medikamente zur Selbstbehandlung) inklusive einem detaillierten Notfallplan zur richtigen Anwendung verordnet (Tab. 4) [16].

Tab. 4: Notfallset

Medikamente	Set für Erwachsene + Kinder > 30 kg	Set für Kinder < 30 kg
Antihistaminikum	Fenistil Tropfen 20 ml*	Fenestil Tropfen 20 ml*
Kortikosteroid	Celestamine N 0,5 liquidum 30 ml*	Celestamine N 0,5 liquidum 30 ml*
Adrenalin-Injektor	Anapen Autoinjektor 0,3 mg*	Anapen-Junior Auto- injektor 0,15 mg*

* Markenname beispielhaft

Dieses Set muss der Patient während der gesamten Bienen-/Wespenflugsaison ständig mit sich führen [73]. Nach einem Stichereignis mit geringgradigen systemischen Symptomen, wie generalisierte Urtikaria, sollten zunächst nur die beiden Flüssigkeiten eingenommen werden (Antihistaminikum u. Kortikosteroid). Der Adrenalin-Autoinjektor ist bei höhergradigen Anaphylaxiesymptomen Maßnahme und Medikament der ersten Wahl. Auf jeden Fall sollte nach einer anaphylaktischen Stichreaktion schnellstmöglich ein Arzt kontaktiert werden und eine Überwachung für 24 Stunden gewährleistet sein [74].

1.7.2 Ärztliche Notfalltherapie

Lokalreaktionen nach einem Bienen-/Wespenstich können durch Kühlung und Hochlagerung sowie mit einem oralen Antihistaminikum und Glukokortikoid behandelt werden [74].

Bei anaphylaktischen Reaktionen richtet sich die Therapie nach dem Schweregrad. Neben den Allgemeinmaßnahmen (Lagerung, Überwachung der Vitalfunktionen) kann dies von einer intravenösen Antihistaminika- und Glukokortikoidgabe bis zur kardiopulmonalen Reanimation reichen (Tab. 5). Bei systemischen allergischen Reaktionen sollte der Patient hospitalisiert und für mindestens 24 Stunden überwacht werden [75].

Tab. 5: Notfallmaßnahmen bei Anaphylaxie je nach Schweregrad [76]

Schweregrad*	Therapie
I	<u>Basistherapie:</u> Antihistaminika (i.v.) Glukokortikoide (i.v.) Sauerstoffzufuhr
II	<i>Vorwiegend kardiovaskulär:</i> Basistherapie + Adrenalin (i.m.) + Volumen
	<i>Vorwiegend Atemwege:</i> Basistherapie + Adrenalin (inhalativ/i.m.) + β 2-Agonisten (inhalativ/i.v.)
III	Adrenalin (i.m./i.v.) + Kolloid + Basistherapie
IV	Kardiopulmonale Reanimation + Adrenalin (i.v.) + Basistherapie

*zur Einteilung der Schweregrade siehe Tab. 3 „Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen“

1.7.3 Spezifische Immuntherapie (SIT)

Die spezifische Immuntherapie, früher Hypo- oder Desensibilisierung genannt, ist die einzige kausale Therapieform IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Bei Hymenopterengiftallergikern wurden damit Erfolgsraten von 80 – 90 % bei der Bienengiftallergie und bis zu 95 % bei der Wespengiftallergie beschrieben [70, 77].

Die Indikation zur SIT ist bei einem Stichereignis mit Anaphylaxie-Grad \geq II eindeutig gegeben. Bei einem erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie-Grad I in der Anamnese ist eine Einzelfallentscheidung notwendig. Kinder/Jugendliche unter 16 Jahren mit Schweregrad I bedürfen keiner SIT. Eine gesteigerte Lokalreaktion stellt ebenfalls keine Indikation dar [16].

Die Therapie sollte stationär mit einem wässrigen Allergenpräparat begonnen werden. Eine ambulante Einleitung ist möglich, wird aber aufgrund der langen Einleitungsdauer ohne Schutzwirkung über drei bis vier Monate nicht empfohlen [16, 78]. Für die stationäre Einleitung stehen verschiedene Schemata (z. B. Rush, Ultrarush) zur Verfügung. Dem Patienten wird das Allergenpräparat in regelmäßigen Abständen subkutan unter die Oberarmhaut injiziert; in der Einleitungsphase wird die Dosis dabei schrittweise gesteigert [2, 79]. Beim konventionellen Rush-Verfahren wird die Erhaltungsdosis von 100 μ g und damit eine Schutzwirkung bereits nach fünf Tagen erreicht [16]. Nach der Einleitung wird die Therapie bevorzugt mit Semidepotpräparaten ambulant fortgesetzt

und der Injektionsabstand auf vier bis sechs Wochen gesteigert. Die SIT wird dann mindestens drei bis fünf Jahre durchgeführt [2].

Einen allgemein akzeptierten, standardisierten Parameter zur Überprüfung des Therapieerfolges gibt es derzeit nicht. Die Entscheidung zur Beendigung der Therapie muss individuell getroffen werden [78]. Für Patienten mit erhöhter basaler Serumtryptasekonzentration oder manifester Mastozytose ist nach derzeitigem Kenntnisstand aufgrund des erhöhten Risikos für schwere, lebensbedrohliche, anaphylaktische Reaktionen eine dauerhafte, gegebenenfalls lebenslange SIT zu empfehlen [49].

2 Fragestellung

Diese Studie untersuchte Merkmale von Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie, die Wirksamkeit einer SIT mit Bienen-/Wespengift und die Sicherheit, diese Therapie nach drei bis fünf Jahren zu beenden. Weiterhin wurden die Patientenkollektive mit toleriertem und nicht toleriertem Feldstich verglichen. Folgende konkrete Fragen sollten beantwortet werden:

- Merkmale: Welche signifikanten Unterschiede finden sich zwischen Wespen- und Bienengiftallergikern?
- Wirksamkeit: Wie häufig kommt es nach Beendigung der SIT (Dauer mindestens drei Jahre) durch Feldstiche erneut zu systemischen anaphylaktischen Reaktionen (alle Schweregrade)?
- Sicherheit: Kommt es nach Beginn oder nach Beendigung der SIT (Dauer mindestens drei Jahre) durch Feldstiche erneut zu bedrohlichen (Anaphylaxie \geq Grad III) oder sogar tödlichen Stichreaktionen?
- Vergleich der Patienten mit toleriertem und nicht toleriertem Feldstich: Wie unterschieden sich Patienten mit erfolgreicher SIT (mindestens ein tolerierter Feldstich) von Therapieversagern (trotz SIT nach Feldstich erneut Anaphylaxiesymptome)?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Erfasst und ausgewertet wurden alle Patienten, die von 1988 bis 2008 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Würzburg über mindestens drei Jahre eine SIT mit Bienen-/Wespen gift erhalten haben.

3.2 Allergenprodukte für die SIT

Allergenprodukte sind Arzneimittel, die Allergene oder Allergenkomponenten enthalten und für die Diagnose und/oder Therapie von Allergiekrankheiten verwendet werden. Von 1988 bis 1999 wurde das Allergenprodukt „Reless Bienen- oder Wespen gift“ von ALK-SCHERAX[®] für die Therapieeinleitung und auch für die ambulante Fortführung verwendet. Ab 2000 wurde zur Therapieeinleitung „ALK lyophilisiert SQ“ (ALK-ABELLO[®]) und zur ambulanten Weiterbehandlung „ALK depot SQ“ (ALK-ABELLO[®]) verwendet. Die Erhaltungsdosis betrug immer 100 µg und wurde regelmäßig in einem Abstand von vier bis sechs Wochen subkutan in die Oberarmhaut injiziert.

3.3 Datenerfassung

3.3.1 Allgemeines Vorgehen

Die Datenerfassung erfolgte in zwei Schritten.

1. Zuerst wurden anhand der oben definierten Kriterien (siehe 3.1 Patientenkollektiv) die infrage kommenden Patienten identifiziert und die in den Akten vorhandenen Befunde und Ergebnisse standardisiert in einer EXCEL[®]-Tabelle notiert. Neben Geschlecht, Geburtstag und Beginn der SIT wurden 25 weitere Variablen für jeden Patient erfasst. Zum besseren Überblick erfolgte eine Einteilung dieser Daten in die Gruppen „Allgemeine Anamnesedaten“, „Diagnostik“ und „Therapiedaten“.
2. Im zweiten Schritt wurden die Patienten telefonisch befragt. War eine telefonische Kontaktaufnahme nicht möglich, so wurde mit Hilfe eines Fragebogens (siehe Anhang, 8.1 „Fragebogen“) versucht an die entsprechenden Informationen zu gelangen. Diese Daten bildeten die Grundlage für die Datengruppe „Nachbeobachtung“.

Tabelle 6 zeigt einen Überblick über alle Datengruppen und Variablen, die für jeden Patienten erfasst wurden.

Tab. 6: Datengruppen und Variablen

Allgemeine Anamnesedaten	Diagnostik	Therapiedaten	Nachbeobachtung
Geschlecht	Prick-Biene (1)	Diagnose	Kontaktaufnahme
Geburtstag	IC-Biene (1)	SIT-Dauer*	Feldstichanzahl
SIT-Beginn*	Prick-Wespe (1)	Verlaufstest*	Zeitpunkt*
Alter	IC-Wespe (1)	IgE-Biene (2)	Insekt (2)
Latenzzeit*	IgE-Biene (1)	IgE-Wespe (2)	Stichreaktion (2)
Insekt (1)	IgE-Wespe (1)	Prick-Biene (2)	Notfallset
Stichreaktion (1)	BAT	IC-Biene (2)	Arztkontakt
Atopie	Tryptase	Prick-Wespe (2)	Überwachung
Asthma		IC-Wespe (2)	
Mastozytose			
Stichereignisse			

* Zeitangabe (Zeitpunkt bzw. -intervall)

3.3.2 Datengruppe „Allgemeine Anamnesedaten“

3.3.2.1 Geburtstag, SIT-Beginn, Alter

Die Datenpunkte „Geburtstag“ und „SIT-Beginn“ sind Datumsangaben und markierten zwei wichtige Zeitpunkte in dieser Auswertung. Sie wurden zur Berechnung der Variablen „Alter“ und „Latenzzeit“ herangezogen. Die Variable „Alter“ entspricht dabei dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der SIT-Einleitung.

3.3.2.2 Latenzzeit, Insekt (1)

Die Variable „Latenzzeit“ beschreibt die Zeitspanne, welche zwischen dem Zeitpunkt der letzten und schwersten, systemischen Stichreaktion (= Indikatorstich) und dem Zeitpunkt des SIT-Beginns bestand. Die Zeitintervalle wurden in Klassen eingeteilt (Tab. 7). Ob es sich bei diesem Stich um eine Biene, Hummel, Wespe, Hornisse oder unbekanntes (bzw. unerkanntes) Insekt handelte, wurden mit der Variablen „Insekt (1)“ dokumentiert.

Tab. 7: „Latenzzeit“

Attribute
< 1 Jahr
1 – 5 Jahre
6 – 10 Jahre
> 10 Jahre
unbekannt

3.3.2.3 *Stichreaktion (1)*

Die Variable „Stichreaktion (1)“ drückt den Schweregrad der allergischen Reaktion beim Indikatorstich aus. Einzelheiten zur Einteilung in die Anaphylaxiegrade I-IV sind in der Tabelle 3 „Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen“ genannt.

3.3.2.4 *Atopie*

Atopie bezeichnet eine genetische Disposition für IgE-vermittelte Allergien (Typ-I der allergischen Immunreaktionen nach Coombs und Gell [25]) mit den klinischen Manifestationen atopisches Ekzem (Neurodermitis), allergische Rhinitis oder allergisches Asthma [80]. Nur wenn mindestens eine der klinischen Atopiekrankheiten vorlag, wurde der entsprechende Patient als Atopie „positiv“ gewertet. Bei nicht eindeutig dokumentierten Fällen oder fehlenden Angaben wurde das Attribut „unbekannt“ verwendet.

3.3.2.5 *Asthma*

Patienten mit einer positiven Asthmaanamnese wurden „Asthma positiv“ klassifiziert, Patienten ohne Anhaltspunkte für eine asthmatische Erkrankung mit „Asthma negativ“. Bei unklaren Fällen oder fehlender Information wurde das Attribut „unbekannt“ verwendet.

3.3.2.6 *Mastozytose*

Mastozytosen sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die durch Vermehrung von Mastzellen in der Haut und/oder in inneren Organen gekennzeichnet sind [15]. Erstsymptome zeigen sich meistens an der Haut. Die weitere Diagnostik zeigt dann, ob nur eine kutane Mastozytose oder eine systemische Mastozytose vorliegt. Folgende Einteilung wurde getroffen: „keine Mastozytose“, „kutane Mastozytose“, „systemische Mastozytose“ (gemeint ist hier die indolente systemische Mastozytose, Patienten mit hämatologischer Krankheit oder Mastzelleukämie waren im untersuchten Kollektiv nicht enthalten) oder „unbekannt“. Das Attribut keine Mastozytose erhielten die Patienten bei unauffälligem Hautbefund und Trypsasewerten $< 20 \mu\text{g/l}$, die Attribute kutane oder systemische Mastozytose nur nach entsprechender Diagnostik [81].

3.3.2.7 Stichereignisse

Die Gesamtzahl der Stichereignisse vor SIT (unabhängig von der Stichreaktion) wurde in drei Klassen eingeteilt (Tab. 8). Wurde ein Patient von mehreren Insekten zur gleichen Zeit gestochen, so zählte dies nur als ein Stichereignis. Eine Differenzierung zwischen den einzelnen Insektenarten wurde dabei nicht vorgenommen.

Tab. 8: „Stichereignisse“

Anzahl der Stichereignisse vor SIT
2-5
6-10
>10
unbekannt

3.3.3 Datengruppe „Diagnostik“

Diese Datengruppe beinhaltet die In-vivo- und In-vitro-Testergebnisse, die zur Diagnostik vor der Therapie durchgeführt wurden.

3.3.3.1 Prick-Biene (1), IC-Biene (1) und Prick-Wespe (1), IC-Wespe (1)

Der Pricktest wurde mit den Testlösungen „ALK-Prick SQ“ für Bienen-/Wespengift von ALK-ABELLO[®] durchgeführt. Für den Intrakutantest verwendete man „ALK-lyophilisiert SQ“, ebenfalls von ALK-ABELLO[®]. Die Durch-

Tab. 9: Schwellenwertkonzentrationen

Pricktest (Prick-Biene, Prick-Wespe)	Intrakutantest (IC-Biene, IC-Wespe)
1 µg/ml	0,001 µg/ml
10 µg/ml	0,01 µg/ml
100 µg/ml	0,1 µg/ml
	1 µg/ml

führung und Interpretation dieser Tests ist in nationalen und internationalen Leitlinien genau standardisiert (siehe Punkt 1.6.2 „Hauttestung“). Von diagnostischer Bedeutung ist dabei die Schwellenwertkonzentration, das heißt ab welcher Giftkonzentration eine positive Hautreaktion nachweisbar ist (Tab. 9).

3.3.3.2 IgE-Biene (1) und IgE-Wespe (1)

Die spezifischen IgE-Antikörper-Titer gegen Bienen-/Wespengift wurden mit der UniCAP[®]-Methode von PHADIA[®] bestimmt. Die gemessenen Werte wurden wie allgemein üblich in Klassen eingeteilt (Tab. 10). Ab einer Klasse von „2“ wird von einer eindeutig positiven Reaktion gesprochen.

Tab. 10: Einteilung der spezifischen IgE-Werte

Klasse	Messwert der spezifischen IgE-Konzentration nach der UniCAP®-Methode
0	<0,35 kU/l
1	0,35 kU/l - 0,70 kU/l
2	0,70 kU/l - 3,50 kU/l
3	3,50 kU/l - 17,50 kU/l
4	17,50 kU/l - 50,00 kU/l
5	50,00 kU/l - 100,00 kU/l
6	>100,00 kU/l

3.3.3.3 *BAT (Basophilen-Aktivierungstest)*

Der Basophilen-Aktivierungstest ist eine Zusatzuntersuchung, die bei unklaren oder divergierenden Hauttestergebnissen und spezifischen IgE-Bestimmung eingesetzt werden kann. Als Testmethode kam der „Basotest“ von GLYCOTOPE® Biotechnology (früher ORPEGEN® Pharma) zum Einsatz. Die Testergebnisse waren „Biene positiv“, „Wespe positiv“, „Doppel positiv“ oder „keine positive Reaktion“.

3.3.3.4 *Tryptase*

Die Bestimmung der Tryptasekonzentration im Serum erfolgte mittels der Fluoreszenz-Enzym-Immuno-Assay Methode (= FEIA) in µg/l. Das verwendete Gerät war der „UniCAP 100®“ von PHADIA®.

3.3.4 *Datengruppe „Therapiedaten“*

3.3.4.1 *Diagnose*

In Zusammenschau von Anamnese und Untersuchungsergebnissen konnten fünf mögliche Diagnosen gestellt werden (Tab. 11).

Tab. 11: „Diagnose“

Attribute der Variablen „Diagnose“
Bienengiftallergie
Bienengiftallergie mit Sensibilisierung gegen Wespengift
Wespengiftallergie
Wespengiftallergie mit Sensibilisierung gegen Bienengift
Bienen- und Wespengiftallergie (= „Doppelallergie“)

3.3.4.2 *SIT-Dauer und Verlaufstest*

Die Dauer der SIT wurde in Jahren festgehalten. Die Variable „Verlaufstest“ ist ebenfalls eine Zeitvariable. Sie beschreibt die Anzahl der Jahre die zwischen SIT-Beginn und dem letzten Verlaufstest liegt.

3.3.4.3 *IgE-, Prick-, IC-Biene (2) und IgE-, Prick-, IC-Wespe (2)*

Prick-, Intrakutan-Test und spezifische IgE-Bestimmung wurden während der SIT wiederholt. Der erste sogenannte Verlaufstest erfolgte in der Regel nach 3 Jahren. Bei Fortführung der SIT wiederholten sich diese Tests alle ein oder zwei Jahre. Der letzte dokumentierte Verlaufstest findet sich in den Variablen IgE-Biene (2), Prick-Biene (2), IC-Biene (2), IgE-Wespe (2), Prick-Wespe (2) und IC-Wespe (2) wieder. Die Klassifizierung der IgE-Werte erfolgte wie in Tabelle 10 „Einteilung der spezifischen IgE-Werte“, die Hauttestung wie in Tabelle 9 „Schwellenwertkonzentrationen“.

3.3.5 *Datengruppe „Nachbeobachtung“*

Für die Nachbeobachtung wurden die Patienten zwischen Mitte 2007 bis Ende 2008 telefonisch oder schriftlich kontaktiert. Das Hauptaugenmerk der Befragung lag auf Stichereignissen während und nach der SIT. Diese wurden einzeln erfasst und ausführlich dokumentiert. Folgende Fragen waren dabei von besonderer Wichtigkeit:

- Wann hat das Stichereignis stattgefunden?
- Haben sie das Insekt erkannt? Wenn ja, welches?
- Wie war die Reaktion? Welche Symptome traten auf?
- Haben sie ihr Notfallset benutzt? Wenn ja, was?
- Haben sie einen Arzt aufgesucht oder kontaktiert (Hausarzt, Klinikarzt, oder Notarzt)?
- Sind sie daraufhin ambulant überwacht oder stationär aufgenommen worden?

Im Rahmen des Telefongesprächs wurden die Patienten unter anderem auch noch einmal bezüglich ihres Notfallsets beraten und entsprechende Fragen beantwortet. Falls nötig wurden bisher fehlende allgemeine Anamnesedaten vervollständigt. War ein Tele-

fonkontakt nicht möglich, so wurde versucht mit einem postalisch zugestelltem Fragebogen (siehe Anhang, 8.1 „Fragebogen“) an die entsprechenden Informationen zu gelangen.

3.3.5.1 Kontaktaufnahme

Mit dieser Variablen wurde die genaue Form der Datenerhebung der Datengruppe „Nachbeobachtung“ festgehalten: 1. Telefonisch, 2. Schriftlich (mittels Fragebogen), 3. „nicht möglich“.

3.3.5.2 Feldstichanzahl

Diese Variable beschreibt die genaue Anzahl der Feldstiche während und nach SIT.

3.3.5.3 Zeitpunkt, Insekt, Stichreaktion, Notfallset, Arztkontakt und Überwachung

Alle Feldstiche wurden einzeln festgehalten. Für die Auswertung wurde jedoch nur der Feldstich mit der schwersten Stichreaktion herangezogen. Die Eigenschaften dieses Feldstiches wurden mit den Variablen Zeitpunkt, Insekt (2) und Stichreaktion (2) charakterisiert. Auch die Anwendung des Notfallsets, ein Arztkontakt in zeitlichem Zusammenhang (< 1 Stunde nach Stichereignis) und eine eventuelle Überwachung des Patienten wurden erfasst. Tabelle 12 zeigt eine Übersicht über diese Variablen.

Tab. 12: „Feldstich“

Zeitpunkt	Insekt (2)	Stichreaktion (2)	Notfallset	Arztkontakt	Überwachung
während SIT	Biene	normal	Nicht angewendet	nein	keine
< 1 Jahr nach SIT	Hummel	Lokalreaktion ↑	Glukokortikoide +/- Antihistaminikum	Hausarzt oder Klinikarzt	Ambulant (mind. 1 h)
1 – 5 Jahre nach SIT	Wespe	Anaphylaxie I	Adrenalin-Injektor (+/- Glukokortikoide, Antihistaminikum)	Notarzt	Stationär (mind. 24 h)
6 – 10 Jahre nach SIT	Hornisse	Anaphylaxie II			
> 10 Jahre nach SIT	„nicht identifiziert“	Anaphylaxie III			
		Anaphylaxie IV			

3.4 Definition der Vergleichsgruppen

3.4.1 Bienengiftallergiker vs. Wespengiftallergiker

Zur Gruppe der Bienengiftallergiker gehörten die Patienten, die nur eine Bienengiftallergie und keine Allergie gegen Wespengift hatten, zusätzlich die Patienten mit Bienengiftallergie und einer Sensibilisierung gegen Wespengift ohne klinische Relevanz, das heißt es gab kein Wespenstichereignis mit Anaphylaxiesymptomen.

Zur Gruppe der Wespengiftallergiker gehörten alle Patienten, die auf Wespen- oder Hornissenstiche allergisch reagierten; eine gleichzeitige bisher klinisch irrelevante Sensibilisierung gegen Bienengift war möglich. „Doppelallergiker“ (= Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie) wurden bei diesem Vergleich ausgeschlossen.

3.4.2 „Erfolgreiche Therapie“ vs. „Therapieversager“

Zur Gruppe „Erfolgreiche Therapie“ gehörten alle Patienten mit mindestens einem vertragenen Feldstich (= normale Stichreaktion oder Lokalreaktion ↑) nach SIT-Beginn.

Zur Gruppe der „Therapieversager“ gehörten alle Patienten, die nach einem Feldstich erneut mit anaphylaktischen Symptomen reagierten.

3.5 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden sind in Tabelle 13 zusammengefasst und werden nachfolgend ausführlicher beschrieben.

Tab. 13: Statistische Berechnungen

Fragestellung	Methoden	Variablen	Skalenniveau
Gruppenvergleich: Bienen- und Wespen- giftallergiker	T-Test für 2 unabhängige Stichproben	Alter	metrisch
	Mann-Whitney U-Test	Stichreaktion (1) Stichereignisse Prick-Biene/Wespe (1) Prick-Biene/Wespe (2) IC-Biene/Wespe (1) IC-Biene/Wespe (2) IgE-Biene/Wespe (1) IgE-Biene/Wespe (2) Latenzzeit SIT-Dauer	ordinal
	Chi-Quadrat-Test nach Pearson	Geschlecht Atopie Asthma	nominal
Wirksamkeit und Si- cherheit der SIT	Prozentwertberechnung	Stichreaktion (2)	ordinal
Gruppenvergleich: „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“	T-Test für 2 unabhängige Stichproben	Alter	metrisch
	Mann-Whitney U-Test	Stichreaktion (1) Stichereignisse Prick-Biene/Wespe (1) Prick-Biene/Wespe (2) IC-Biene/Wespe (1) IC-Biene/Wespe (2) IgE-Biene/Wespe (1) IgE-Biene/Wespe (2) Latenzzeit SIT-Dauer	ordinal
	Chi-Quadrat-Test nach Pearson	Diagnose Geschlecht Atopie	nominal
	Exakter Test nach Fisher	Asthma	nominal

3.5.1 T-Test für zwei unabhängige Stichproben (Signifikanztest)

Der T-Test ist eine mathematische Methode, mit der ein Unterschied zwischen den empirisch gefundenen Mittelwerten zweier Gruppen bewertet werden kann. Dieser Test liefert jedoch nur für Daten mit metrischem Skalenniveau zuverlässige Ergebnisse. Der Testablauf gestaltete sich wie folgt [82]:

- a) Aufstellen der Nullhypothese: Die Mittelwerte der Variablen unterscheiden sich in beiden Stichproben nicht (das heißt kein signifikanter Unterschied).
Aufstellen der Alternativhypothese: Die Mittelwerte der Variablen unterscheiden sich in beiden Stichproben signifikant.

b) Festlegung der Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) α :

$$\alpha^* = 5 \% = 0,05$$

** Anmerkung: In dieser Untersuchung immer 5 %*

c) Überprüfen der Voraussetzungen:

- Unabhängigkeit der Stichproben
- Daten mit metrischem Skalenniveau
- Normalverteilung des zu untersuchenden Merkmals
- Homogenität der Varianzen (Levene-Test), sonst modifizierte Berechnung nach Welch [83]

d) Berechnung des Mittelwertes:

$$\text{Formel: } \bar{x}_1 = \frac{1}{n_1} \sum_{i=0}^{n_1} x_{i1}$$

$$\bar{x}_2 = \frac{1}{n_2} \sum_{i=0}^{n_2} x_{i2}$$

Anmerkung: $\bar{x}_{1/2}$ Mittelwert der Stichprobe 1 bzw. 2

$n_{1/2}$ Umfang der Stichprobe 1 bzw. 2

e) Berechnung der Varianz:

$$\text{Formel: } \hat{\sigma}_1^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} (x_{i1} - \bar{x}_1)^2}{(n_1 - 1)}$$

$$\hat{\sigma}_2^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_2} (x_{i2} - \bar{x}_2)^2}{(n_2 - 1)}$$

Anmerkung: $\hat{\sigma}_1^2$ Varianz der Stichprobe 1

$\hat{\sigma}_2^2$ Varianz der Stichprobe 2

f) Berechnung der Standardabweichung (SD):

$$\text{Formel: } \hat{\sigma}_1 = \sqrt{\hat{\sigma}_1^2}$$

$$\hat{\sigma}_2 = \sqrt{\hat{\sigma}_2^2}$$

Anmerkung: $\hat{\sigma}_1$ Standardabweichung der Stichprobe 1

$\hat{\sigma}_2$ Standardabweichung der Stichprobe 2

g) Berechnung des Standardfehlers vom Mittelwert

$$\text{Formel: } \hat{\sigma}_{(\bar{x}_1)} = \frac{\hat{\sigma}_1}{\sqrt{n_1}}$$

$$\hat{\sigma}_{(\bar{x}_2)} = \frac{\hat{\sigma}_2}{\sqrt{n_2}}$$

Anmerkung: $\hat{\sigma}_{(\bar{x}_1)}$ Standardfehler des Mittelwertes (Stichprobe 1)

$\hat{\sigma}_{(\bar{x}_2)}$ Standardfehler des Mittelwertes (Stichprobe 2)

h) Berechnung des Standardfehlers der Differenz

Formel:

$$\hat{\sigma}_{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times \hat{\sigma}_1^2 + (n_2 - 1) \times \hat{\sigma}_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)}} \times \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

i) Berechnung der Prüfgröße T :

$$\text{Formel: } T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\hat{\sigma}_{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}}$$

j) Berechnung der Freiheitsgrade:

$$\text{Formel: } df = n_1 + n_2 - 2$$

Anmerkung: $n_1 + n_2 \geq 50$ annähernd normalverteilt

k) Ermittlung des Signifikanzwertes aus der Normalverteilungstabelle bzw. T-Tabelle.

l) Bewertung der Ergebnisse:

- Signifikanz vom T-Wert $\geq \alpha$:
Die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden.
- Signifikanz vom T-Wert $< \alpha$:
Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

3.5.2 Mann-Whitney U-Test (Signifikanztest)

Der Mann-Whitney-U-Test überprüft, ob sich die mittleren Ränge von zwei unabhängigen Stichproben signifikant unterscheiden. Das Verfahren kann für Daten mit Ordinalskalenniveau verwendet werden [84]. Der Testablauf gestaltet sich wie folgt [82]:

- a) Aufstellen der Nullhypothese: Zwei Stichproben, die verglichen werden sollen, stammen aus einer identischen Verteilung (das heißt kein signifikanter Unterschied).

Aufstellen der Alternativhypothese: Die Verteilungen der beiden Stichproben unterscheiden sich durch die Lage (das heißt es besteht ein signifikanter Unterschied).

- b) Festlegung der Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) α :

$$\alpha^* = 5 \% = 0,05$$

** Anmerkung: In dieser Untersuchung immer 5 %*

- c) Überprüfen der Voraussetzungen:

- Unabhängigkeit der Stichproben
- Zielgröße mit mindestens Ordinalskalenniveau
- Stetige Verteilung, aber keine Gaußverteilung notwendig

- d) Rangsummenbildung:

- Es liegen zwei Stichproben vor:

$$x_i \text{ und } y_i$$

Anmerkung: x,y..... Gruppenvariable

i..... Merkmalsausprägung (= Testvariable)

- Alle x_i und y_i Werte werden in eine gemeinsame Rangfolge gebracht. Sind alle Werte (= Merkmalsausprägungen) unterschiedlich, bezeichnet man den Indexwert als Rang. Tritt ein Wert wiederholt nach gleichen Beobachtungen auf (Bindungen oder ties), so ordnet man allen diesen Werten den Durchschnitt der entsprechenden Rangzahlen zu.
- Zu jeder Rangzahl wird vermerkt, ob der Rangwert dem sie zugeordnet ist, aus Gruppe x oder Gruppe y stammt.
- Danach wird die Summe der Rangwerte aus Gruppe x (= R_x) und die Summe der Rangwerte aus Gruppe y (= R_y) gebildet.

e) Berechnung des Mann-Whitney-U:

$$\text{Formel: } U_1 = n_1 \times n_2 + \frac{n_1(n_1+1)}{2} - R_x$$

$$U_2 = n_1 \times n_2 + \frac{n_2(n_2+1)}{2} - R_y$$

$$\text{Mann - Whitney - U} = \min[U_1; U_2]$$

Anmerkung: n_1 = Anzahl der Rangwerte in Gruppe x

n_2 = Anzahl der Rangwerte in Gruppe y

f) Ermittlung des Signifikanzwertes:

- Bei kleinen Stichproben: aus Statistiktafeln.
- Bei großen Stichproben: Normalverteilungsapproximation.

Prinzip: Berechnung des Z-Wertes zur Auswertung über die Standardnormalverteilung.

Formel:

$$Z = \frac{U - \mu_U}{\sigma_U}$$

$$\mu_U = \frac{n_1 \times n_2}{2}$$

$$\sigma_U = \sqrt{\frac{n_1 \times n_2 \times (n_1 + n_2 + 1)}{12}} \quad (\text{ohne Bindungen})$$

$$\sigma_U = \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n \times (n-1)} \times \left(\frac{n^3 - n}{12} - \sum_{l=1}^k \frac{t_l^3 - t_l}{12} \right)} \quad (\text{mit Bindungen})$$

Anmerkung: U... Mann-Whitney-U

n... Gesamtzahl der Messwerte (= $n_1 + n_2$)

k... Anzahl der Bindungen

t_l ... Anzahl der Werte innerhalb der l-ten Bindung

g) Bewertung der Ergebnisse:

- Signifikanzwert $\geq \alpha$:

Die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden.

- Signifikanzwert $< \alpha$:
Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

3.5.3 Chi-Quadrat-Tests (Signifikanztest)

3.5.3.1 Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Mit diesem Test nach Pearson wird überprüft, ob die in einer Stichprobe beobachtete Häufigkeitsverteilung, über die Zellen einer Kreuztabelle mit der Hypothese der Unabhängigkeit von Zeilen- und Spaltenvariablen, in ihrer Grundgesamtheit "verträglich" ist. Nachfolgend der Testablauf [82, 85]:

- Aufstellen der Nullhypothese: Es besteht Unabhängigkeit zwischen den Variablen.
Aufstellen der Alternativhypothese: Es besteht eine Assoziation zwischen den Variablen.
- Festlegung der Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) α :

$$\alpha^* = 5 \% = 0,05$$

* Anmerkung: In dieser Untersuchung immer 5 %

- Erstellen der Kreuztabelle:

Tab. 14: Kreuztabelle (Beispielhaft mit den Variablen s und t)

Merkmale (s/t)	s_1	s_2	...	s_j	Randhäufigkeit von s
t_1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1j}	$n_{1\bullet}$
t_2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2j}	$n_{2\bullet}$
\vdots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots	\vdots
t_i	n_{i1}	n_{i2}	...	n_{ij}	$n_{i\bullet}$
Randhäufigkeit von t	$n_{\bullet 1}$	$n_{\bullet 2}$...	$n_{\bullet j}$	$n_{\bullet\bullet} = n$

Anmerkung: n_{ij} ... Häufigkeit der Merkmalskombination
n ... Gesamtzahl der Fälle

d) Berechnung der erwarteten Häufigkeitswerte (e_{ij}) aus der Randverteilung:

$$\text{Formel: } e_{ij} = \frac{n_{i\cdot} \times n_{\cdot j}}{n}$$

Tab. 15: Erwartete Werte (Beispielhaft)*

Merkmale (s/t)	s_1	s_2	...
t_1	e_{11}	e_{12}	...
t_2	e_{21}	e_{22}	...
\vdots	\vdots	\vdots	\ddots

* wird in der Auswertung nicht dargestellt.

Anmerkung: Die Gültigkeit des Chi-Quadrat-Tests ist nur gegeben, wenn $e_{ij} > 5$ für mindestens 80 % der Werte.

e) Berechnung des Chi-Quadrat-Wertes (χ^2):

$$\text{Formel: } \chi^2 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

f) Berechnung der Freiheitsgrade (df):

$$\text{Formel: } df = (i - 1) \times (j - 1)$$

g) Ermittlung des Signifikanzwertes aus standardisierten, statistischen Tabellen

h) Bewertung der Ergebnisse:

- Signifikanz vom Chi-Quadrat-Wert $\geq \alpha$:
Die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden.
- Signifikanz vom Chi-Quadrat-Wert $< \alpha$:
Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

i) Bestimmung der Assoziationsstärke bei Annahme der Alternativhypothese:

- PHI-Koeffizient berechnet sich mit Hilfe des Chi-Quadrat-Wertes. Er ist eine Maßzahl für die Stärke des Zusammenhangs.

Formel: $\Phi = \sqrt{\frac{x^2}{n}}$

Wichtig: Kann nur bei 2x2 Kreuztabellen verwendet werden. Nimmt Werte zwischen 0 (kein Zusammenhang) und max. 1 (perfekter Zusammenhang) an.

- Cramers V berechnet sich ebenfalls mit Hilfe des Chi-Quadrat-Wertes.

Formel: $V = \sqrt{\frac{x^2}{n \times (R-1)}}$

Anmerkung: n... Gesamtzahl der Fälle

R... der kleinere der beiden Werte i und j

Wichtiges: Kann bei beliebig großen Kreuztabellen verwendet werden. Nimmt Werte zwischen 0 und 1 an.

Interpretation: 0,1 - 0,3 schwacher Zusammenhang
0,4 - 0,5 mittlerer Zusammenhang
> 0,5 starker Zusammenhang

3.5.3.2 Exakter Test nach Fisher (= Fisher-Yates-Test)

Der exakte Test nach Fisher gehört ebenfalls zu den Chi-Quadrat-Tests. Mit ihm lässt sich eine Vierfelderverteilung überprüfen, auch wenn die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten sehr klein sind (kleiner als 5) [82]. Der Testablauf gestaltete sich wie folgt [85]:

- a) Aufstellen der Nullhypothese: Es besteht Unabhängigkeit zwischen den Variablen.
Aufstellen der Alternativhypothese: Es besteht eine Assoziation zwischen den Variablen.
- b) Festlegung der Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) α :

$$\alpha^* = 5 \% = 0,05$$

* *Anmerkung:* In dieser Untersuchung immer 5 %

c) Erstellen der Kreuztabelle (Vierfelderverteilung):

Tab. 16: Vierfeldertabelle (Beispielhaft mit den Variablen s und t)

Merkmale (s/t)	s_1	s_2	Randhäufigkeit von s
t_1	a	b	n_{ab}
t_2	c	d	n_{cd}
Randhäufigkeit von t	n_{ac}	n_{bd}	$n_{abcd} = n$

Anmerkung: a, b, c, d... Häufigkeit der Merkmalskombination
n... Gesamtzahl der Fälle

d) Berechnen der Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Merkmalskombination a:

Formel:
$$p(a) = \frac{\binom{a+c}{a} \times \binom{b+d}{b}}{\binom{n}{a+b}}$$

e) Berechnen der Wahrscheinlichkeit für „extremere“ Felderverteilungen. Die Randsummen bleiben dabei konstant:

- z. B. Merkmalskombination b wird auf Null gesetzt.
- Berechnung der „neuen“ Merkmalshäufigkeiten für a, c und d durch die konstanten Randsummen.
- Berechnung der Wahrscheinlichkeit für diese „extreme“ Felderverteilung mit oben genannter Formel.

f) Zum Schluss: Berechnung der Überschreitungswahrscheinlichkeit P durch addieren aller Wahrscheinlichkeitsverteilungen von „extremere“ Felderverteilungen und der beobachteten Felderverteilung.

g) Bewertung der Ergebnisse:

- Überschreitungswahrscheinlichkeit $P \geq$ Irrtumswahrscheinlichkeit α : Die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden.
- Überschreitungswahrscheinlichkeit $P <$ Irrtumswahrscheinlichkeit α : Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

3.5.4 Prozentwertberechnung

3.5.4.1 Berechnung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der SIT errechnet sich aus der Patientenzahl mit vertragenen Feldstichen (= keine anaphylaktischen Symptome) und der Gesamtzahl aller Patienten mit Feldstichen:

$$\text{Wirksamkeit (in Prozent)} = \frac{\text{Anzahl der Patienten mit „vertragenem“ Feldstich}}{\text{Anzahl aller Patienten mit Feldstich}} * 100$$

3.5.4.2 Berechnung der Sicherheit

Die Sicherheit der SIT errechnet sich aus der Patientenzahl mit Feldstichen ohne schwere Stichreaktion (= kein Anaphylaxiegrad III oder IV) und der Gesamtzahl aller Patienten mit Feldstichen:

$$\text{Sicherheit (in Prozent)} = \frac{\text{Anzahl der Patienten mit Feldstich ohne lebensbedrohliche Reaktion}}{\text{Anzahl aller Patienten mit Feldstich}} * 100$$

3.6 Technische Hilfsmittel

Als technische Hilfsmittel wurden die Programme MICROSOFT EXCEL[®] 2007, MICROSOFT WORD[®] 2007 und Version 2010, sowie zur statistischen Auswertung SPSS[®] 15.0 von IBM[®] verwendet.

4 Ergebnisse

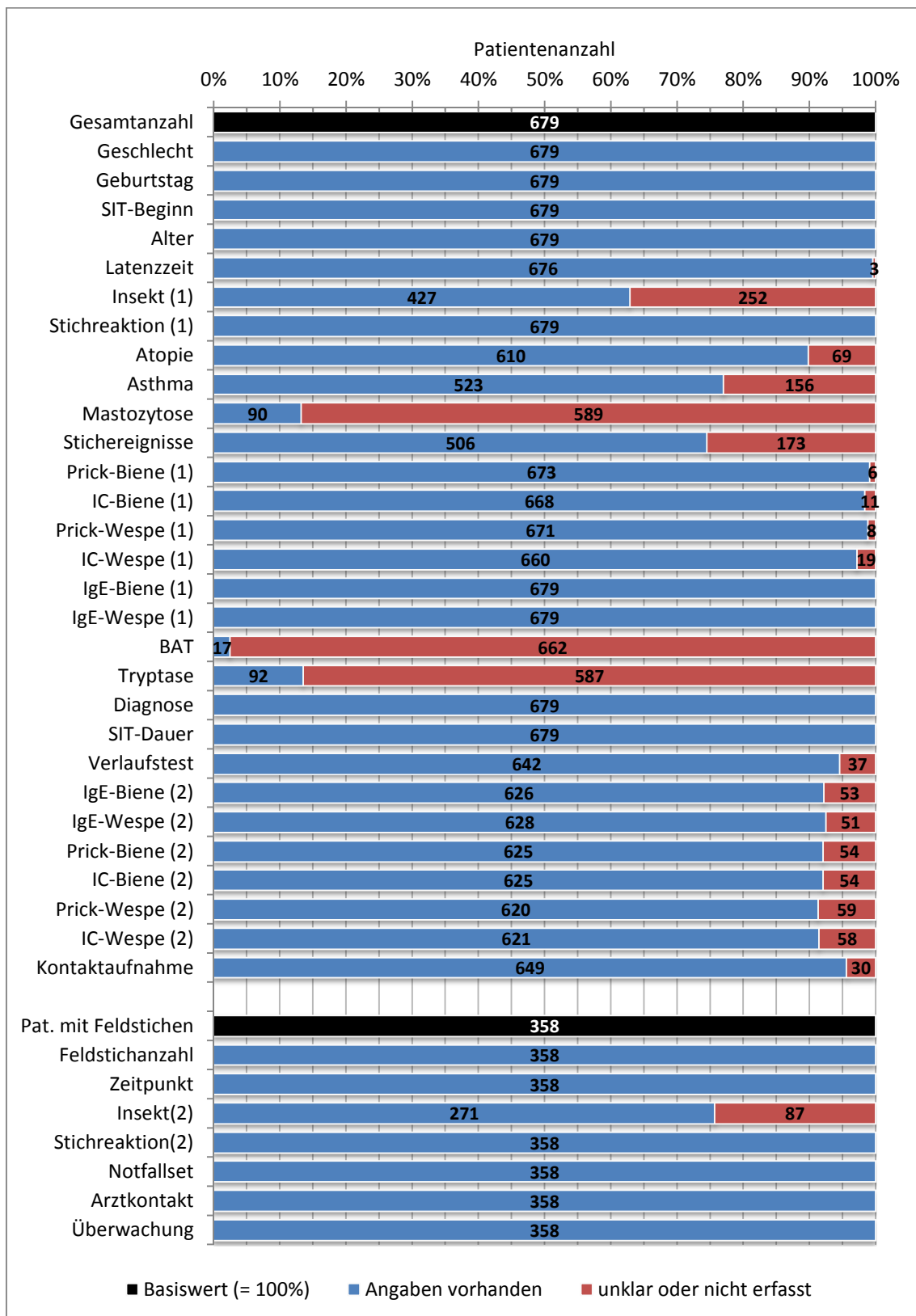
4.1 Allgemeine Übersicht

4.1.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung dauerte 1 ½ Jahre und umfasst insgesamt 679 Patienten. Diagramm 2 gibt einen Überblick über den Umfang der ermittelten Daten. Die Eigenschaften der einzelnen Variablen können unter Punkt 3.2 „Datenerfassung“ (Material und Methoden) entnommen werden.

Für die besonders wichtigen Daten zum Krankheitsverlauf nach Beginn und Ende der SIT (die sogenannte Nachbeobachtung) konnten 616 Patienten direkt telefonisch befragt werden. 33 Patienten antworteten nur per Fragebogen. 30 Patienten konnten aus verschiedenen Gründen (unter anderem: unbekannt verzogen, gespeicherte Adressangaben falsch, aus anderen Gründen verstorben) nicht mehr befragt werden.

Diagr. 2: Datenerfassung

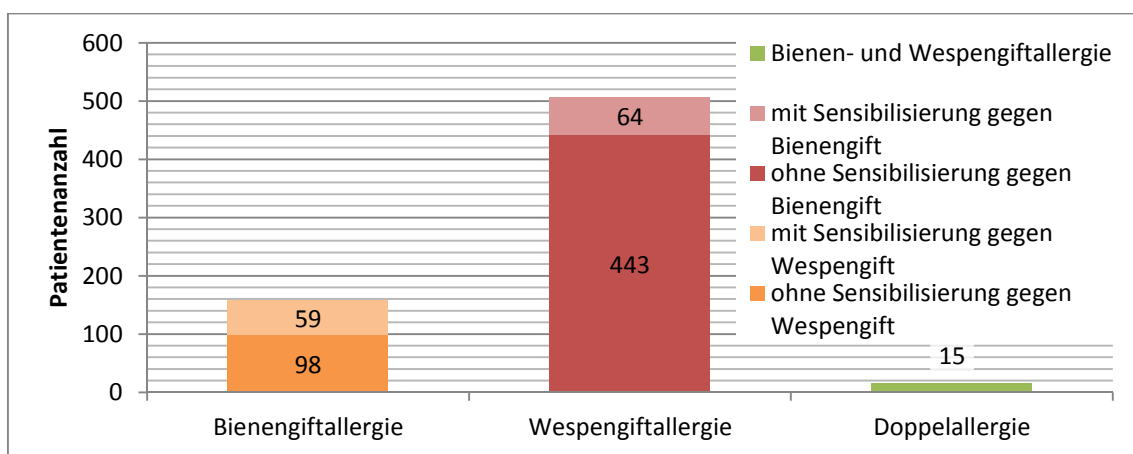


4.1.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden Daten von 679 Patienten ausgewertet. Das Geschlechterverhältnis gestaltete sich dabei fast ausgeglichen, 328 weibliche (= 48,3 %) und 351 männliche (= 51,7 %) Patienten. Das Durchschnittsalter (bei SIT-Beginn) betrug 37,9 Jahre (SD \pm 15,4), der jüngste war fünf Jahre und der älteste 81 Jahre alt.

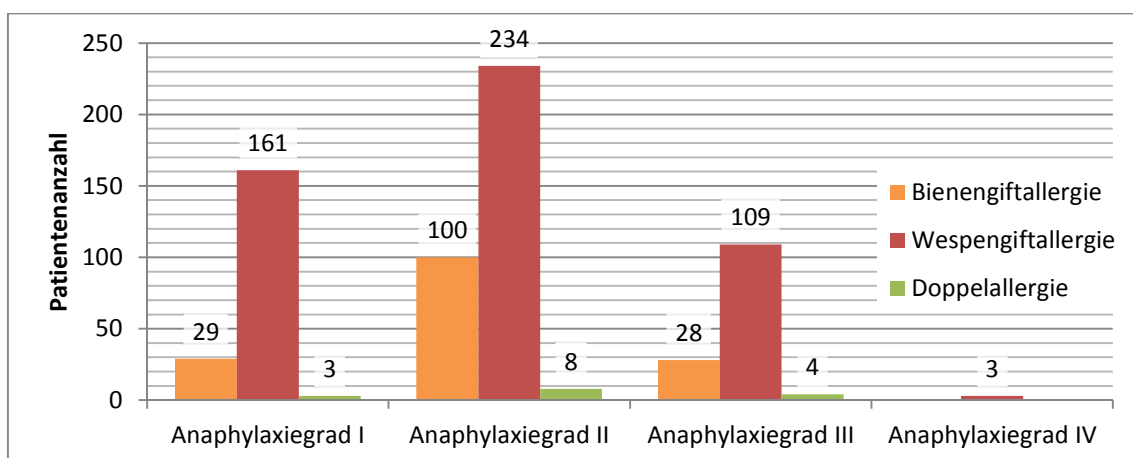
Die meisten Patienten hatten eine Wespengiftallergie (74,7 %), knapp ein Viertel (23,1 %) eine Bienengiftallergie und 2,2 % waren sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift allergisch (Diagr. 3).

Diagr. 3: Diagnose



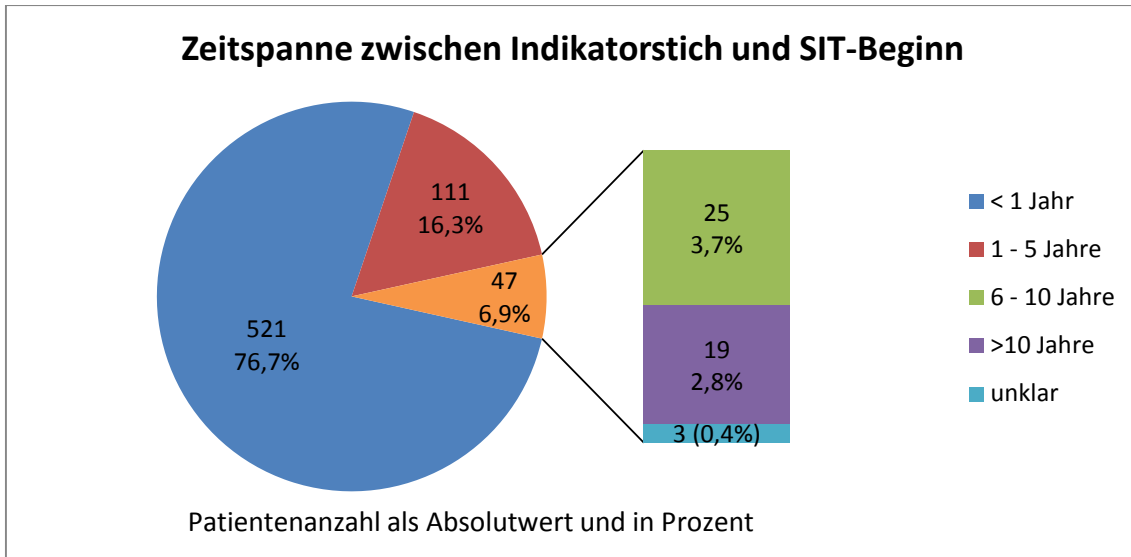
Der Schweregrad der anaphylaktischen Stichreaktion wurde entsprechend der Symptomkonstellation an den Hauptmanifestationsorganen Haut, Atemwege, Herz-Kreislaufsystem und Magen-Darmtrakt klassifiziert (siehe 1.6.1 „Anamnese und Symptome“). Diagramm 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Schweregrade I bis IV.

Diagr. 4: Stichreaktion beim Indikatorstich (= „Stichreaktion (1)“)



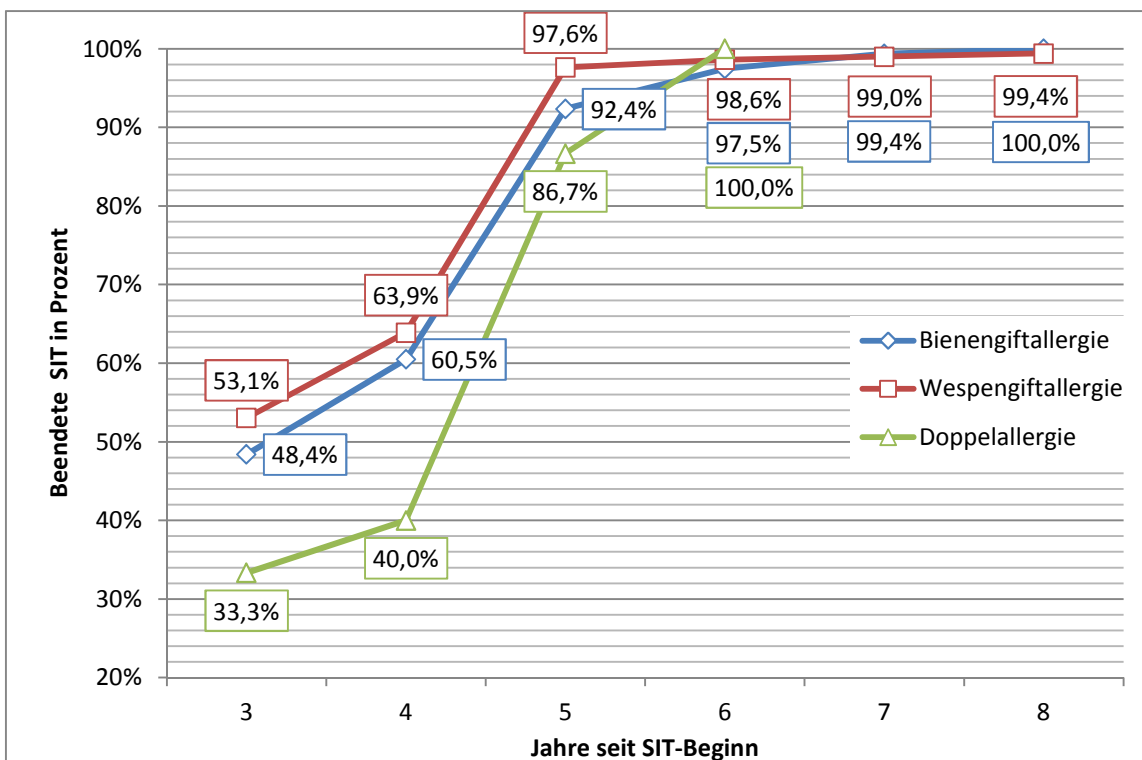
Die Zeitspanne zwischen anaphylaktischer Stichreaktion und Beginn der SIT lag bei 76,7 % der Patienten unter einem Jahr (Diagr. 5).

Diagr. 5: Latenzzeit



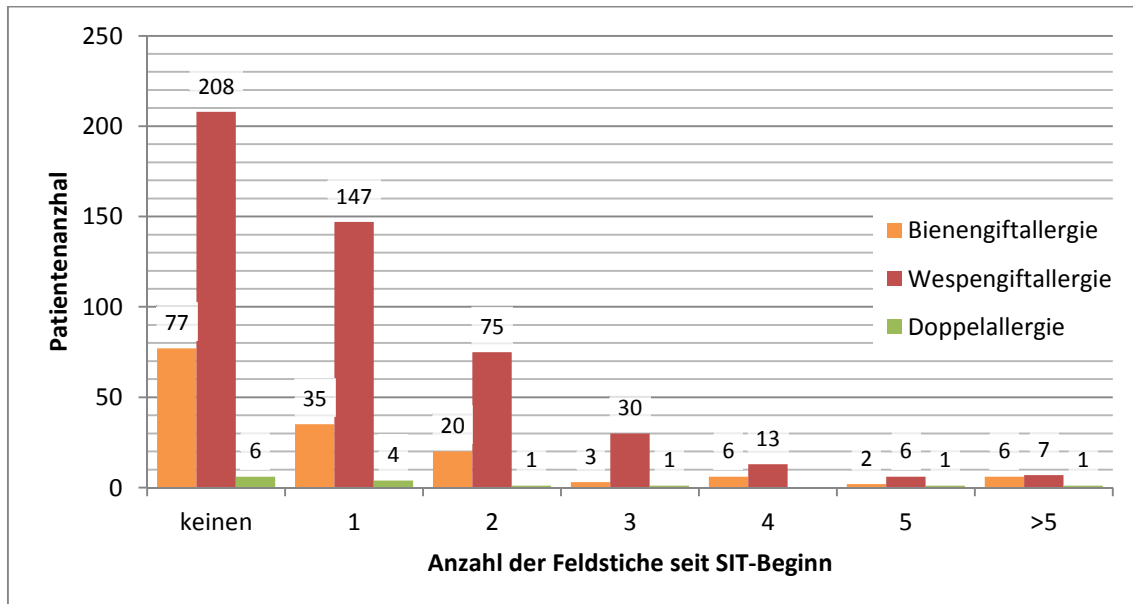
Die Dauer der durchgeführten SIT betrug in 95,3 % der Fälle (bei 647 Patienten) zwischen drei und fünf Jahren (Diagr. 6). Bei drei Wespengiftallergikern entschied man sich zur Durchführung einer lebenslangen SIT.

Diagr. 6: Beendete SIT



Von den 649 befragten Patienten hatten seit Beginn der SIT 358 Personen mindestens einen Feldstich erlebt (Diagr. 7). Im Einzelnen waren dies 72 Bienengiftallergiker, 278 Wespengiftallergiker und acht Doppelallergiker.

Diagr. 7: Patienten mit Feldstichen



4.2 Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker

Zunächst wurden die Daten zur Frage nach den zahlenmäßigen Unterschieden zwischen Bienen- und Wespengiftallergikern ausgewertet. Es wurden 157 „Bienengiftallergiker“ und 507 „Wespengiftallergiker“ gezählt. Auf einen Patienten mit Bienengiftallergie kamen somit 3,2 Patienten mit einer Wespengiftallergie.

4.2.1 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Vergleichsgruppen ist in Diagramm 8 dargestellt. Es zeigte sich dabei ein signifikanter Unterschied. Der Anteil männlicher Patienten ist bei Bienengiftallergikern signifikant höher als bei Wespengiftallergikern. Die statistische Berechnung:

- Nullhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Geschlecht sind unabhängig voneinander.
Alternativhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Geschlecht stehen miteinander in Verbindung.
- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$

- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Geschlecht*Diagnose)

		Diagnose		Gesamt	
		Bienengift- allergie	Wespengift- allergie		
Geschlecht	männlich	Anzahl	94	246	340
		% von Diagnose	59,9%	48,5%	51,2%
	weiblich	Anzahl	63	261	324
		% von Diagnose	40,1%	51,5%	48,8%
Gesamt		Anzahl	157	507	664
		% von Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,183 ^b	1	,013
Anzahl der gültigen Fälle	664		

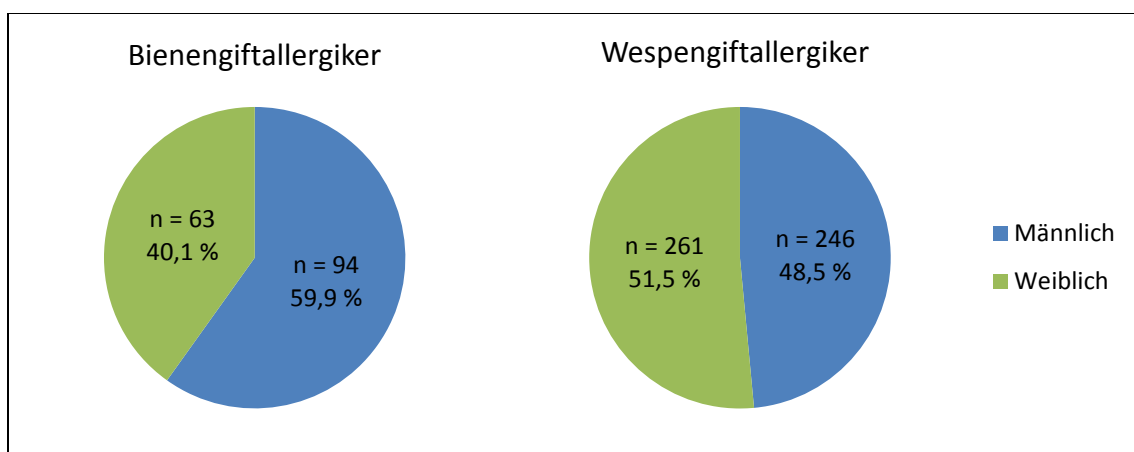
b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 76,61.

- Bewertung: Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.
- Assoziationsstärke:

Korrelationskoeffizient

		Wert
Nominal- bzgl.	Phi	,096
Nominalmaß	Cramer-V	,096
Anzahl der gültigen Fälle		664

Diagr. 8: Geschlechterverteilung



4.2.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen Bienen- und Wespengiftallergikern. Bienengiftallergiker (32,3 Jahre zu SIT-Beginn) waren im Schnitt 7,4 Jahre jünger als Wespengiftallergiker (39,7 Jahre zu SIT-Beginn), bei annähernd gleicher Latenzzeit (siehe 4.2.8, „Latenzzeit und Dauer der SIT“). Nachfolgend die statistische Berechnung und die grafische Darstellung (Diagr. 9):

- Nullhypothese: Die Altersverteilung unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker nicht.
Alternativhypothese: Die Altersverteilung unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker signifikant.
- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Voraussetzungen, T-Wert, Freiheitsgrade und Signifikanztestung:

Statistik

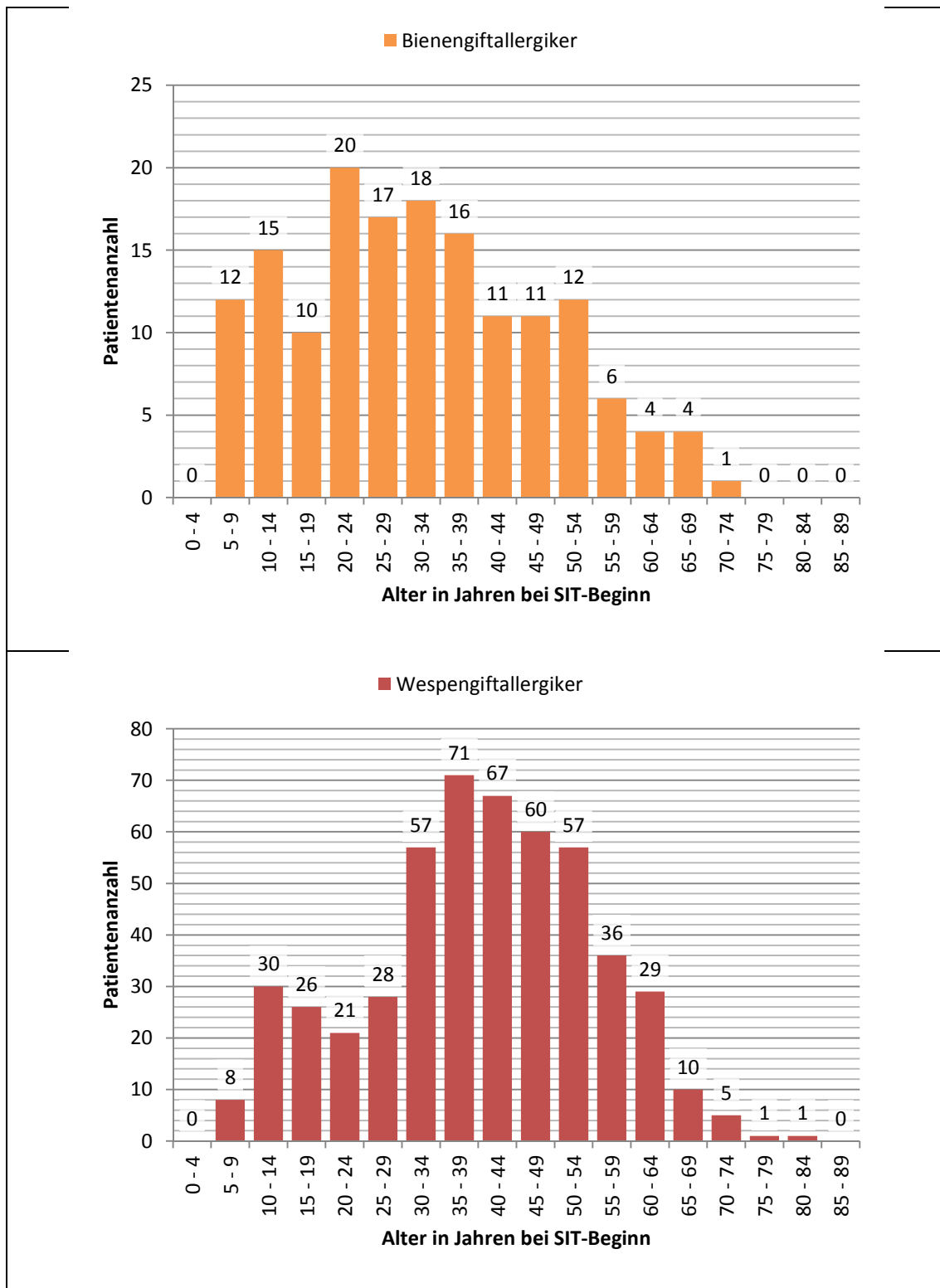
Diagnose (Gruppe)	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Bienengiftallergie	157	32,27	16,197	1,293
Wespengiftallergie	507	39,70	14,833	,659

T-Test bei unabhängigen Stichproben (Altersverteilung)

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz
Varianzen sind gleich	3,358	,067	-5,36	662	,000	-7,424	1,385
Varianzen sind nicht gleich			-5,12	242,5	,000	-7,424	1,451

- Bewertung: Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

Diagr. 9: Altersverteilung*



* zum besseren Überblick wurden 18 Altersgruppen gebildet.

4.2.3 Anaphylaxie beim Indikatorstich

Die Verteilung der Anaphylaxiegrade beim Indikatorstich unterschied sich zwischen Bienengiftallergikern und Wespengiftallergikern nicht signifikant (siehe Anhang, 8.2.1 „Statistik 1“). Tabelle 17 gibt dazu einen Überblick. Auch der Vergleich zwischen moderater (Grad I, II) oder schwerer (Grad III, IV) Stichreaktion und Bienen-/Wespengiftallergie mittels Chi-Quadrat-Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied (siehe ebenfalls Anhang, 8.2.1 „Statistik 1“).

Tab. 17: „Stichreaktion (1)“

		Bienengiftallergiker		Wespengiftallergiker	
		Anzahl	Prozentwert	Anzahl	Prozentwert
Anaphylaxie	Grad I	29	18,5 %	161	31,8 %
	Grad II	100	63,7 %	234	46,2 %
	Grad III	28	17,8 %	109	21,4 %
	Grad IV	0	0 %	3	0,6 %

4.2.4 Atopie und Asthma

Die beiden Vergleichsgruppen zeigten bezüglich der Kategorien „Atopie positiv“ und „Asthma positiv“ keine signifikanten Unterschiede. Die Verteilung ist in Tabelle 18 dargestellt, die ausführliche Berechnung im Anhang unter 8.2.1 „Statistik 1“.

Tab. 18: Asthma und Atopie

		Bienengiftallergiker	Wespengiftallergiker
Asthma*	„positiv“/ „negativ“ (Anzahl)	8/103	33/368
	„Asthma positiv“ (Prozentsatz)	7,1 %	9,0 %
Atopie**	„positiv“/ „negativ“ (Anzahl)	35/101	110/352
	„Atopie positiv“ (Prozentsatz)	25,7 %	23,8 %

* bei 152 Patienten „unbekannt“

** bei 66 Patienten „unbekannt“

4.2.5 Kumulative Sticheereignisse

Bei der Gesamtzahl der Sticheereignisse vor SIT-Beginn zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen. Patienten mit einer Bienengiftallergie berichteten insgesamt häufiger von Insektenstichen. Nachfolgend die statistische Berechnung und die grafische Darstellung (Diagr. 10):

- Nullhypothese: Die Anzahl der kumulativen Stichereignisse unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen nicht.

Alternativhypothese: Die Anzahl der kumulativen Stichereignisse unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienengiftallergie	113	290,95	32877,50
Wespengiftallergie	381	234,61	89387,50
Gesamt	494		

- Signifikanztestung:

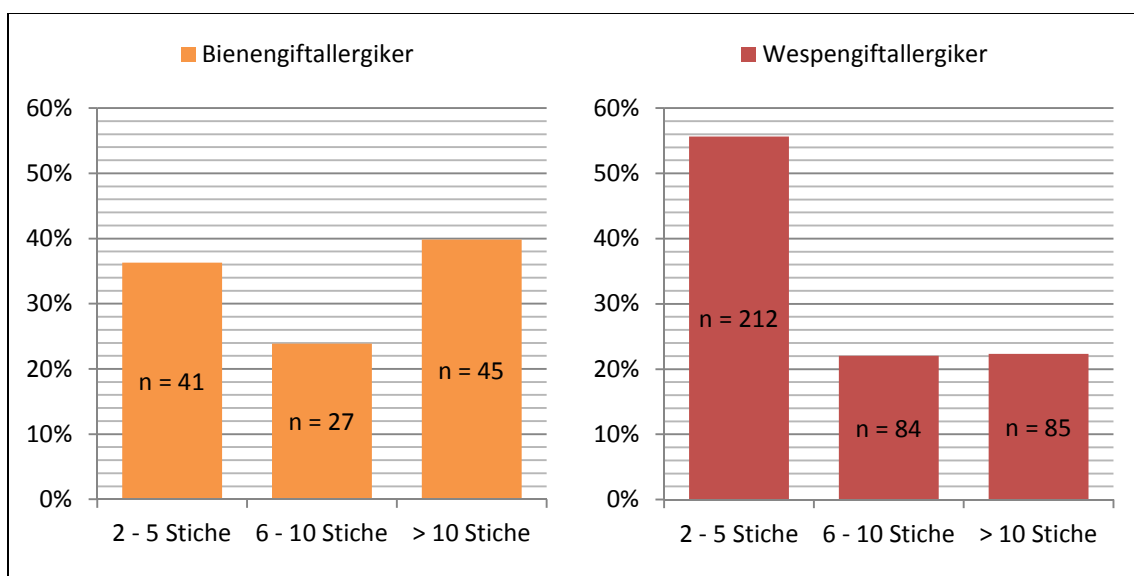
Statistik für Test^a

	kumulative Stichereignisse (Testvariable)
Mann-Whitney-U	16616,500
Z	-4,029
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

Diagr. 10: Kumulative Insektenstiche vor SIT-Beginn (= „Stichereignisse“)



* bei 44 Bienengiftallergiker „unbekannt“.

** bei 126 Wespengiftallergiker „unbekannt“.

4.2.6 Hauttestung

4.2.6.1 Pricktestung

Beim Pricktest vor Beginn der SIT zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Am Ende der SIT hatten Bienengiftallergiker signifikant niedrigere Schwellenwertkonzentrationen. Nachfolgend die statistische Berechnung und die grafische Darstellung (Diagr. 11, 12):

a) Pricktest vor SIT

- Nullhypothese: Die Ergebnisse der Pricktestung vor SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker nicht.

Alternativhypothese: Die Ergebnisse der Pricktestung vor SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienengiftallergie	154	346,69	53389,50
Wespengiftallergie	504	324,25	163421,50
Gesamt	658		

- Signifikanztestung:

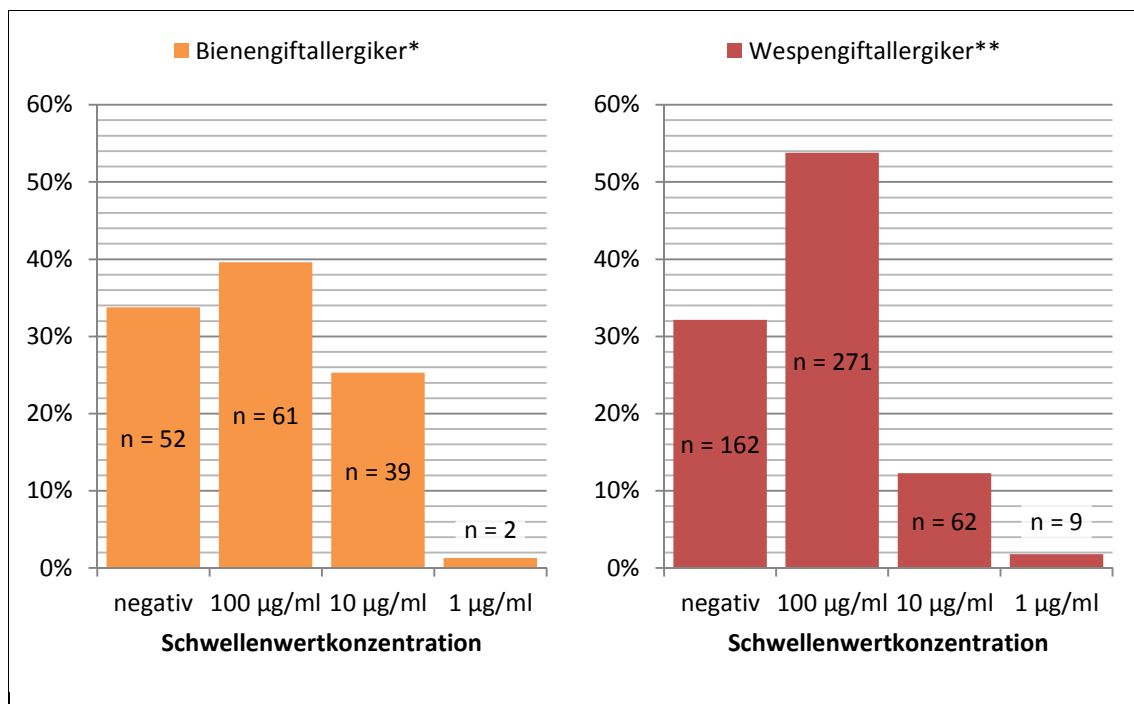
Statistik für Test^a

	Pricktest vor SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	36161,500
Z	-1,404
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,160

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Diagr. 11: Pricktestung vor SIT



* bei 3 Patienten kein Pricktest durchgeführt.

** bei 3 Patienten kein Pricktest durchgeführt.

b) Pricktest am Ende der SIT:

- Nullhypothese: Die Ergebnisse der Pricktestung am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker nicht.

Alternativhypothese: Die Ergebnisse der Pricktestung am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienengiftallergie	144	352,37	50741,50
Wespengiftallergie	478	299,19	143011,50
Gesamt	622		

- Signifikanztestung:

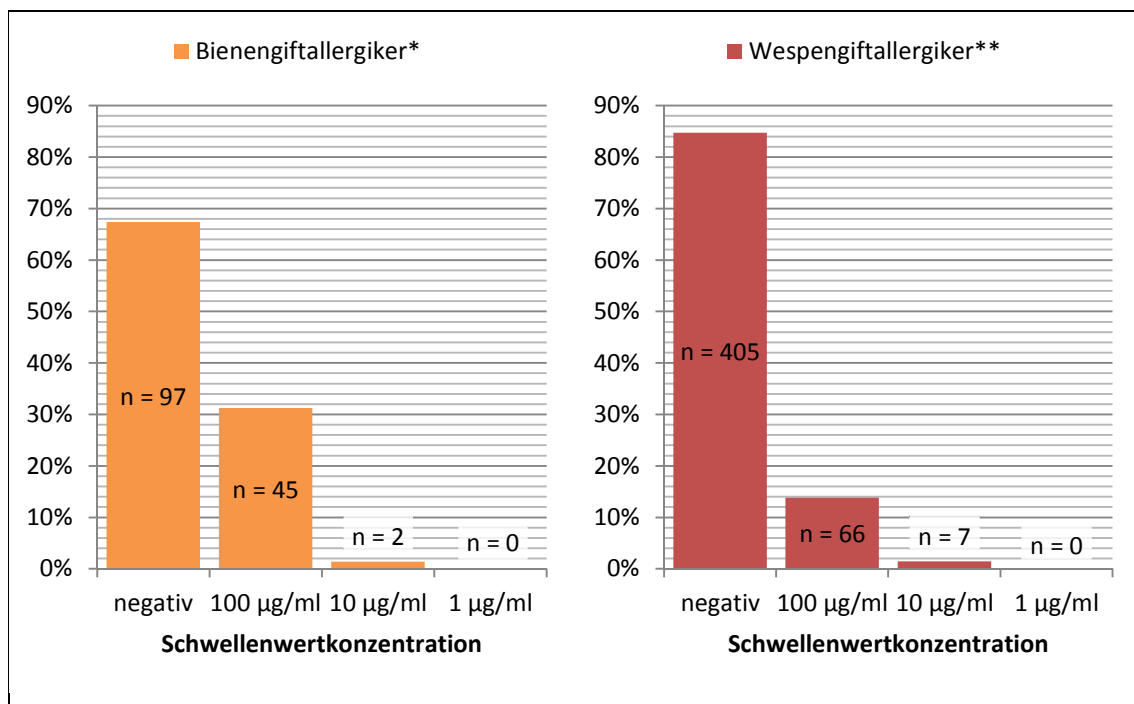
Statistik für Test^a

	Pricktest am Ende der SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	28530,500
Z	-4,548
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

Diagr. 12: Pricktestung am Ende der SIT



* bei 13 Patienten kein Pricktest durchgeführt.

** bei 29 Patienten kein Pricktest durchgeführt.

4.2.6.2 Intrakutantestung

Die Ergebnisse der Intrakutantestung unterschieden sich zwischen den Vergleichsgruppen signifikant, sowohl vor als auch am Ende der SIT. In beiden Testungen hatten Bienengiftallergiker insgesamt niedrigere Schwellenwertkonzentrationen als Wespengiftallergiker. Nachfolgend die statistische Berechnung und die grafische Darstellung (Diagr. 13, 14):

a) Intrakutantest vor SIT

- Nullhypothese: Die Ergebnisse der Intrakutantestung vor der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker nicht.

Alternativhypothese: Die Ergebnisse der Intrakutantestung vor der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienengiftallergie	148	370,16	54783,50
Wespengiftallergie	495	307,60	152262,50
Gesamt	643		

- Signifikanztestung:

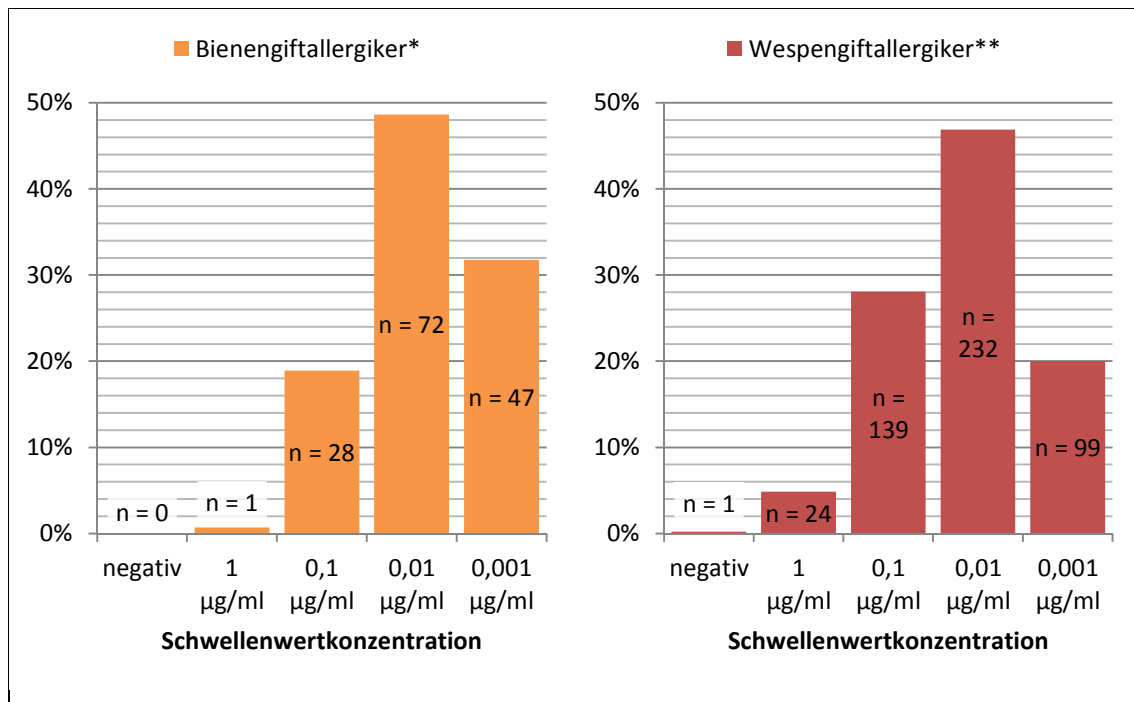
Statistik für Test^a

	Intrakutantest vor SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	29502,500
Z	-3,865
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

Diagr. 13: Intrakutantestung vor SIT-Beginn



* bei 9 Patienten kein Intrakutantest durchgeführt. ** bei 12 Patienten kein Intrakutantest durchgeführt.

b) Intrakutantest am Ende der SIT:

- Nullhypothese: Die Ergebnisse der Intrakutantestung am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienen Giftallergiker und Wespen Giftallergiker nicht.

Alternativhypothese: Die Ergebnisse der Intrakutantestung am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienen Giftallergiker und Wespen Giftallergiker signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienen Giftallergie	143	360,68	51577,50
Wespen Giftallergie	480	297,50	142798,50
Gesamt	623		

- Signifikanztestung:

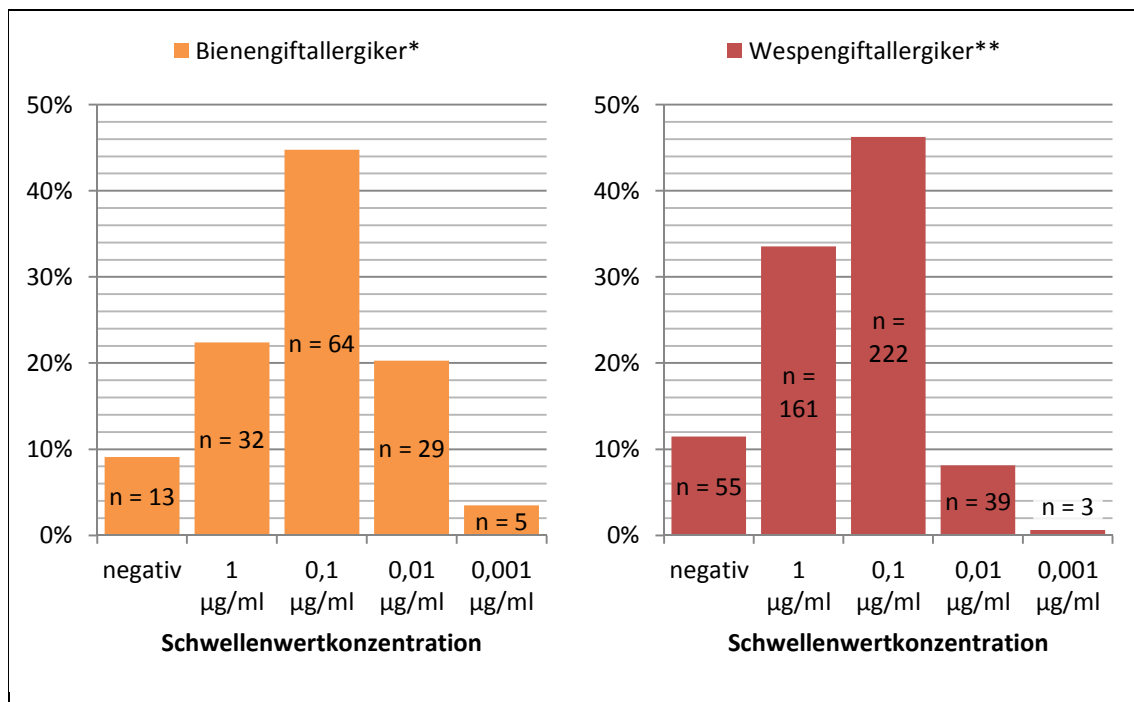
Statistik für Test^a

	Intrakutantest am Ende der SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	27358,500
Z	-3,948
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

Diagr. 14: Intrakutantestung am Ende der SIT



* bei 14 Patienten kein Intrakutantest durchgeführt. ** bei 27 Patienten kein Intrakutantest durchgeführt.

4.2.7 Labortestung

Bei den spezifischen IgE-Klassen bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied, sowohl vor SIT-Beginn als auch am Ende der SIT. Bienengiftallergiker hatten insgesamt höhere spezifische IgE-Werte als Wespengiftallergiker. Nachfolgend die statistische Berechnung und die grafische Darstellung (Diagr. 15, 16):

a) IgE-Klasse vor SIT:

- Nullhypothese: Die spezifischen IgE-Klassen vor SIT-Beginn unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker nicht.

Alternativhypothese: Die spezifischen IgE-Klassen vor SIT-Beginn unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienengiftallergie	157	397,16	62354,00
Wespengiftallergie	507	312,48	158426,00
Gesamt	664		

- Signifikanztestung:

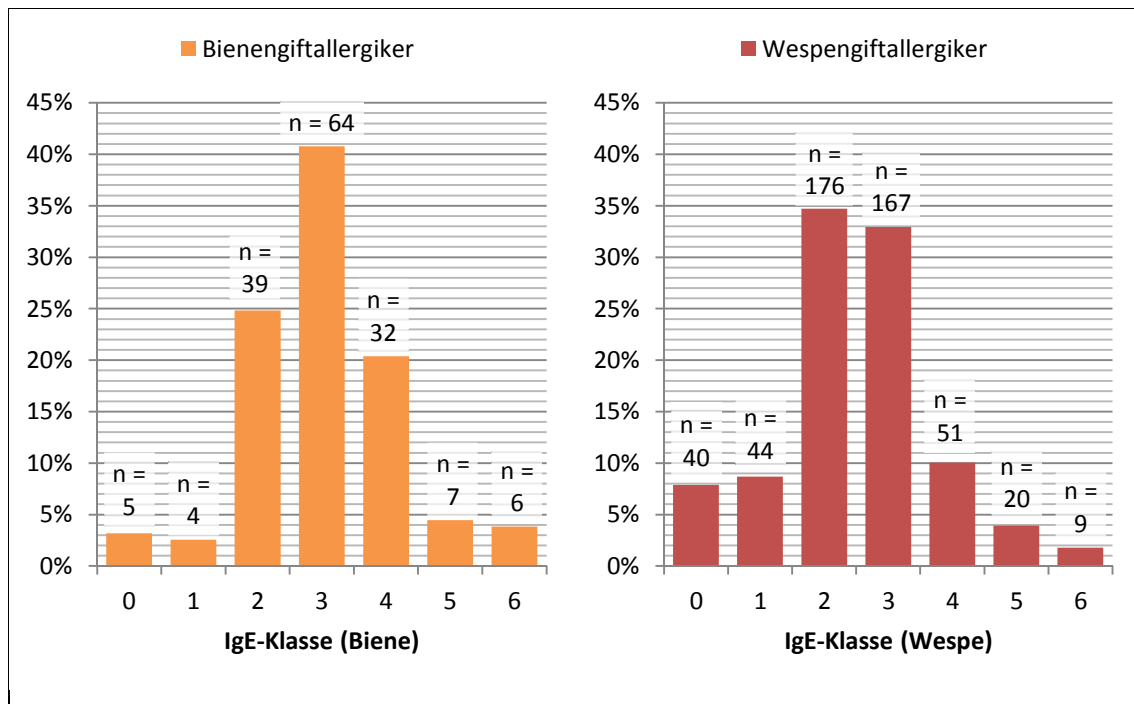
Statistik für Test^a

	IgE-Klasse vor SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	29648,000
Z	-5,036
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

Diagr. 15: Spezifische IgE-Bestimmung vor SIT

b) IgE-Klasse am Ende der SIT:

- Nullhypothese: Die spezifischen IgE-Klassen am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker nicht.

Alternativhypothese: Die spezifischen IgE-Klassen am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienengiftallergie	142	368,44	52318,00
Wespengiftallergie	473	289,86	137102,00
Gesamt	615		

- Signifikanztestung:

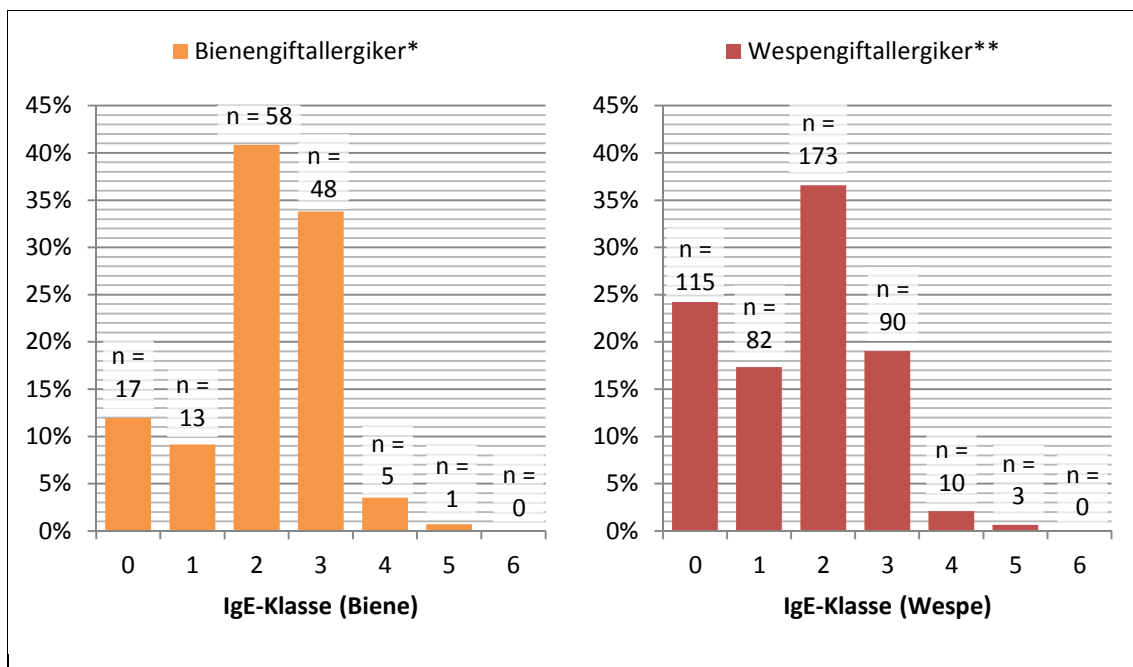
Statistik für Test^a

	IgE-Klasse am Ende der SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	25001,000
Z	-4,813
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

Diagr. 16: Spezifische IgE-Bestimmung am Ende der SIT



* bei 15 Patienten keine Bestimmung durchgeführt. ** bei 34 Patienten keine Bestimmung durchgeführt.

4.2.8 Latenzzeit und Dauer der SIT

Die Latenzzeiten und die Dauer der SIT zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen (siehe Anhang, 8.2.1 „Statistik 1“). Tabelle 19 gibt die genaue Verteilung der Werte innerhalb der beiden Gruppen wieder.

Tab. 19: Latenzzeit und SIT-Dauer

		Bienengiftallergiker		Wespengiftallergiker	
		Anzahl	Prozentwert	Anzahl	Prozentwert
Latenzzeit*	< 1 Jahr	116	74,4 %	397	78,4 %
	1 – 5 Jahre	29	18,6 %	79	15,6 %
	6 – 10 Jahre	5	3,2 %	18	3,6 %
	> 10 Jahre	6	3,8 %	12	2,4 %
Dauer der SIT	3 Jahre	76	48,4 %	269	53,1 %
	4 Jahre	19	12,1 %	55	10,8 %
	5 Jahre	50	31,8 %	171	33,7 %
	6 Jahre	8	5,1 %	5	1,0 %
	7 Jahre	3	1,9 %	2	0,4 %
	8 Jahre	1	0,7 %	2	0,4 %
	lebenslänglich	0	0 %	3	0,6 %

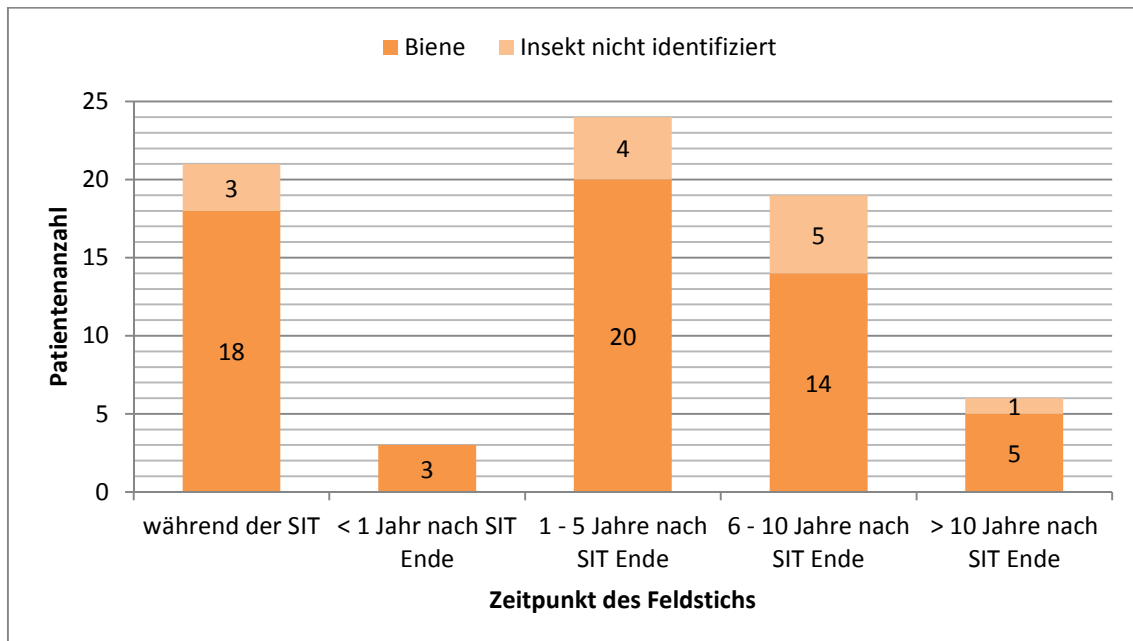
* bei 2 Patienten „unbekannt“.

4.3 Wirksamkeit und Sicherheit der SIT

4.3.1 Bienengiftallergie

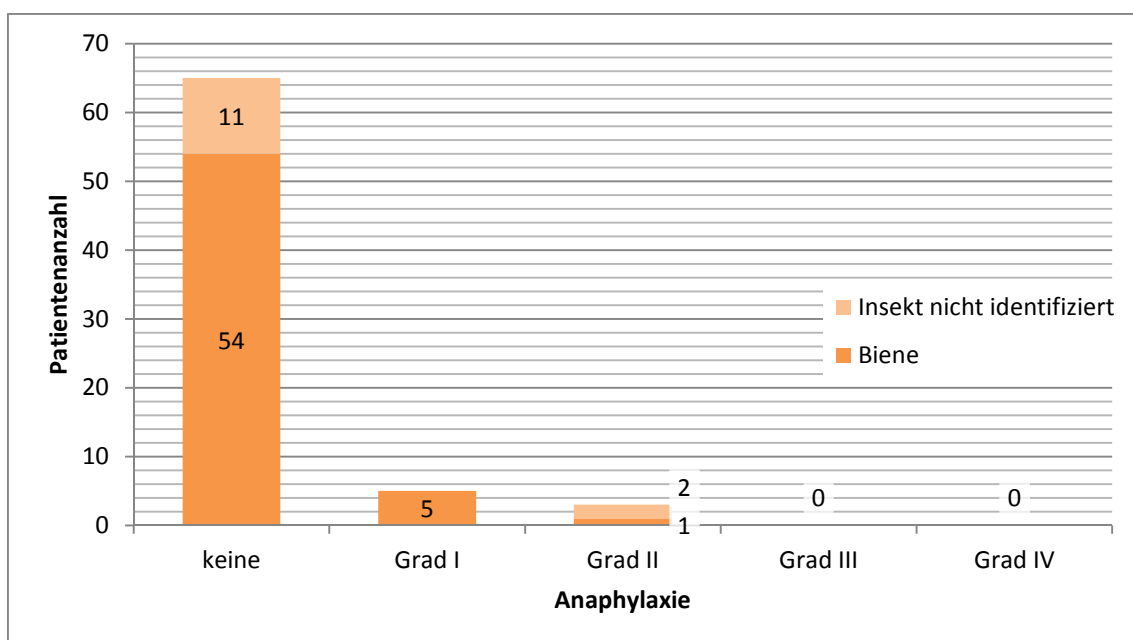
73 Patienten (72 Bienengiftallergiker + 1 Doppelallergiker mit Bienenstich) sind nach Beginn der SIT mindestens noch einmal gestochen worden. Bei Patienten mit wiederholten Stichereignissen wurde in der Auswertung immer der Stich mit der schwersten Stichreaktion berücksichtigt. In Diagramm 17 sehen sie die Patientenzahl und die Insektenart in Abhängigkeit des Stichzeitpunktes dargestellt. Von den Feldstichen ereigneten sich 28,8 % während der SIT und 71,2 % nach deren Beendigung.

Diagr. 17: Feldstichzeitpunkt (B)



Acht Patienten berichteten nach einem Feldstich erneut von anaphylaktischen Symptomen. Die **Wirksamkeit der SIT mit Bienengift** betrug in diesem Kollektiv somit **89,0 %** (Diagr. 18). Allerdings hatte keiner dieser acht Patienten schwerwiegende und damit potentiell lebensbedrohliche Symptome, das heißt keine Anaphylaxie Grad III oder IV. Somit errechnete sich eine **Sicherheit der SIT mit Bienengift** von **100 %** (Diagr. 18).

Diagr. 18: Stichreaktion bei Feldstich (B)



In Tabelle 20 sind die Eigenschaften der Feldstiche in Abhängigkeit vom Anaphylaxiegrad aufgelistet.

Tab. 20: Zeitpunkt und Maßnahmen beim Feldstich (B)

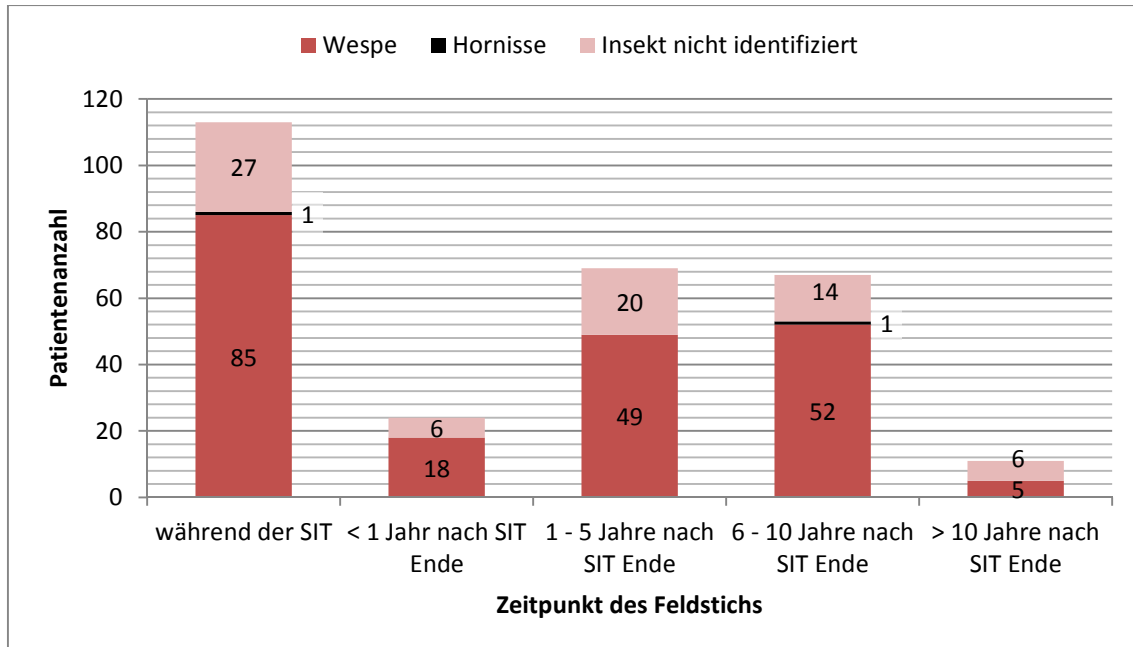
<i>Bienengiftallergie</i>		Anaphylaxie beim Feldstich				
		keine (Anzahl)	Grad I (Anzahl)	Grad II (Anzahl)	Grad III (Anzahl)	Grad IV (Anzahl)
Zeitpunkt	während SIT	19	1	1		
	< 1 Jahr (nach Ende der SIT)	2	1			
	1 – 5 Jahre (nach Ende der SIT)	21	2	1		
	6 – 10 Jahre (nach Ende der SIT)	18		1		
	> 10 Jahre (nach Ende der SIT)	5	1			
Notfallset	Nicht angewendet	46	1			
	Glukokortikoide +/- Antihistaminikum	18	2	2		
	Adrenalin-Injektor (+/- Glukokortikoide, Antihistaminikum)	1	2	1		
Arztkontakt	nein	53	2			
	Hausarzt oder Klini- karzt	11	3	1		
	Notarzt	1		2		
Überwachung	keine	58	3			
	Ambulant (mind. 1 h)	5	1	2		
	Stationär (mind. 24 h)	2	1	1		

4.3.2 Wespengiftallergie

284 Patienten (278 Wespengiftallergiker + 6 Doppelallergiker mit Wespenstich) sind seit Beginn der SIT mindestens noch einmal gestochen worden. Bei Patienten mit mehreren Feldstichen wurde in der Auswertung immer das Stichereignis mit der schwersten Reaktion berücksichtigt. Diagramm 19 zeigt die Patientenzahl und die Insektenart in

Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Stiches. 39,8 % der Feldstiche ereigneten sich während der SIT, 60,2 % nach deren Ende.

Diagr. 19: Feldstichzeitpunkt (W)



19 Patienten hatten nach einem Feldstich erneut mit anaphylaktischen Symptomen reagiert. Die **Wirksamkeit der SIT** mit Wespengift belief sich somit auf **93,3 %** (Diagr. 20). Zwei Patienten erlitten schwere Stichreaktionen, jeweils einen Anaphylaxiegrad III. Die **Sicherheit der SIT** mit Wespengift betrug somit **99,3 %** (Diagr. 20).

Diagr. 20: Stichreaktion bei Feldstich (W)

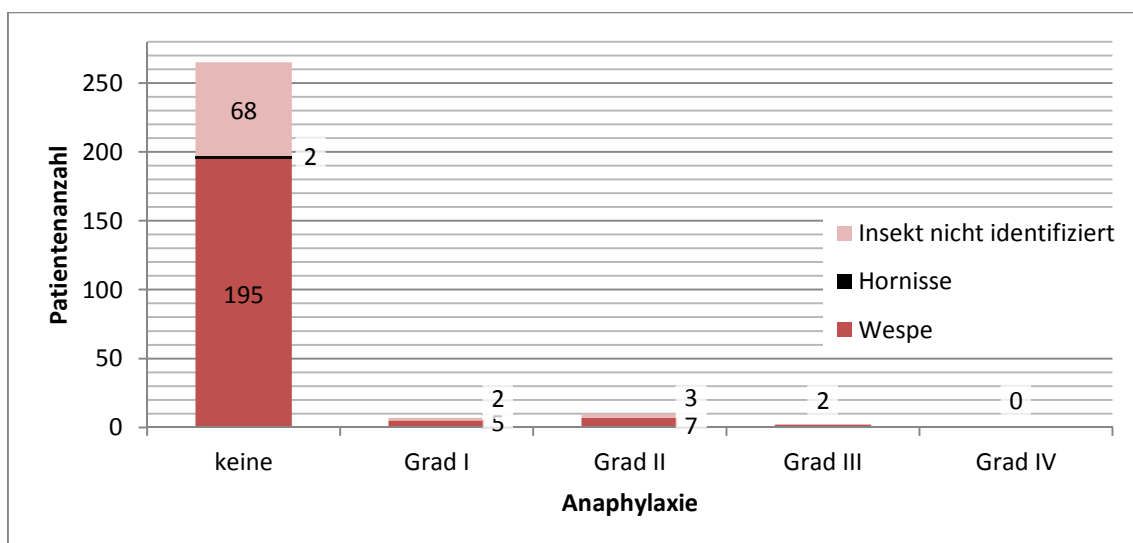


Tabelle 21 zeigt die Eigenschaften der Feldstiche in Abhängigkeit von der Stichreaktion.

Tab. 21: Zeitpunkt und Maßnahmen beim Feldstich (W)

<i>Wespen Giftallergie</i>		Anaphylaxie beim Feldstich				
		keine (Anzahl)	Grad I (Anzahl)	Grad II (Anzahl)	Grad III (Anzahl)	Grad IV (Anzahl)
Zeitpunkt	während SIT	109	2	2		
	< 1 Jahr (nach Ende der SIT)	23		1		
	1 – 5 Jahre (nach Ende der SIT)	64	2	3		
	6 – 10 Jahre (nach Ende der SIT)	60	3	2	2	
	> 10 Jahre (nach Ende der SIT)	9		2		
Notfallset	Nicht angewendet	168	4	4	2	
	Glukokortikoide +/- Antihistaminikum	71	1	1		
	Adrenalin-Injektor (+/- Glukokortikoide, Antihistaminikum)	26	2	5		
Arztkontakt	nein	214	2			
	Hausarzt oder Klini- karzt	42	5	8		
	Notarzt	9		2	2	
Überwachung	keine	234	4	1		
	Ambulant (mind. 1 h)	27	2	7	1	
	Stationär (mind. 24 h)	4	1	2	1	

4.4 Vergleichsgruppen „Erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“

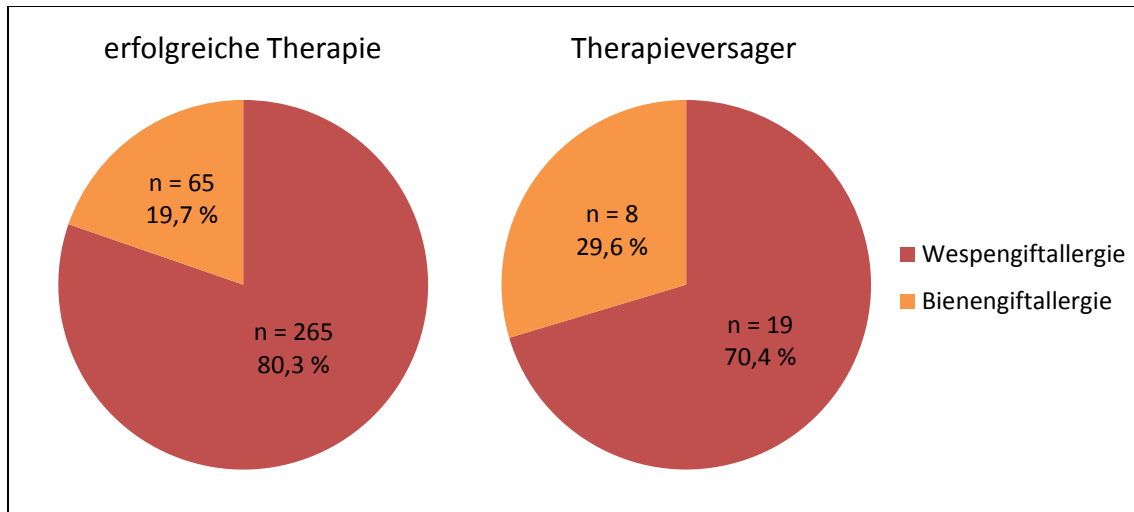
Besonders interessant ist der Vergleich zwischen den Patienten mit erfolgreicher Therapie und den Therapieversagern. Zur Gruppe „Erfolgreiche Therapie“ gehörten 330 Patienten, zur Gruppe „Therapieversager“ 27 Patienten.

4.4.1 Diagnose

Bienengiftallergiker hatten eine etwas niedrigere Therapieerfolgsrate als Wespen Giftallergiker (89,0 % vs. 93,3 %, siehe 4.3 „Wirksamkeit und Sicherheit der SIT“). Dies

drückt sich auch in der Verteilung der Diagnose innerhalb der Gruppen „Erfolgreiche Therapie“ und Therapieversager aus (Diagr. 21). Ein signifikanter Unterschied besteht mathematisch allerdings nicht (siehe Anhang, 8.2.2 „Statistik 2“).

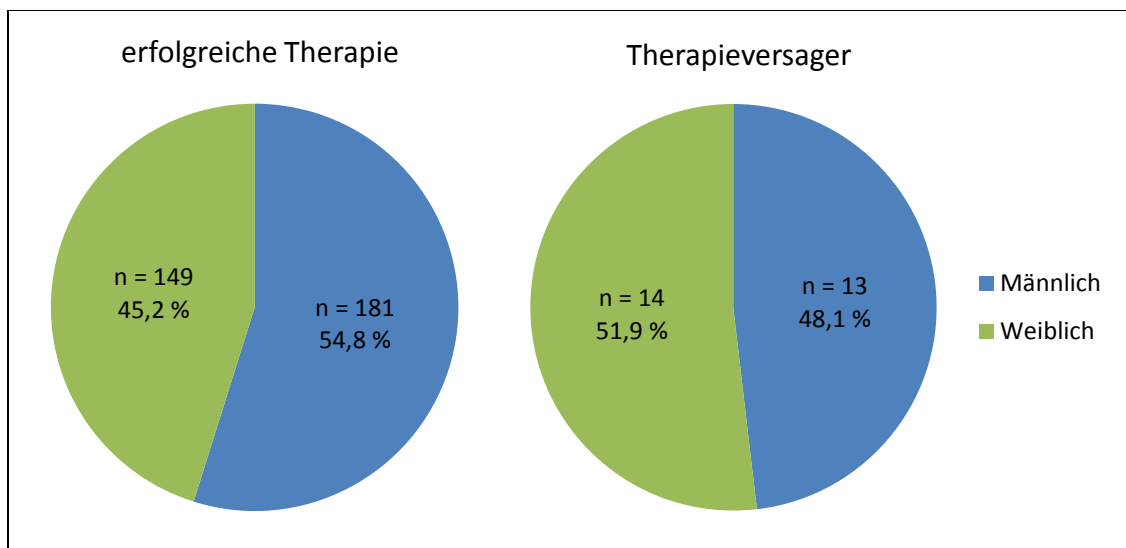
Diagr. 21: Diagnose



4.4.2 Geschlechterverteilung

Das Geschlechterverhältnis innerhalb der Gruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ ist relativ ausgeglichen (Diagr. 22). Die statistischen Berechnungen sind im Anhang unter 8.2.2 „Statistik 2“ aufgeführt.

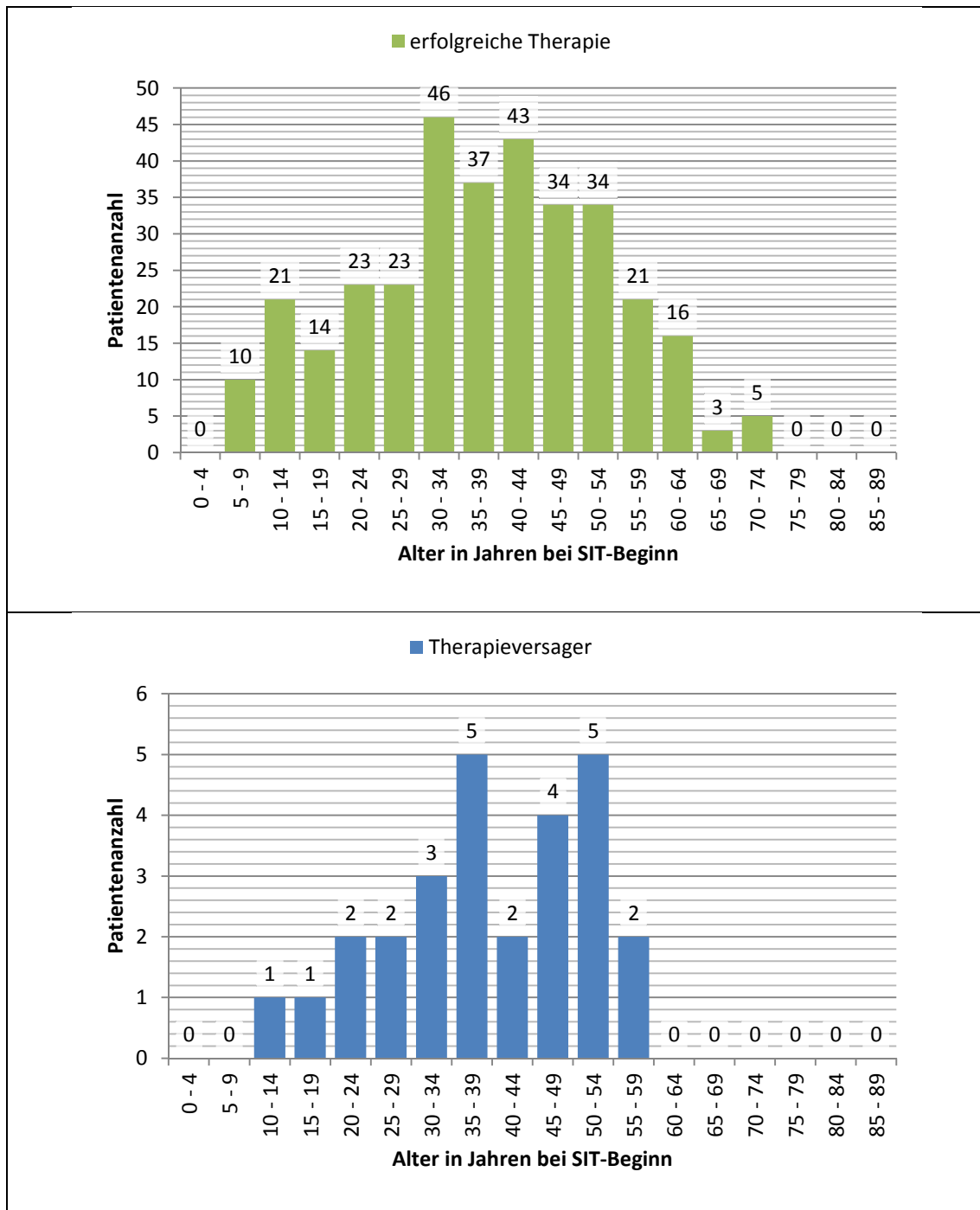
Diagr. 22: Geschlechterverteilung



4.4.3 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter bei Patienten mit „erfolgreicher Therapie“ betrug 37,8 Jahre. Therapieversager waren im Schnitt ein Jahr älter. Ein signifikanter Unterschied besteht aber nicht (siehe Anhang, 8.2.2 „Statistik 2“). Diagramm 23 zeigt die Altersverteilung.

Diagr. 23: Altersverteilung*



* zum besseren Überblick wurden 18 Altersgruppen gebildet.

4.4.4 Anaphylaxie beim Indikatorstich

Der Anaphylaxiegrad des Indikatorstiches war bei den Therapieversagern signifikant höher als bei den Patienten mit erfolgreicher Therapie. 40,7 % der Therapieversager hatten beim Ausgangsstich eine lebensbedrohliche Stichreaktion (= Anaphylaxiegrad III oder IV). Bei den Patienten mit erfolgreicher Therapie waren es hingegen nur 22,1 %.

Nachfolgend die statistische Berechnung und die grafische Darstellung (Diagr. 24):

- Nullhypothese: Die Anaphylaxiegrade beim Indikatorstich unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die Anaphylaxiegrade beim Indikatorstich unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	330	175,48	57907,00
Therapieversager	27	222,07	5996,00
Gesamt	357		

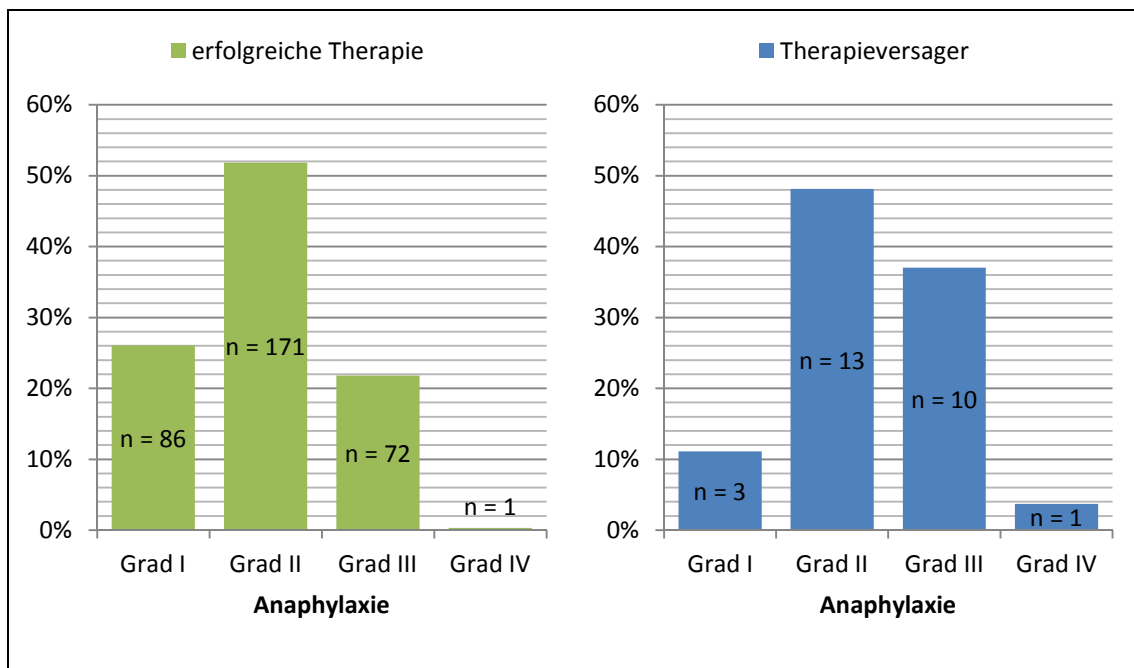
- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Stichreaktion (1) (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3292,000
Z	-2,468
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,014

a. Gruppenvariable: Gruppe

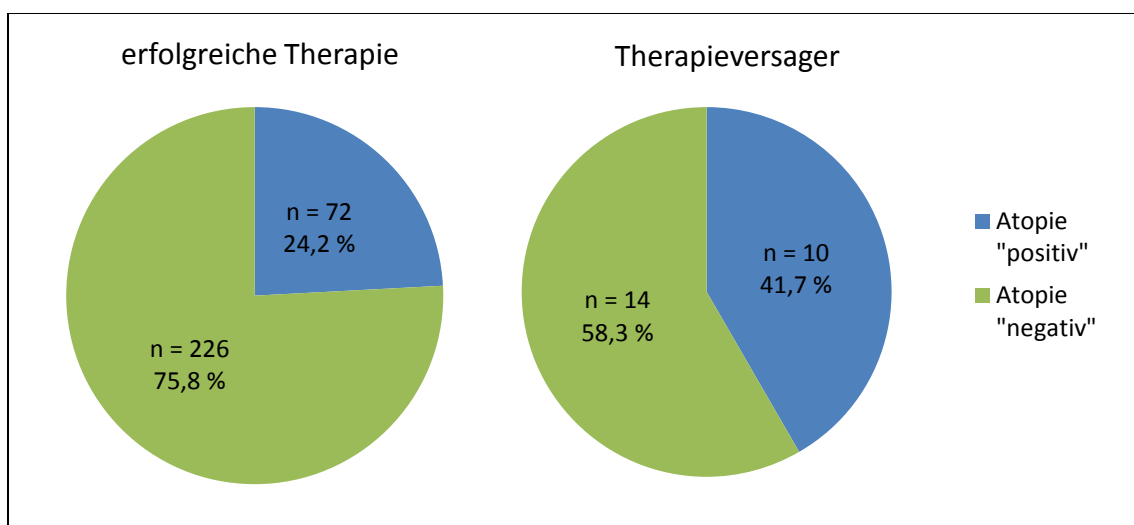
- Bewertung: Die Nullhypothese wird abgelehnt, die Alternativhypothese angenommen.

Diagr. 24: Stichreaktion beim Indikatorstich (= „Stichreaktion (1)“)

4.4.5 Atopie und Asthma

Atopiker sind in der Gruppe „Therapieversager“ mit 41,7 % und in der Gruppe „erfolgreiche Therapie“ mit 24,2 % vertreten (Diagr. 25). Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht (siehe Anhang, 8.2.2 „Statistik 2“).

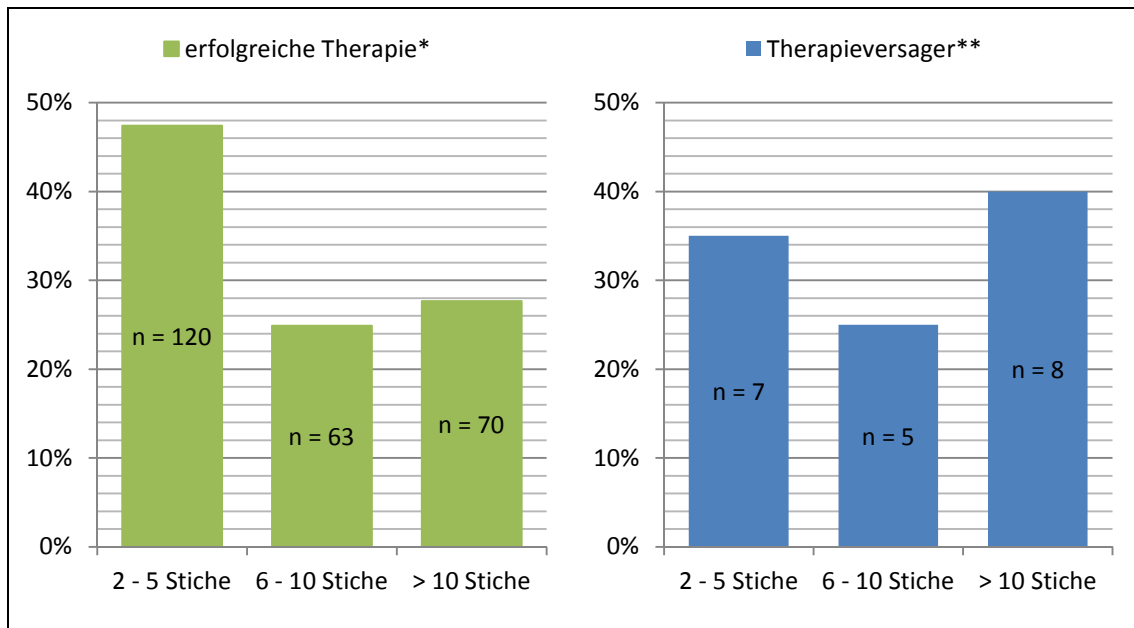
Asthmatiker verteilen sich auf die beiden Gruppen nahezu ausgeglichen. Bei der Gruppe „erfolgreiche Therapie“ beträgt die Quote 9,9 %, bei den „Therapieversagern“ 9,5 %. Einzelheiten und die statistische Berechnung können ebenfalls dem Anhang unter 8.2.2 „Statistik 2“ entnommen werden.

Diagr. 25: Atopie

4.4.6 Kumulative Stichereignisse

Zwischen der Gruppe „Therapieversager“ und der Gruppe „erfolgreiche Therapie“ zeigen sich in der Anzahl der Stichereignisse vor Therapie keine signifikanten Unterschiede (siehe Anhang, 8.2.2 „Statistik 2“). Die Verteilung ist in Diagramm 26 dargestellt.

Diagr. 26: Kumulative Stichanzahl vor SIT (= „Stichereignisse“)



* bei 77 Patienten Stichanzahl „unbekannt“ .

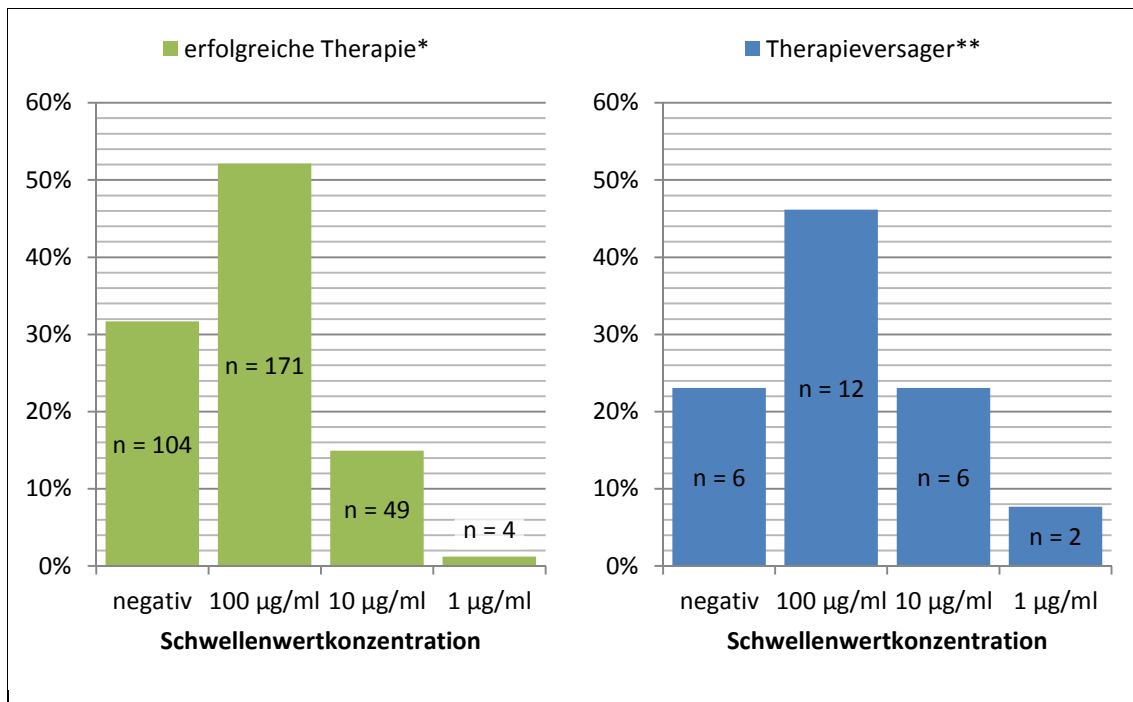
** bei 7 Patienten Stichanzahl „unbekannt“.

4.4.7 Hauttestung

4.4.7.1 Pricktestung

Die Pricktestung wurde sowohl vor als auch am Ende der SIT durchgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen Therapieversagern und Patienten mit erfolgreicher Therapie zeigten sich keine. Auch im zeitlichen Verlauf (z. B. Rückgang, gleichbleibend oder Anstieg der Schwellenwertkonzentration) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die statistischen Berechnungen befinden sich im Anhang unter 8.2.2 „Statistik 2“. Einzelheiten sind auch in den Diagrammen 27, 28 und 29 dargestellt.

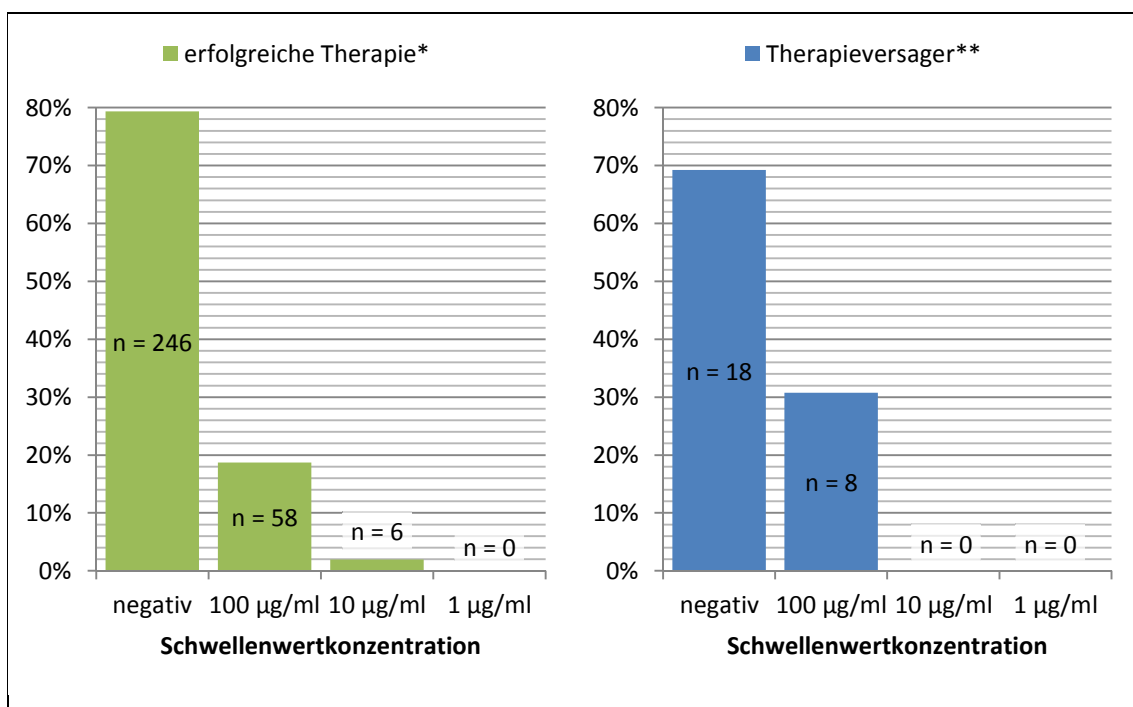
Diagr. 27: Pricktestung vor SIT



* bei 2 Patienten keine Pricktestung durchgeführt.

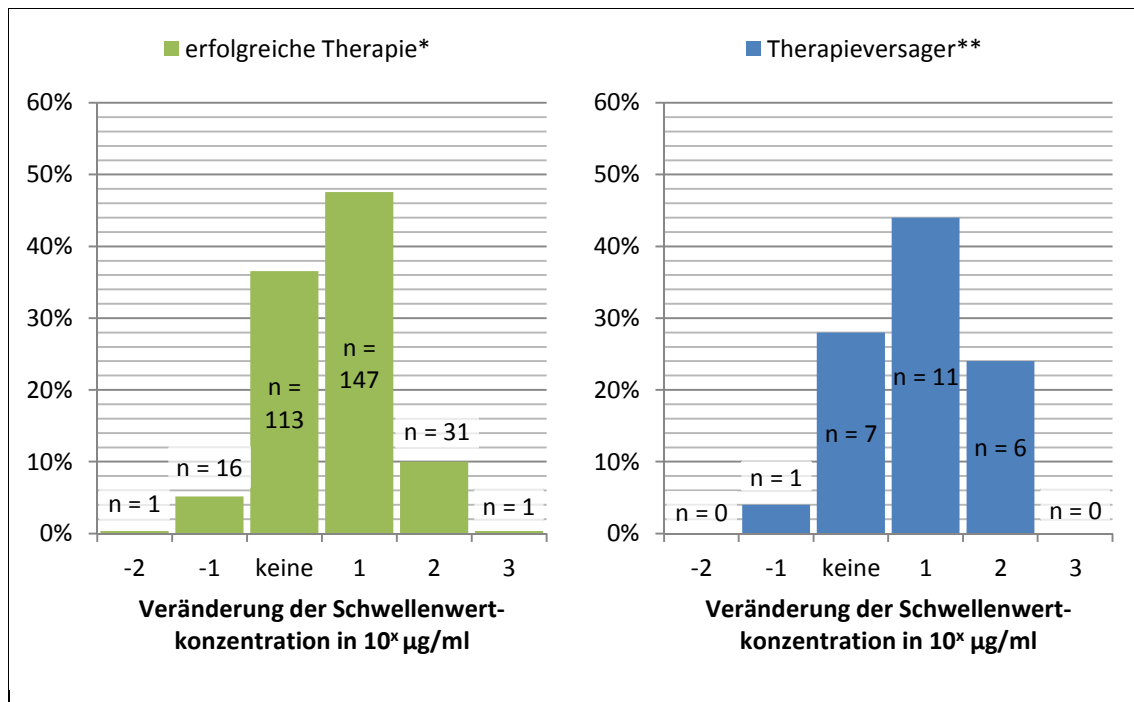
** bei 1 Patient keine Pricktestung durchgeführt.

Diagr. 28: Pricktestung am Ende der SIT



* bei 20 Patienten kein Pricktest durchgeführt.

** bei 1 Patient kein Pricktest durchgeführt.

Diagr. 29: Veränderung der Schwellenwertkonzentration (Pricktest)

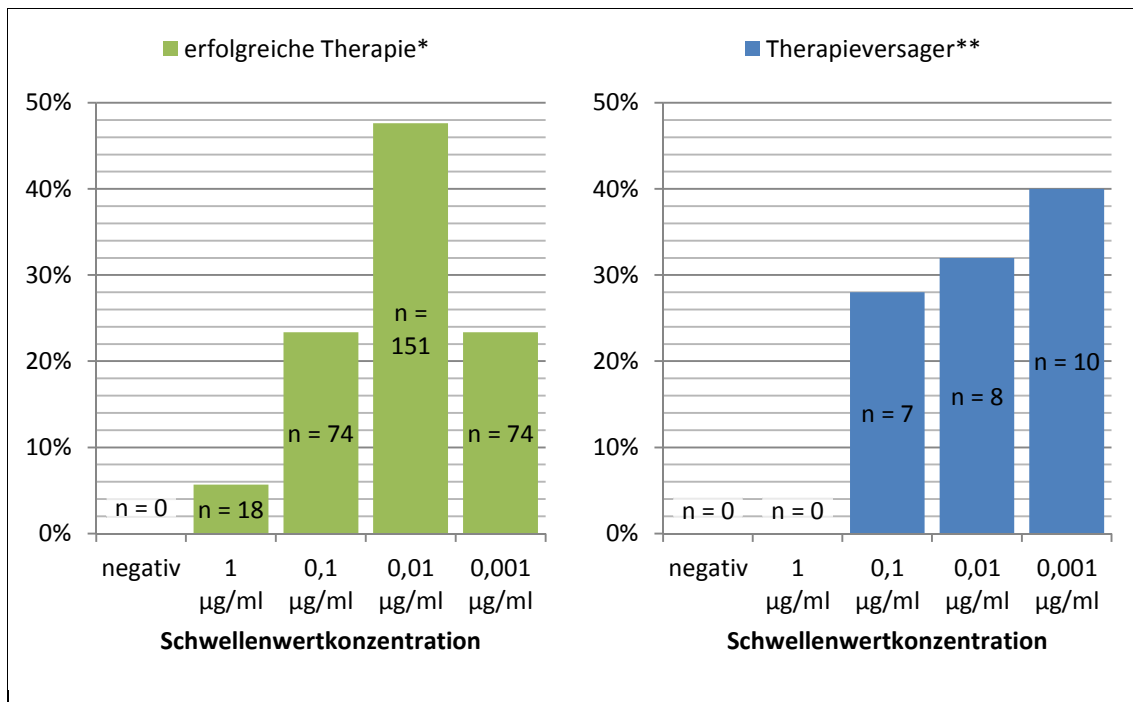
* bei 21 Patienten Datenerhebung nicht möglich.

** bei 2 Patienten Datenerhebung nicht möglich.

4.4.7.2 Intrakutantestung

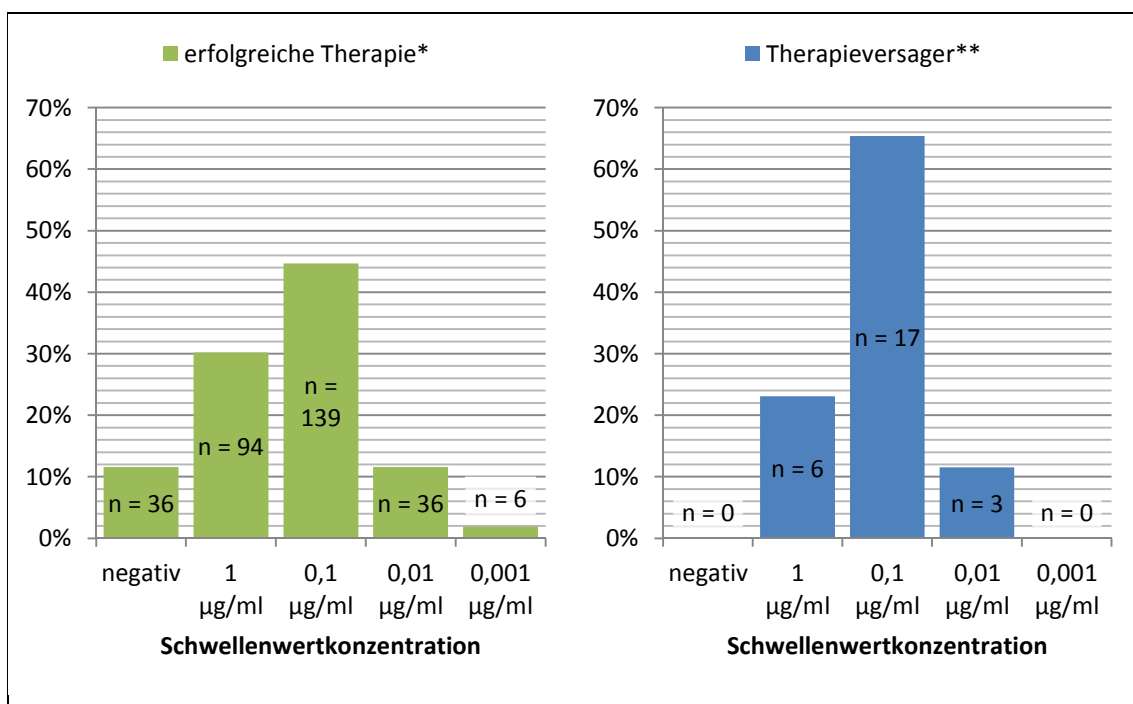
Die Ergebnisse der Intrakutantestung vor SIT-Beginn, am Ende der SIT, als auch die Veränderung (z. B. Rückgang, gleichbleibend oder Anstieg der Schwellenwertkonzentration) unterschieden sich zwischen den Vergleichsgruppen ebenfalls nicht signifikant (siehe Anhang, 8.2.2, „Statistik 2“). Die Diagramme 30, 31 und 32 zeigen die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen in Abhängigkeit von der Gruppe.

Diagr. 30: Intrakutantestung vor SIT



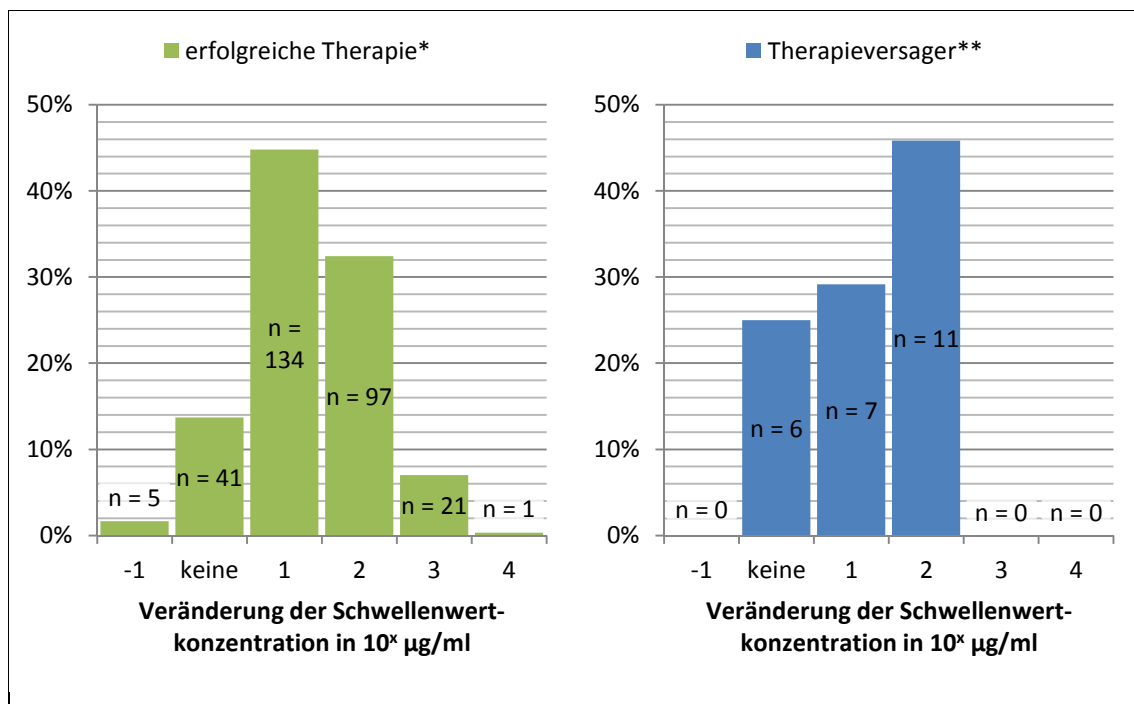
* bei 13 Patienten kein Intrakutantest durchgeführt. ** bei 2 Patienten kein Intrakutantest durchgeführt.

Diagr. 31: Intrakutantestung am Ende der SIT



* bei 19 Patienten kein Intrakutantest durchgeführt. ** bei 1 Patient kein Intrakutantest durchgeführt.

Diagr. 32: Veränderung der Schwellenwertkonzentration (Intrakutantest)



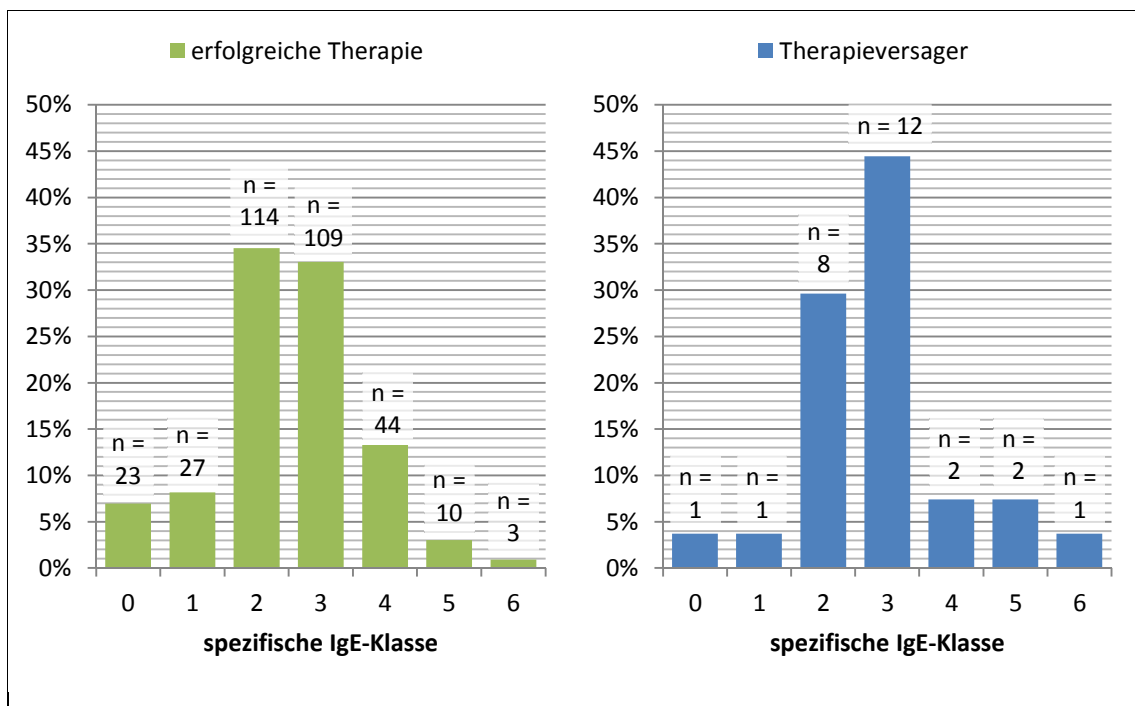
* bei 31 Patienten Datenerhebung nicht möglich.

** bei 3 Patienten Datenerhebung nicht möglich.

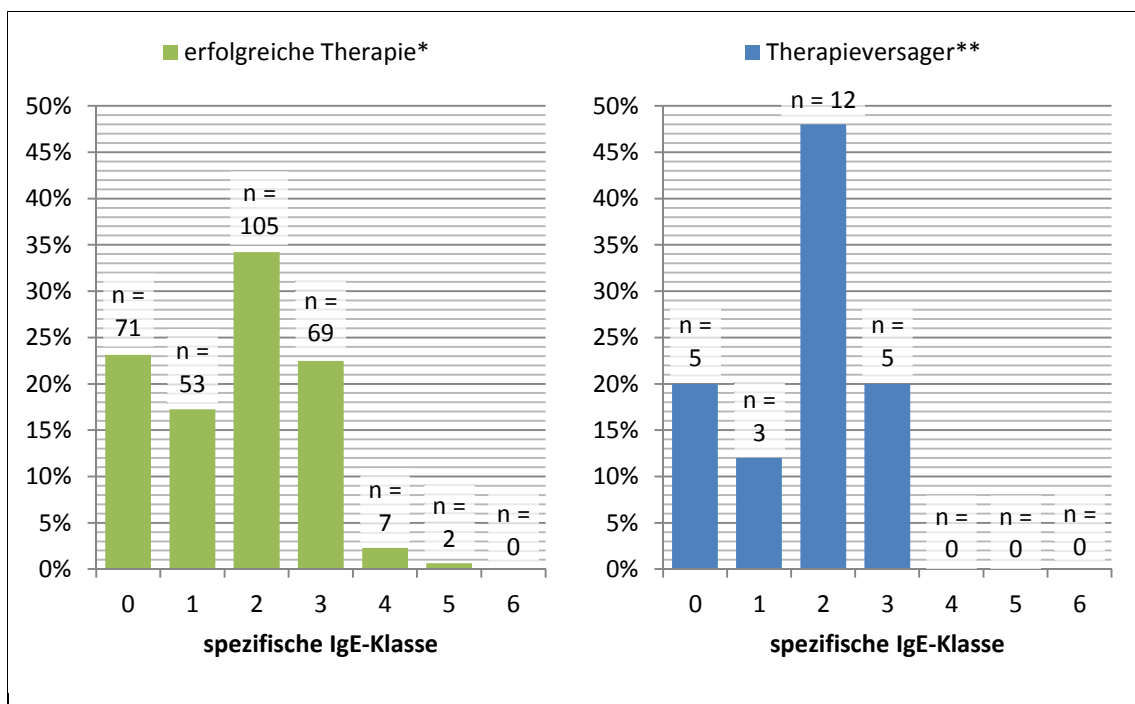
4.4.8 Labortestung

Bei den spezifischen IgE-Klassen besteht sowohl vor SIT-Beginn als auch am Ende der SIT kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Auch bei der Betrachtung des zeitlichen Verlaufs (z. B. Rückgang, gleichbleibend oder Anstieg der IgE-Klasse) trifft dies zu. Die statistischen Berechnungen befinden sich im Anhang unter 8.2.2 „Statistik 2“. Einzelheiten können den Diagrammen 33, 34 und 35 entnommen werden.

Diagr. 33: Spezifische IgE-Bestimmung vor SIT

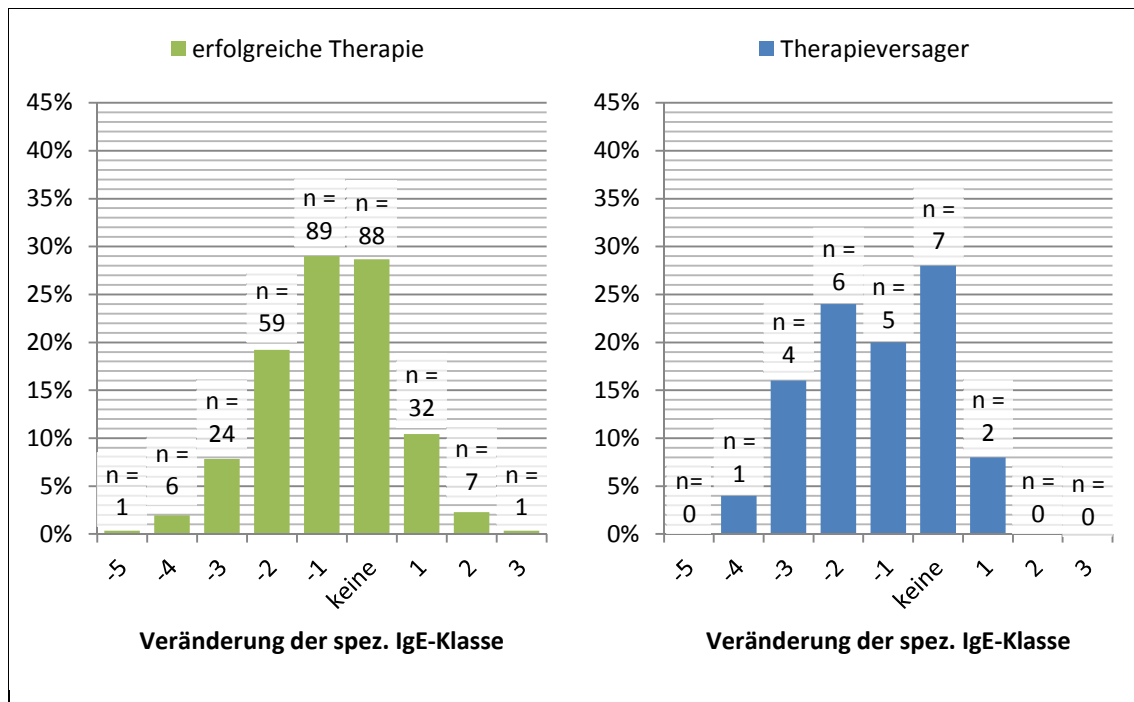


Diagr. 34: Spezifische IgE-Bestimmung am Ende der SIT



* bei 23 Patienten keine Bestimmung durchgeführt. ** bei 2 Patienten keine Bestimmung durchgeführt.

Diagr. 35: Veränderung der IgE-Klassen



* bei 23 Patienten Datenerhebung nicht möglich.

** bei 2 Patienten Datenerhebung nicht möglich.

4.4.9 Latenzzeit und Dauer der SIT

Auch die Latenzzeiten und die Dauer der SIT zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen (siehe Anhang, 8.2.2 „Statistik 2“). Tabelle 22 zeigt die Verteilung der Werte.

Tab. 22: Latenzzeit und SIT-Dauer

		„erfolgreiche Therapie“		„Therapieversager“	
		Anzahl	Prozentwert	Anzahl	Prozentwert
Latenzzeit*	< 1 Jahr	252	77,1 %	22	81,5 %
	1 – 5 Jahre	56	17,1 %	4	14,8 %
	6 – 10 Jahre	12	3,7 %	0	0 %
	> 10 Jahre	7	2,1 %	1	3,7 %
Dauer der SIT	3 Jahre	177	53,7 %	13	48,2 %
	4 Jahre	37	11,2 %	3	11,1 %
	5 Jahre	102	30,9 %	9	33,3 %
	6 Jahre	6	1,8 %	2	7,4 %
	7 Jahre	4	1,2 %	0	0 %
	8 Jahre	3	0,9 %	0	0 %
	lebenslänglich	1	0,3 %	0	0 %

* bei 3 Patienten „unbekannt“

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 679 Patienten mit Bienen-/Wespen Giftallergie ausgewertet. Bei allen Patienten wurde die Diagnose mittels Hauttests und Laboruntersuchungen gesichert und eine Allergen-spezifische subkutane SIT durchgeführt. Die Allergiediagnostik und -therapie erfolgte dabei nach einem standardisierten Schema entsprechend nationalen und internationalen Leitlinien. Die Daten wurden insbesondere hinsichtlich der Unterschiede zwischen einer Bienen- und Wespen Giftallergie, der Wirksamkeit und Sicherheit der SIT und dem Vergleich von Patienten mit toleriertem und nicht toleriertem Feldstich analysiert.

5.1 Datenerhebung

Alle Patientendaten stammen aus der Allergieambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Sie ist am Universitätsklinikum Würzburg die einzige Ambulanz in der Bienen-/Wespen Giftallergiker betreut werden. Aufgrund der standardisierten Diagnostik und Therapie, der Personalkontinuität und der Qualitätssicherung kann eine sehr hohe Datenqualität gewährleistet werden.

616 Patienten konnten zum Krankheitsverlauf nach Ende der SIT (die sogenannte Nachbeobachtung) direkt telefonisch befragt werden. 33 Patienten antworteten schriftlich durch Ausfüllen eines Fragebogens. Nur 30 Patienten konnten nicht mehr befragt werden. Gründe dafür waren unter anderem: unbekannt verzogen, gespeicherte Adressangaben falsch oder aus anderen Gründen zwischenzeitlich verstorben.

Bestimmte diagnostische Methoden wurden erst seit 1998 eingeführt oder waren speziellen Fragestellungen vorbehalten. Dazu gehörten der Basophilen-Aktivierungstest (nur ergänzend bei diagnostischen Unklarheiten), die Bestimmung der basalen Tryptasekonzentration (regelmäßig nur bei Patienten mit schwerer Stichreaktion) und die Untersuchung auf Mastozytose [1, 63, 64].

Die Art des stechenden Insekts war sowohl beim Indikatorstich als auch beim Feldstich während oder nach Ende der SIT häufiger unklar. Dies resultierte entweder aus der Unsicherheit der Patienten in der Differenzierung der Insektenarten oder einfach durch den Umstand, dass das stechende Insekt gar nicht gesehen wurde.

5.2 Patientenkollektiv

Die charakteristischen Merkmale von Patienten mit Bienen-/Wespengiftallergie zeigten sich auch in unserem Kollektiv.

Ruëff et al. [50] untersuchten in einer Multicenterstudie 962 unbehandelte Hymenopteren Giftallergiker auf Vorhersagewerte für eine schwere, lebensbedrohliche Stichreaktion. Dabei zeigte sich ein Durchschnittsalter der Studienteilnehmer von 38,2 Jahren ($SD \pm 16,9$), in unserer Untersuchung von 37,9 Jahren ($SD \pm 15,4$). Von den 962 Teilnehmern waren 54,4 % ($n = 523$) männlichen und 45,6 % ($n = 439$) weiblichen Geschlechts, in unserer Untersuchung 51,7 % männlich und 48,3 % weiblich. Das leichte Überwiegen des männlichen Geschlechts ist interessant, da bei anderen Allergiekrankheiten das weibliche Geschlecht meist häufiger betroffen ist [86].

Insgesamt wurden deutlich mehr Patienten mit einer Wespengiftallergie ($n = 507$) als mit einer Bienengiftallergie ($n = 157$) behandelt. Dies ist wahrscheinlich auf das Verhalten und das Vorkommen der verschiedenen Insektenarten zurückzuführen. Wespen verhalten sich aggressiver und zeigen andere Ernährungsgewohnheiten als Bienen [29, 30]. Wespen ernähren sich von zuckerhaltigen Flüssigkeiten, rohem Fleisch und räuberisch von kleinen Insekten. Sie sind deswegen häufig in Bäckereien, bei Keltereien und in der Nähe von Mülltonnen zu finden. Bienen ernähren sich fast ausschließlich vom Blütennektar und Pollen, seltener von zuckerhaltigen Getränken. Bienenstiche passieren deswegen fast nur bei passivem Bedrängen („Flug unter das Hemd“ oder „in den Helm“ oder „Tritt in die Biene“), bei Aufenthalt in Nähe eines Bienenstocks (Abwehrverhalten der Bienen in der Nestumgebung) oder Imkertätigkeiten. Gerade in Ländern mit ausgeprägter Berufsimkerei oder mit anderen klimatischen Bedingungen [87] kann die Verteilung der Bienen-/Wespengiftallergie daher von unseren Beobachtungen auch abweichen (Tab. 23).

In der schwedischen Prävalenz-Studie von Björnsson et al. [9] ist von einem deutlichen Überwiegen der Wespen- gegenüber der Bienengiftallergie berichtet worden. In Spanien und der Schweiz zeigte sich dagegen ein fast ausgeglichenes Verhältnis. Die Anzahl der Bienenvölker mit Bezug auf die Landesfläche (Tab. 24), gibt eine plausible Erklärung für diese auffälligen Prävalenzunterschiede.

Tab. 23: Häufigkeit der Diagnose

Studie/Publication			Bienen gift-allergiker		Wespen gift-allergiker	
Autor	Land	Studienpopulation	n	% *	n	% *
Björnsson et al. [9]	Schweden	Allgemeinbevölkerung n = 1399	5	9,4 %	48	90,6 %
Strupler et al. [10]	Schweiz	Allgemeinbevölkerung n = 8322	289	49,1 %	293	49,7 %
Marqués et al. [88]	Spanien	Allgemeinbevölkerung n = 4991	35	45,5 %	39	50,7 %
Ruëff et al. [50]	Europäische Multicenterstudie	Unbehandelte Insektengiftallergiker	289	30,0 %	673	70,0 %
Eigene Daten	Deutschland (Region Unterfranken)	Insektengiftallergiker mit SIT	157	23,6 %	507	76,4 %

* Prozentsatz von den Hymenopterengiftallergikern, Doppelallergiker dabei nicht berücksichtigt

Tab. 24: Bienenvölker in europäischen Ländern

Land	Anzahl der Bienenvölker*	Bienenvölker pro km ²
Schweden	150 000	0,3
Deutschland	710 000	2,0
Schweiz	190 000	4,6
Spanien	2 560 000	5,1

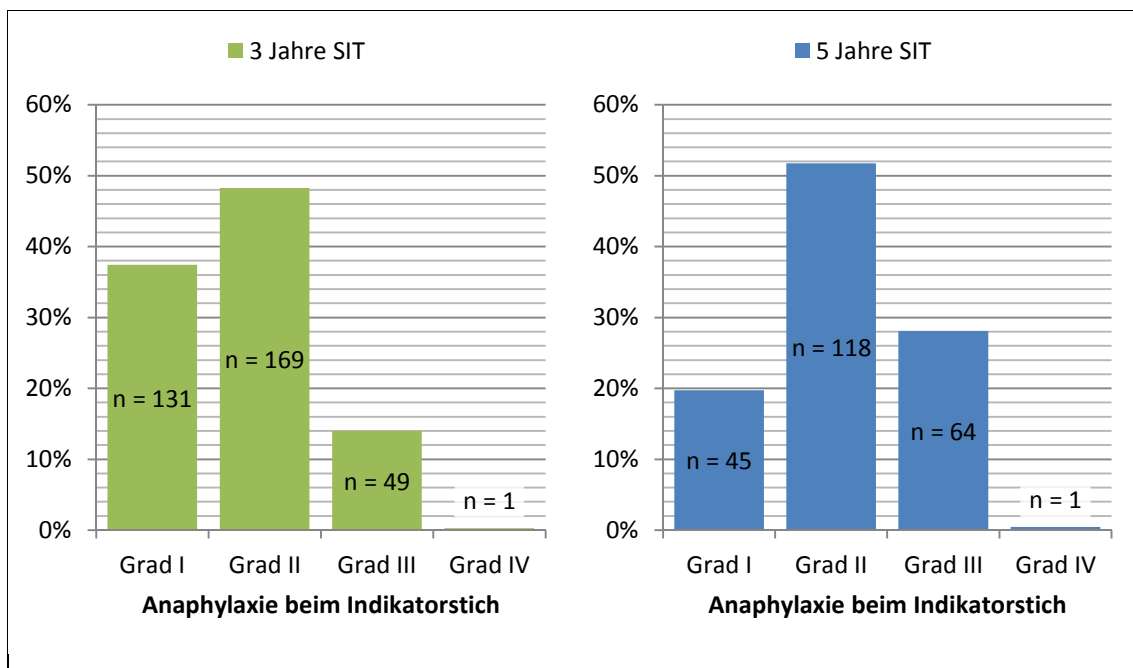
* aktuelle Zahlen vom DIB und der EU-Kommission

Bei der hier verwendeten Einteilung der Anaphylaxieschweregrade zeigte sich erneut, dass nur sehr wenige Patienten in den Grad IV klassifiziert werden können. Es fand sich folgende Verteilung der Schweregrade: Grad I = 28,4 %, Grad II = 50,4 %, Grad III = 20,8 %, Grad IV = 0,4 %; nur drei Patienten hatten eine Grad IV-Reaktion. Das zeigte sich auch in der Untersuchung von Ruëff et al. [50]. Die allgemeine Häufigkeitsverteilung der Anaphylaxiegrade war dort: Grad I = 15,2 %, Grad II = 63,4 %, Grad III = 21,0 %; Grad IV = 0,4 %. Andere Vorschläge zur Einteilung der Anaphylaxie unterscheiden daher nur drei Schweregrade [89]. In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass eine allgemein gültige und international akzeptierte Klassifikation der Anaphylaxieschweregrade bis heute nicht vorliegt. Die Anaphylaxie manifestiert sich als ein kontinuierliches Spektrum an Symptomen, die fließend und dynamisch ineinander übergehen. Jede Einteilung ist daher artifiziell.

Nach der Diagnose Bienen-/Wespen giftallergie wurde bei 76,7 % der Patienten die SIT innerhalb eines Jahres nach dem Indikatorstich eingeleitet. In den anderen Fällen verzö-

gerte sich der Beginn. Erklärungen dafür gibt es mehrere. Unter anderem wurde das Risiko der Allergie unterschätzt, z. B. durch den Patient selbst, den Hausarzt, den Facharzt oder den Notarzt. Manchmal bemerkte der Patient das Risiko erst durch Medienberichte und ging danach zum Allergologen. Andere Patienten hatten keine Zeit für die zeitaufwändige und – aus ihrer Sicht – umständliche SIT oder einfach Angst vor der Diagnostik. Eltern, Geschwister und Partner mussten diese Patienten erst motivieren. Auch wiederholte Auslandsaufenthalte oder andere Krankheiten verzögerten eine schnelle Behandlung. Gerade weil mit der SIT eine hochwirksame Behandlung für die potentiell lebensbedrohliche Bienen-/Wespengiftallergie zu Verfügung steht, müssen Aufklärung und Information – auch über die Medien – intensiviert werden, um diese Verzögerung zwischen Stichereignis und Therapie zu verhindern.

Die SIT des betrachteten Kollektivs wurde bei 95,3 % der Patienten über drei bis fünf Jahre durchgeführt. In der Allergieambulanz des Universitätsklinikums Würzburg wurde seit 1995 die SIT nach drei Jahren beendet, wenn beim Indikatorstich eine Anaphylaxie mit Schweregrad Grad I auftrat, nur Patienten mit höhergradigen Anaphylaxien wurden über fünf Jahre behandelt. Vor 1995 wurden auch Patienten mit höhergradigen Anaphylaxien nur drei Jahre behandelt. Die mangelnde Compliance einzelner Patienten führte ebenfalls häufiger zu einem vorzeitigen Therapieende schon nach drei Jahren. Nur in Einzelfällen wurde die SIT länger als fünf Jahre durchgeführt, z. B. wegen Mastozytose, erhöhten Tryptasewerten ohne klinisch manifeste Mastozytose oder signifikant erhöhtem Stichrisiko. Diese Umstände erklären die Verteilung der Patienten in Diagramm 36. Patienten bei denen, entgegen unseren Empfehlungen, die SIT bereits vor einer Gesamtdauer von mindestens drei Jahren abgebrochen wurde (z. B. Abbruch wegen mangelnder Compliance, fälschlicherweise Unterbrechung/Beendigung aufgrund einer Schwangerschaft), wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Diagr. 36: SIT-Dauer in Abhängigkeit vom Anaphylaxiegrad

5.3 Vergleich zwischen Bienen- und Wespengiftallergikern

Das Geschlechterverhältnis war bei Wespengiftallergikern nahezu ausgeglichen. Der Anteil männlicher Patienten betrug 48,5 % (= 246 Patienten), 51,5 % (= 261 Patienten) der Patienten waren weiblich. Bei Bienengiftallergikern überwogen die männlichen Patienten mit 59,9 % (= 94 Patienten) gegenüber den weiblichen (40,1 %, 63 Patienten). Dieser Unterschied zwischen Bienen- und Wespengiftallergikern war statistisch signifikant ($p = 0,013$). Der höhere Anteil männlicher Patienten bei Bienengiftallergikern kann mit der Imkerei als Beruf oder Hobby erklärt werden. Eich-Wanger et.al [90] zeigten in ihrer Studie an 459 Bienengiftallergikern, dass 14 % der Patienten Imker und 10 % deren Familienangehörige waren. In anderen Untersuchungen ist der Anteil von Imker bzw. den Familienangehörigen sogar noch deutlich größer [45, 88, 91]. Marquès präsentierte 2008 auf einem internationalen Kongress Zahlen aus der Region Katalonien, nach denen 53,4 % der Bienengiftallergiker (55 von 103 Patienten) Imker oder deren Angehörige waren. Diese Ergebnisse sind aber bisher noch nicht publiziert. Tabelle 25 gibt einen Überblick über das Geschlechterverhältnis in mehreren Patientenserien.

Tab. 25: Geschlechterverhältnis im Studienvergleich

Studie/Publication			Bienengiftallergiker		Wespengiftallergiker	
Autor	Land	Studienpopulation	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Müller et al. [77]	Schweiz	Bienengiftallergiker (n = 148) und Wespengiftallergiker (n = 57)	66,2 %	33,8 %	49,1 %	50,9 %
Eich-Wanger et al. [90]	Schweiz	Imker (n = 62)	74,2 %	25,8 %	-	-
		Familienangehörige von Imkern (n = 44)	43,2 %	56,8 %	-	-
Pérez et al. [92]	Spanien	Wespengiftallergiker (n = 115)	-	-	52,2 %	47,8 %
Münstedt et al. [93]	Deutschland	Imker (n = 63)	66,7 %	33,3 %	-	-
Eigene Daten	Deutschland (Region Unterfranken)	Insektengiftallergiker mit SIT	59,9 %	40,1 %	48,5 %	51,5 %

Das Durchschnittsalter der Bienengiftallergiker lag bei 32,3 Jahren ($SD \pm 16,2$), das der Wespengiftallergiker bei 39,7 Jahren ($SD \pm 14,8$). Bienengiftallergiker waren somit signifikant jünger als Wespengiftallergiker ($p < 0,001$). Gründe für diesen Unterschied könnten auch wieder in der Imkereitätigkeit liegen. Imker und deren Familienangehörige (Töchter, Söhne, Ehepartner) haben ein höheres Bienenstichrisiko. Eich-Wanger et al. [90] zeigten in ihrem Patientenkollektiv, dass bei Imkern die ersten anaphylaktischen Stichreaktionen in 51 % der Fälle schon innerhalb der ersten zwei Berufsjahre auftraten. Eine Bienengiftallergie wird möglicherweise auch deswegen bereits in jüngerem Lebensalter manifest, weil zur Sensibilisierung einige wenige Bienenstiche ausreichen, möglicherweise sogar nur ein einziger. Für eine Wespengiftsensibilisierung bzw. -allergie braucht es dagegen zahlreiche Wespenstiche. Diese Unterschiede wurden in dem untersuchten Kollektiv nicht festgestellt, wahrscheinlich weil bei den Stichen vor dem Indikatorstich nicht zwischen Bienen- und Wespenstichen differenziert wurde. Im Gegenteil, Bienengiftallergiker hatten sogar einen Modalwert von größer 10, Wespengiftallergiker von 2 – 5 Stichen (siehe 4.2.5, „Kumulative Stichereignisse“).

Grundsätzlich sind bei Imkern mit Bienengiftallergie einige Besonderheiten zu beachten. Bousquet et al. [45] führten eine Untersuchung an 200 Imkern durch. Dort zeigte sich, dass Imker mit mehr als 200 jährlichen Stichereignissen noch nie allergische

Stichreaktionen zu beklagen hatten. Bei Imkern mit 50 – 200 Stichereignissen pro Jahr waren es dagegen 9 %, bei 25 – 50 Stichereignissen pro Jahr 20 %, und bei Imkern mit weniger als 25 Stichereignissen pro Jahr waren es 45 %. Somit bieten regelmäßige Stichereignisse, wie sie z. B. bei Imkern vorkommen, einen gewissen Schutz, vielleicht sogar eine „natürliche Desensibilisierung“. Regelmäßigkeit und Abstand der Stichereignisse haben wahrscheinlich einen entscheidenden Einfluss auf die Sensibilisierung/Allergiemanifestation bzw. die Toleranzinduktion [17, 44].

Exakte Vergleiche der ermittelten Lebensalterdaten mit anderen Studien sind schwierig. Bei diesen wird oft nicht erklärt, ob sich das Lebensalter auf einen objektiven Zeitpunkt, wie Diagnosestellung oder SIT-Beginn, bezieht. Tabelle 26 gibt einen Überblick über das Durchschnittsalter in anderen ausgewählten Patientenserien.

Tab. 26: Altersdurchschnitt im Studienvergleich

Studie/Publication			Bienengiftallergiker	Wespengiftallergiker
Autor	Land	Studienpopulation	Durchschnittsalter	Durchschnittsalter
Müller et al. [77]	Schweiz	Bienengiftallergiker (n = 148) und Wespengiftallergiker (n = 57)	32,4 Jahre	34,4 Jahre
Eich-Wanger et al. [90]	Schweiz	Imker (n = 62)	42,8 Jahre	-
		Familienangehörige von Imkern (n = 44)	34,4 Jahre	-
Pérez et al. [92]	Spanien	Wespengiftallergiker (n = 115)	-	40,2 Jahre
Eigene Daten	Deutschland (Region Unterfranken)	Insektengiftallergiker mit SIT	32,3 Jahre	39,7 Jahre

Bezüglich der Anaphylaxiegrade fanden sich zwischen Bienen- und Wespengiftallergikern keine signifikanten Unterschiede (Tab. 17, „Stichreaktion (1)“). Das ist insofern überraschend, weil in der Allergologie früher davon ausgegangen wurde, dass Bienenstiche höhergradige anaphylaktische Reaktionen verursachen, dass Bienen aus allergologischer Sicht sozusagen die „gefährlicheren“ Insekten sind. Die hier erhobenen Daten bestätigen diesen klinischen Eindruck eindeutig nicht. Unter einer SIT mit Bienengift kommt es im Vergleich zu Wespengift, insbesondere während der Einleitungsphase, wesentlich häufiger zu Komplikationen, das heißt systemischen Reaktionen [94]. Wahr-

scheinlich ist das eine Ursache für die Fehleinschätzung, dass Bienenstiche gefährlicher als Wespenstiche seien.

Im Gegenteil, Ruëff et al. [50] berichteten, dass Wespenstiche ein signifikant höheres Risiko für eine schwere, lebensbedrohliche Stichreaktion haben. Diese Assoziation war bei uns statistisch nicht zu sehen, auch wenn auf den ersten Blick die Zahlen eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen (Tab. 27).

Dieser Unterschied kann durch die Mathematik des Chi-Quadrat-Tests erklärt werden. Erst bei einem größeren Stichprobenumfang werden auch kleinere Abweichungen signifikant. In unserer Untersuchung mit 679 Patienten (im Vergleich zur Datenserie von 962 Patienten) ist deswegen ein Fehler zweiter Art möglich, das heißt die Nullhypothese wird fälschlicherweise beibehalten [82].

Tab. 27: Unterschiede der Anaphylaxiegrade im Studienvergleich

Studie		Bienengiftallergie		Wespengiftallergie		Statistik
Autor	Anaphylaxie	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	P -Wert
Ruëff et al. [50]	Grad I oder II	241	83,4 %	515	76,5 %	0,016
	Grad III oder IV	48	16,6 %	158	23,5 %	
Eigene Daten	Grad I oder II	129	82,2 %	395	77,9 %	0,253
	Grad III oder IV	28	17,8 %	112	22,1 %	

Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker zeigten keine Unterschiede in Bezug auf die Atopiekrankheiten Asthma, allergische Rhinitis und atopisches Ekzem (Tab. 28, „Asthma und Atopie“). Mit 25,7 % der Bienengiftallergiker und 23,8 % der Wespengiftallergiker lagen sie im unteren Bereich der Prävalenz für die Allgemeinbevölkerung (25 - 30 %, [15]).

Auch beim Anteil der allergischen und nicht-allergischen Asthmatiker in den beiden Vergleichsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede (bei Bienengiftallergikern 7,1 %, bei Wespengiftallergikern 9,0 %). Sie lagen ebenfalls im Prävalenzbereich der Gesamtbevölkerung (5 – 10 %, [95]).

Tab. 28: Anzahl der Atopiker im Studienvergleich

Studie			Bienengiftallergiker	Wespengiftallergiker
Autor	Land	Studienpopulation	Atopiker	Atopiker
Settipane et al. [96]	USA	Bienengiftallergiker (n = 119)	25,2 %	-
Eich-Wanger et al. [90]	Schweiz	Bienengiftallergiker (n = 207)	29,0 %	-
Pérez et al. [92]	Spanien	Wespengiftallergiker (n = 115)	-	22,6 %
Eigene Daten	Deutschland (Region Unterfranken)	Insektengiftallergiker mit SIT	25,7 %	23,8 %

Beim Intrakutantest und bei den spezifischen IgE-Klassen (Bestimmung jeweils vor und am Ende der SIT) ergaben sich signifikante Unterschiede. Die Schwellenwertkonzentrationen waren bei Bienengiftallergikern niedriger und die IgE-Klassen höher als bei Wespengiftallergikern (siehe 4.2.6.2 „Intrakutantestung“ und 4.2.7 „Labortestung“). Auch in der Studie von Müller et al. [77] waren diese signifikanten Unterschiede zwischen Bienen- und Wespengiftallergikern zu sehen. Im Test vor und am Ende der SIT waren die Schwellenwertkonzentrationen des Intrakutantests bei Bienengiftallergikern niedriger und die IgE-Klasse höher im Vergleich zu den Wespengiftallergikern. Müller et al. [77] leiteten aus einer Studie von Kind et al. [97] eine Hypothese ab. Dort wurden in einem Mausmodell die fördernden Effekte von Melittin auf die IgE-Synthese nachgewiesen. Dieses Melittin, mit 50 – 70 % Hauptbestandteil von Bienengift und ein wichtiges Allergen (*Api m 4*), kommt im Wespengift nicht vor und könnte für die gesteigerte IgE-Bildung bei Bienengiftallergie verantwortlich sein. Eine andere mögliche Erklärung könnte auch in der Zusammensetzung der verwendeten Testlösungen bzw. in den Detektionssystemen für die in-vitro IgE-Bestimmung liegen. In den letzten Jahren wurden neue Insektengiftallergene entdeckt bzw. Allergene auf molekularer Ebene identifiziert und charakterisiert [61]. In den verwendeten Testlösungen oder Detektionssystemen sind diese nicht immer in ausreichender Quantität und Qualität enthalten, dadurch können die Ergebnisse voneinander abweichen.

Die Höhe der spezifischen IgE-Werte und die Schwellenwertkonzentrationen geben jedoch keine Auskunft über die Schwere vorangegangener Stichreaktion [98-100]. Sie

haben auch keinen prognostischen Charakter für nachfolgende Stichreaktionen [101, 102], Nebenwirkungen der SIT [27] oder gar deren Erfolg (siehe unten).

5.4 Wirksamkeit und Sicherheit der SIT

Golden et al. [103] postulierten ein 10%-Anaphylaxie-Risiko für jeden Bienen-/Wespennstich nach Ende der SIT. Eine Vorhersage für eine einzelne Stichreaktion wäre dabei aber nicht möglich. Im Folgenden sollen die Daten zur Bienen- und Wespengift-SIT separat diskutiert werden.

Die prozentuale Wirksamkeit der SIT mit **Bienengift** war 89,0 %, das heißt 11,0 % der Patienten hatten nach Beginn der SIT erneut eine anaphylaktische Reaktion nach einem Feldstich. In absoluten Zahlen waren dies 8 von 73 Patienten. Kein Patient hatte nach Ende der SIT nach einem erneuten Stichereignis eine höhergradige anaphylaktische Reaktion. Rechnerisch sind 100,0 % der Bienengiftallergiker nach Beginn der SIT vor erneuten höhergradigen anaphylaktischen Stichreaktionen geschützt.

In einer Studie von Eich-Wanger et al. [90] wurden Patienten mit einer Bienengiftallergie in 3 Gruppen - Imker, Familienangehörige (von Imkern) und eine Kontrollgruppe - eingeteilt und miteinander verglichen. Im Gesamtkollektiv ergab sich eine Wirksamkeit der SIT von 82,4 %. 15 von 85 Bienengiftallergikern hatten erneut systemische, allergische Symptome. Die beurteilten Feldstiche bzw. Stichprovokationen fanden während bzw. am Ende der SIT statt.

Müller et al. [77] führten in ihrer Studie an insgesamt 148 Bienengiftallergikern eine kontrollierte Stichprovokation durch. Dies geschah überwiegend am Ende der durchschnittlich 4-jährigen SIT. Von subjektiven allergischen Symptomen (z. B. Parästhesie, Juckreiz) berichteten 16 Patienten (10,8 %). Objektive allergische Symptome konnten bei 18 Patienten nachgewiesen werden (12,2 %). Schließt man die Patienten mit subjektiven Symptomen in die Bewertung mit ein, so ergibt sich eine Wirksamkeit der SIT von 77,0 %. Auch in weiteren Studien ist von einer hohen Wirksamkeit und Sicherheit der Bienengift-SIT berichtet worden (Tab. 29).

Tab. 29: Wirksamkeit der SIT bei Bienengiftallergikern im Studienvergleich

Studie/Publikation						Bienengiftallergie	
Autor	Patientenanzahl	Patientenalter	Therapiedauer	Kontrollmethode	Zeitpunkt*	Wirksamkeit	Sicherheit
Müller et al. [77]	148	8 - 71	Ø 3,9 Jahre	Stichprovokation	0	77,0 %	100 %**
Eich-Wanger et al. [90]	85	8 - 84	??	Feldstich oder Stichprovokation	0	82,4 %	-
Lerch et al. [104]	120	11 - 70	≥ 3 Jahre	Feldstich	1	84,2 %	98,3 %***
Münstedt et al. [93]	43	10 - 77	Ø 3,7 Jahre	Feldstich	1	97,7 %	100 %
Eigene Daten	73	6 - 71	Ø 3,9 Jahre	Feldstich	0/1	89,0 %	100 %

* „0“ = während SIT; „1“ = nach Beendigung der SIT

** „...keine bedrohliche systemische Stichreaktion“

*** 2 Patienten mit Anaphylaxiegrad III (nach Ring und Messmer [55])

Bei **Wespengiftallergikern** ergab sich in dieser Untersuchung eine Wirksamkeit von 93,3 %. Von den 284 Wespengiftallergikern mit Feldstich nach Beginn der SIT reagierten 19 erneut mit anaphylaktischen Symptomen. Nur zwei hatten eine potentiell lebensbedrohliche Anaphylaxie mit Schweregrad III. In beiden Fällen wurde sofort der Notarzt gerufen, das vorhandene Notfallset aber nicht angewendet. Rechnerisch sind 99,3 % der Wespengiftallergiker nach Beginn der SIT vor erneuten höhergradigen anaphylaktischen Stichreaktionen geschützt.

In der oben schon zitierten Studie von Müller et al. [77] wurden neben den 148 Bienengiftallergikern auch bei 57 Wespengiftallergikern eine Stichprovokation während der SIT durchgeführt. 5 Patienten entwickelten dabei allergische Symptome. Nur bei einem Patienten konnten diese objektiv verifiziert werden. Rechnet man die subjektiven Beschwerden (z. B. Parästhesie, Juckreiz) mit ein, ergab sich in dieser Studie eine Wirksamkeit der Wespengift-SIT von 91,2 %.

In einer aktuellen Untersuchung (2009) von Severino et al. [105] wurden seit 1998 insgesamt 426 Patienten mit einer Feldwespengiftallergie behandelt. 104 Patienten sind während der SIT (mit einem „Polistes dominulus“- Extrakt) noch einmal von einer Feldwespe gestochen worden. 93 Patienten tolerierten diesen Feldstich ohne Anaphylaxie. Nur ein Patient mit Mastozytose hatte erneut lebensbedrohliche Symptome (Grad IV nach der Müller-Klassifikation [106]). Diese und weitere Studien zur Wirksamkeit

und Sicherheit der SIT bei Wespengiftallergikern sind in Tabelle 30 aufgelistet. Ältere Studien, in denen die Therapieform von der heutigen stark abweicht (andere Allergenpräparate, kurze Therapiedauer, niedrige Erhaltungsdosis), sind hier nicht aufgeführt.

Tab. 30: Wirksamkeit der SIT bei Wespengiftallergikern im Studienvergleich

Studie/Publication						Wespengiftallergie	
Autor	Patientenanzahl	Patientenalter	Therapiedauer	Kontrollmethode	Zeitpunkt*	Wirksamkeit	Sicherheit
Müller et al. [77]	57	10 - 64	Ø 5,0 Jahre	Stichprovokation	0	91,2 %	-
Lerch et al. [104]	80	12 - 78	≥ 3 Jahre	Feldstich	1	92,5 %	97,5 %**
Golden et al. [103]	113	≥ 16	≥ 5 Jahre	Feldstich + Stichprovokation	0/1	85,8 %	-
Severino et al. [105]	104	??	Ø 2,5 Jahre	Feldstich	0	89,4 %	99,0 %
Eigene Daten	284	6 - 74	Ø 3,9 Jahre	Feldstich	0/1	93,3 %	99,3 %

* „0“ = während SIT; „1“ = nach Beendigung der SIT

** 2 Patienten mit Anaphylaxiegrad III (nach Ring und Messmer [55])

Im Rahmen der Diskussion über Wirksamkeit und Sicherheit der SIT muss man unbedingt eine Studie von Reisman [22] erwähnen. Er untersuchte den natürlichen Verlauf der Insektengiftallergie, das heißt Reaktionen auf Feldstiche bei unbehandelten Patienten. Von 220 Patienten mit einer anaphylaktischen Stichreaktion entwickelten nur 56 % beim nächsten Insektenstich erneut anaphylaktische Symptome; Erwachsene aber deutlich häufiger (74 %) als Kinder und Jugendliche (40 %).

Zusätzlich sind auch die positiven psychologischen Effekte einer SIT zu berücksichtigen, die sich für den Patienten bei dieser Therapieform ergeben können. Rösch et al. [107] zeigten, dass es durch eine SIT zu einer Reduzierung der Angst vor Bienen-/Wespentichen und damit grundsätzlich zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommt, auch wenn die Patienten von keinem erneuten Feldstich berichteten.

Nachfolgend werden die zwei Fälle mit Wespengiftallergie, die nach Ende der SIT bei einem Feldstich erneut mit lebensbedrohlichen Symptomen reagiert hatten, diskutiert.

Patient # 66 entwickelte die potentiell lebensbedrohliche Feldstichreaktion fünf Jahre nach Ende der SIT. Er wurde bei einem Waldspaziergang von einer Wespe hinter dem Ohr gestochen. Innerhalb von fünf Minuten kam es unter anderem zu unkontrollierter

Stuhl- und Harninkontinenz mit Bewusstlosigkeit. Das Notfallset wurde nicht angewendet, aber sofort der Notarzt gerufen. Nach Notfalltherapie wurde der Patient zwei Tage im Krankenhaus stationär überwacht. Einen ersten Wespenstich drei Jahre nach Ende der SIT tolerierte der Patient damals symptomlos. Beim Indikatorstich 1 ½ Jahre vor SIT-Beginn kam es nach ca. zwei Minuten zur Bewusstlosigkeit. Andere Symptome waren nicht zu eruieren. Der Wespenstich erfolgte dabei in die Halspartie. Weitere Einzelheiten zu diesem Patienten sehen sie in Tabelle 31 aufgelistet. Mögliche Ursachen für die erneute Feldstichreaktion sind die zu kurze SIT-Dauer von nur drei Jahren, und/oder eine Boosterung durch den ersten, symptomlosen Feldstich nach SIT-Ende. Eine erneute Einleitung der Wespengift-SIT lehnte der Patient entschieden ab.

Tab. 31: Eigenschaften von Patient # 66

Wespengiftallergiker mit lebensbedrohlicher Feldstichreaktion nach SIT	
Alter bei SIT-Beginn: 54	Geschlecht: männlich
SIT- Beginn: 03/92	Dauer der SIT: 3 Jahre
Atopie: nein	Asthma: nein
Kumulative Stiche: 6 - 10	Tryptase: 6,69 µg/l
Anaphylaxie beim Indikatorstich: Grad III	Anaphylaxie beim Feldstich: Grad III
Vor SIT:	Nach SIT:
IgE-Klasse (W): 2	IgE-Klasse (W): 2
Pricktest (W): 100 µg/ml	Pricktest (W): 100 µg/ml
Intrakutantest (W): 0,1 µg/ml	Intrakutantest (W): 0,1 µg/ml

Bei **Patient # 199** ereignete sich der potentiell lebensbedrohliche Feldstich sechs Jahre nach Ende einer ebenfalls 3-jährigen SIT. Er wurde bei Arbeiten an einem Erdwespenest von ca. 30 Wespen gleichzeitig gestochen. Es trat eine generalisierte Urtikaria mit anschließender Bewusstlosigkeit auf. An Atemnot oder weitere Symptome konnte er sich nicht erinnern. Das Notfallset wurde nicht angewendet, dafür aber sofort der Notarzt gerufen. Nach Notfalltherapie und ambulanter Überwachung über mehrere Stunden wurde der Patient wieder nach Hause entlassen. Beim Indikatorstich drei Monate vor SIT-Beginn wurde der Patient von zwei Insekten (Art nicht erkannt) zur gleichen Zeit gestochen. Damals entwickelte er „nur“ eine generalisierte Urtikaria, Juckreiz und eine

Schwellung der Lippen (Anaphylaxiegrad I). Weitere Merkmale des Patienten sind der Tabelle 32 zu entnehmen. Entgegen ärztlichem Rat lehnte der Patient eine erneute allergologische Konsultation mit weiterführender Diagnostik/Therapie ab.

Tab. 32: Eigenschaften von Patient # 199

Wespengiftallergiker mit lebensbedrohlicher Feldstichreaktion nach SIT			
Alter bei SIT-Beginn:	30	Geschlecht:	männlich
SIT- Beginn:	11/95	Dauer der SIT:	3 Jahre
Atopie:	nein	Asthma:	nein
Kumulative Stiche:	> 10	Tryptase:	-
Anaphylaxie beim Indikatorstich:	Grad I	Anaphylaxie beim Feldstich:	Grad III
Vor SIT:		Nach SIT:	
IgE-Klasse (W):	4	IgE-Klasse (W):	1
Pricktest (W):	10 µg/ml	Pricktest (W):	negativ
Intrakutantest (W):	0,001 µg/ml	Intrakutantest (W):	0,1 µg/ml

Dieser Fallbericht zeigt auch, dass eine IgE-vermittelte Allergie und der Schutz durch eine SIT kein Alles-oder-nichts-Phänomen ist. Es muss davon ausgegangen werden, dass besondere Umständen, z. B. Stich in die gut vaskularisierte Unterlippe oder größere Giftmengen durch multiple Stiche, durchaus entscheidend für die klinischen Symptome sind. Toxische Reaktionen auf Insektengifte sind erst bei mehr als 50 Stichen möglich, im Vordergrund stehen dann Symptome wie Hämolyse, Rhabdomyolyse, ZNS-Symptome, Nieren- und Leberinsuffizienz [3, 16, 108].

Von manchen Autoren wird die Durchführung einer Stichprovokation als Methode zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Bienen-/Wespengift-SIT gefordert [1, 67]. Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen bei der Stichprovokation könnten anschließend durch eine Erhöhung der Erhaltungsdosis besser geschützt werden [109]. Eine Re-sensibilisierung oder die Wirkung höherer Giftdosen (z. B. bei multiplen Stichen) werden mit einer Stichprovokation aber nicht erfasst. Es ist daher sehr fraglich, ob man die eben diskutierten zwei Patienten aus dem untersuchten Kollektiv (Tab. 31 und 32) mit einer Stichprovokation identifiziert hätte. Auch aufgrund der schwierigen Standardisierung besitzt die Stichprovokation nur eine beschränkte Aussagekraft und ist gleichzeitig

durch die notwendige Intensivüberwachung, wegen potentiell schwerer Nebenwirkungen, sehr aufwendig. Die Ergebnisse belegen, dass eine Bienen-/Wespen-SIT auch ohne Stichprovokation mit ausreichender Sicherheit nach 3 – 5 Jahren beendet werden kann. Eine Stichprovokation ist nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung somit weder notwendig noch sinnvoll.

5.5 Vergleich von Patienten mit erfolgreicher Therapie und Therapieversagern

Trotz lebensbedrohlicher Feldstichreaktion der beiden Wespenallergiker hatten Bienengiftallergiker insgesamt eine etwas geringere Therapieerfolgsrate (89,0 % vs. 93,3 %). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,219$). Auch in anderen Untersuchungen, z. B. von Rösch et al. [107], Przybilla et al. [110] oder Lerch et al. [104] zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Effektivität einer Bienen- und einer Wespen-SIT. In den Tabellen 29 und 30 ist ein Trend zur besseren Wirksamkeit der Wespen-SIT zu erkennen. Wahrscheinlich kann nur aufgrund der niedrigen Fallzahl an Therapieversagern meist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bienen- und Wespenallergikern festgestellt werden (Fehler zweiter Art). Daher wird in aktuellen Übersichtsarbeiten [111, 112] die Bienengiftallergie trotzdem als Risikofaktor für ein Therapieversagen genannt.

Das Geschlecht der Patienten war in den beiden Gruppen „Therapieversager“ und „erfolgreiche Therapie“ relativ ähnlich verteilt. Dies wurde auch in den Studien von Müller et al. [77], Przybilla et al. [110] oder Lerch et al. [104] beschrieben. Es ist daher davon auszugehen, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf den Therapieerfolg hat.

Das Durchschnittsalter der 27 Therapieversager lag bei 38,8 Jahren (SD 12,5), das der Patienten mit erfolgreicher Therapie bei 37,8 Jahren (SD 15,2). Ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Therapieversagern und den Patienten mit erfolgreicher Therapie bestand somit nicht. In mehreren Studien ist das Lebensalter als genereller Risikofaktor für schwerere Stichreaktionen gefunden worden [50, 52, 99, 113]. Diese Untersuchungen beziehen sich allerdings nur auf Insektenstiche vor einer SIT. Dort waren ältere Patienten (≥ 60 Jahre) häufiger von lebensbedrohlichen Stichreaktionen (Anaphylaxiegrad III, IV) betroffen als Jüngere. Auch Przybilla et al. [110] und Lerch et al. [104] fanden, dass das Lebensalter keinen Einfluss auf die Wirksamkeit einer SIT hat.

Der Anaphylaxiegrad des Indikatorstiches hatte dagegen einen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit einer SIT ($p = 0,014$). Ein hoher Anaphylaxiegrad wirkte sich ne-

gativ auf den Therapieerfolg aus. Diese Fragestellung untersuchten auch Eich-Wanger et al. [90] und zeigten, dass es zwischen der Schwere der Stichreaktion beim Indikatorstich und dem Auftreten einer erneuten anaphylaktischen Stichreaktionen bei einem Feldstich (bzw. Stichprovokation) während der SIT keinen Zusammenhang gab. In dieser Studie wurde die Einteilung der Schweregrade nicht nach Ring und Messmer [55], sondern nach Müller [106] vorgenommen. Somit sind diese unterschiedlichen Ergebnisse möglicherweise nicht miteinander vergleichbar. In einer ähnlichen Untersuchung von Przybilla et al. [110] wurde die Einteilung der Schweregrade – wie in dieser Studie – nach Ring und Messmer vorgenommen. Dort zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Indikatorstichs und dem Therapieerfolg. Die Autoren beschrieben es als „...positive Korrelation zwischen dem anamnestisch angegebenen Schweregrad der Überempfindlichkeitsreaktion... und der Auslösung weiterhin systemischer Reaktionen bei der Stichprovokationstestung...“.

Zwei Aspekte sollten zu der Assoziation „höherer Anaphylaxiegrad gleich höheres Therapieversager-Risiko“ erwähnt werden. Erstens spricht diese Beobachtung erneut dafür, dass eine SIT nicht einem Alles-oder-nichts-Gesetz unterliegt, sondern insgesamt „nur“ einen relativen Schutz bietet. Zweitens ist zu bedenken, dass erhöhte Serumtryptasewerte (mit oder ohne klinisch manifeste Mastozytose) diesen Zusammenhang erklären könnten. Erhöhte Serumtryptasewerte gelten einerseits als Risikofaktor für schwere, anaphylaktische Stichreaktionen und sind gleichzeitig auch eine mögliche Ursache für ein Therapieversagen [48, 114, 115]. Diese Erkenntnis ist relativ neu und erst seit etwa sieben Jahren werden bei Patienten mit Bienen-/Wespenallergie regelmäßig die Serumtryptasewerte bestimmt. Aus den ermittelten Daten kann daher zu diesem Zusammenhang keine Aussage abgeleitet werden.

Atopiker waren in der Gruppe der Therapieversager mit 41,7 % und bei den Patienten mit erfolgreicher Therapie mit 24,2 % vertreten. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,058$). In verschiedenen Studien [96, 99, 116, 117] zeigte sich ein Einfluss der Atopie auf die Schwere der allergischen Reaktion beim Indikatorstich. Atopiker hatten häufigere und stärkere respiratorische Symptome als Nicht-Atopiker. Im Ganzen waren Atopiker aber nicht öfter von einer Insektengiftallergie betroffen als die Allgemeinbevölkerung (siehe auch Diskussion 5.3 „Vergleich von Bienen- und Wespenallergikern“). Aufgrund der relativ geringen Fallzahl (Therapiever-

sager waren nur 27 Patienten) kann ein Einfluss der Atopie auf die Wirksamkeit der SIT nicht sicher ausgeschlossen werden.

Patienten mit allergischem oder nicht-allergischem Asthma waren in beiden Gruppen mit knapp 10 % vertreten. Asthma wird hin und wieder als Risikofaktor für schwere Stichreaktionen angegeben [96, 116, 118]. Als Einflussgröße auf den Therapieerfolg spielt diese Erkrankung aber keine Rolle.

Bei den spezifischen IgE-Klassen und den Schwellenwertkonzentrationen im Hauttest sah man keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Dies betraf die Testergebnisse vor SIT-Beginn, die Ergebnisse am Ende der SIT, sowie deren zeitliche Veränderung. Fünf Therapieversager hatten beim Feldstich anaphylaktische Symptome, obwohl bei ihnen die spezifischen IgE-Antikörper am Ende der SIT gar nicht mehr nachweisbar waren (siehe Diagr. 34, „Spezifische IgE-Bestimmung am Ende der SIT“). Vergleichbare Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen, z. B. Müller et al. [119], die an 67 Bienengiftallergikern die spezifischen IgE-Werte vor SIT und kurz vor der Stichprovokation (während laufender SIT) ermittelten. 15 Patienten entwickelten bei der Stichprovokation erneut anaphylaktische Symptome. Anhand der IgE-Klassen konnten diese Therapieversager aber nicht identifiziert werden. Auch Eich-Wanger et al. [90] zeigten in einer Untersuchung an 85 Bienengiftallergikern, dass die spezifischen IgE-Klassen vor SIT nicht mit dem Therapieerfolg korrelierten. Hauttestergebnisse und die spezifischen IgE-Werte können daher nicht als Erfolgsmarker einer SIT verwendet werden [120]. Der Therapieerfolg lässt sich weder durch IgE-Werte noch durch Hauttest-Schwellenwertkonzentrationen voraussagen.

Es zeigte sich weiterhin, dass der zeitliche Abstand zwischen Indikatorstich und SIT-Beginn keinen Einfluss auf den Therapieerfolg hatte. Daraus lässt sich schließen, dass auch Patienten mit länger zurückliegenden anaphylaktischen Stichreaktionen in gleichem Maße von einer SIT profitieren, wie Patienten, bei denen die SIT zeitnah durchgeführt wurde. Vergleichbare Daten, die sich mit dem Abstand des Indikatorstiches zum SIT-Beginn und dem Therapieerfolg beschäftigten, wurden in der Literatur nicht gefunden.

Die Dauer der SIT, das heißt mindestens drei Jahre oder länger, hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg. In dem untersuchten Kollektiv hatten Patienten mit Risikofaktoren erst seit 1995 grundsätzlich eine fünf Jahre dauernde SIT

erfahren. Vorzeitige Therapieabbrüche nach drei oder vier Jahren kamen auch danach leider öfters vor. Häufigere Gründe waren unter anderem mangelnde Patientencompliance oder Therapiebeendigung durch einen Arzt nach einem vertragenen Feldstich.

In einer vergleichbaren Studie von Lerch et al. [104] wurden 200 Patienten mit stattgehabten Feldstichen nach SIT-Ende untersucht. Anaphylaktische Symptome erlitten 25 von ihnen. Patienten mit einer Therapiedauer von mehr als 50 Monaten hatten dabei signifikant weniger anaphylaktische Reaktionen als Patienten mit einer SIT-Dauer von „nur“ 36 - 50 Monaten. Die heutigen Empfehlungen zur Therapiedauer orientieren sich an den Risikofaktoren. Sie reichen von drei und fünf Jahren bis zu einer lebenslangen Durchführung [2, 111]. Eine evidenzbasierte Empfehlung zur Therapiedauer drei oder fünf Jahre gibt es bisher nicht.

In einem Positionspapier der “European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)” zur Behandlung einer Hymenopterenengiftallergie wurden mögliche Risikofaktoren für ein Therapieversagen diskutiert [73]. Die abschließende Tabelle 33 zeigt eine Zusammenfassung unserer Ergebnisse und vergleicht diese mit denen der EAACI.

Tab. 33: Vergleich unserer Daten mit einer Publikation der EAACI 2005

Variablen	EAACI 2005*	Eigenen Daten	
	Risikofaktor	Trend	Signifikanter Unterschied
Diagnose	Bienengiftallergie	Bienengiftallergie	nein
Geschlecht	nein	nein	nein
Alter	Erwachsene (vs. Kinder)	nein	nein
Indikatorstich	Schwere Anaphylaxie	Schwere Anaphylaxie	ja (p = 0,014)
Atopie	nein	Atopie positiv	nein (p = 0,058)
Asthma	-	nein	nein
Mastozytose	ja	._**	._**
Kumulative Stichereignisse vor SIT	-	nein	nein
Schwellenwertkonzentration im Intrakutantest (vor oder am Ende der SIT)	hohe Schwellenwertkonzentrationen bei SIT-Ende	nein	nein
Spezifischer IgE-Wert (vor oder am Ende der SIT)	nein	nein	nein
Erhöhte Serumtryp-tasewerte	ja	._**	._**
Latenzzeit	-	nein	nein
SIT-Dauer	3 Jahre (vs. 5 Jahre)	nein	nein

* Positionspapier von Bonifazi et al. [73]

** Mastozytose und erhöhte Serumtryp-tasewerte konnten aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie nicht sicher bewertet werden

6 Zusammenfassung

Die Bienen-/Wespengiftallergie ist auf der einen Seite eine potentiell lebensbedrohliche IgE-vermittelte Allergierkrankheit, in Deutschland neben den Nahrungsmittelallergien die häufigste Ursache für eine tödlich verlaufende Anaphylaxie. Auf der anderen Seite steht mit der Bienen-/Wespengift-spezifischen Immuntherapie (SIT) gerade für diese Allergie seit Jahrzehnten eine hochwirksame kausale Therapie zur Verfügung. Placebo-kontrollierte Studien mit unbehandelten Patienten sind daher aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Neue Erkenntnisse zur Sicherheit dieser Therapieform können nur aus der Verlaufsbeobachtung standardisiert behandelter Patientenkollektive gewonnen werden.

Der besondere Wert der hier analysierten großen Patientenserie liegt vor allem darin, dass alle Patienten in einer Allergieambulanz (der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie) betreut wurden. Im gesamten Behandlungszeitraum aller 679 Patienten wurde die Diagnostik und Therapie der Bienen-/Wespengiftallergie hoch standardisiert durchgeführt und nicht verändert. Die dadurch gleichbleibende Betreuung garantierten Qualität, Umfang und Homogenität der Dokumentation und damit die Vergleichbarkeit der retrospektiv erfassten Daten über den gesamten Zeitraum 1988 bis 2008. Für die besonders wichtige Verlaufsbeobachtung nach Ende der spezifischen Immuntherapie (SIT) wurden zusätzlich 616 der 679 Patienten aus Unterfranken und Umgebung direkt telefonisch befragt.

Die bekannten charakteristischen Merkmale von Patienten mit Bienen-/Wespengiftallergie zeigten sich auch in dem untersuchten Kollektiv. Imkertätigkeit ist die wahrscheinlichste Erklärung warum Bienengiftallergiker jünger und häufiger männlich sind. Die prognostisch bedeutsamen Schweregrade der allergischen Indikatorstichreaktion (das Stichereignis mit der schwersten anaphylaktischen Reaktion vor SIT) unterscheiden sich zwischen Bienen- und Wespengiftallergikern dagegen nicht. In den diagnostischen Untersuchungen vor und auch am Ende der SIT waren die Schwellenwertkonzentrationen des Intrakutan- und Pricktests bei Bienengiftallergikern im Vergleich zu den Wespengiftallergikern signifikant niedriger, die spezifischen IgE-Serumspiegel höher.

Die Wirksamkeit der SIT mit Bienengift betrug 89,0 %. Nur 11,0 % der Patienten (8 von 73 Patienten mit erneutem Bienenstich) hatten nach Beginn der SIT erneut eine

anaphylaktische Stichreaktion mit Schweregrad I oder II. Vor höhergradigen Stichreaktionen (Schweregrad III oder IV) waren nach Beginn der SIT somit 100,0 % der Bienen- und Wespenallergiker geschützt. Bei Wespenallergikern fanden wir eine Wirksamkeit von 93,3 %. Nur 6,7 % (19 von 284 Patienten mit erneutem Wespenstich) der Patienten mit Feldstich nach Beginn der SIT reagierten erneut mit anaphylaktischen Symptomen; davon aber zwei mit Grad III-Anaphylaxie. Somit waren auch 99,3 % der Wespenallergiker nach Beginn der SIT vor höhergradigen anaphylaktischen Stichreaktionen geschützt. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit des durchgeführten Therapieplans in der Erhaltungsphase mit einer Dosis von 100 µg Bienen- oder Wespenallergen pro subkutaner Injektion (in die dorsolaterale Oberarmhaut) und einem Injektionsabstand von bis zu sechs Wochen.

Die Bestimmung des Bienen-/Wespenallergen-spezifischen IgE im Serum und die Hauttests dienen nur der Diagnostik und sind für den Therapieverlauf oder die Therapiekontrolle nicht verwertbar. Daher kann weder ein einzelner dieser Parameter noch eine Kombination zur Therapiekontrolle verwendet werden. Es können weiterhin nur bestimmte Befunde, wie hochgradige Anaphylaxie beim Indikatorstich, oder Komorbiditäten, wie die Mastozytose, als allgemeine Risikofaktoren für ein Versagen der SIT angegeben werden.

Die SIT mit 100 µg Bienen- oder Wespenallergen wurde nach mindestens drei Jahren Dauer (abhängig von der Reaktion beim Indikatorstich und weiteren Risikofaktoren) ohne Stichprovokation beendet. Die ermittelten Daten bestätigen einerseits erneut die Wirksamkeit einer solchen SIT sowohl für Bienen- als auch für Wespenallergiker. Andererseits konnte gezeigt werden, dass sich bei erneuten Feldstichreaktionen nach Beginn und Ende der SIT meist nur geringgradige Reaktionen mit Schweregrad I – II und nur sehr selten höhergradige anaphylaktische Reaktionen (\geq Grad III) entwickelten. Die SIT kann somit auch ohne Stichprovokation nach drei bis fünf Jahren sicher beendet werden.

7 Literatur- und Abbildungsverzeichnis

7.1 Literatur- und Quellenangaben:

1. Bilo, B.M., et al., *Diagnosis of Hymenoptera venom allergy*. Allergy, 2005. **60**(11): p. 1339-49.
2. Przybilla, B., et al., *Insektengiftallergie: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI)*. Allergo J, 2004. **3**: p. 186 - 190.
3. Daher Ede, F., et al., *Acute renal failure after massive honeybee stings*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2003. **45**(1): p. 45-50.
4. Creange, A., et al., *Peripheral neuropathies after arthropod stings not due to Lyme disease: a report of five cases and review of the literature*. Neurology, 1993. **43**(8): p. 1483-8.
5. Boz, C., S. Velioglu, and M. Ozmenoglu, *Acute disseminated encephalomyelitis after bee sting*. Neurol Sci, 2003. **23**(6): p. 313-5.
6. Freeman, T.M., *Clinical practice. Hypersensitivity to hymenoptera stings*. N Engl J Med, 2004. **351**(19): p. 1978-84.
7. Fischer, P. and R. Külzer, *Zur Prävalenz der Insektengift-Allergie in Deutschland*. Allergo J, 1993. **2**: p. 53-56.
8. Charpin, D., et al., *Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population*. J Allergy Clin Immunol, 1992. **90**(3 Pt 1): p. 331-4.
9. Björnsson, E., et al., *Venom allergy in adult Swedes: a population study*. Allergy, 1995. **50**(10): p. 800-5.
10. Strupler, W., et al., *Prävalenz der Hymenopterengiftallergien in der Schweiz: eine epidemiologische und serologische Studie der SAPALDIA -Stichprobe*. Allergo J, 1997. **6 (Suppl. 1)**: p. S7-11.
11. Demain, J.G., A.A. Minaei, and J.M. Tracy, *Anaphylaxis and insect allergy*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2010. **10**(4): p. 318-22.
12. Green, A.W., R.E. Reisman, and C.E. Arbesman, *Clinical and immunologic studies of patients with large local reactions following insect stings*. J Allergy Clin Immunol, 1980. **66**(3): p. 186-9.

13. Golden, D.B., et al., *Epidemiology of insect venom sensitivity*. JAMA, 1989. **262**(2): p. 240-4.
14. Grigoreas, C., et al., *Insect-venom allergy in Greek adults*. Allergy, 1997. **52**(1): p. 51-7.
15. Altmeyer, P. and V. Paech, *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*. 2., vollst. neu bearb. Aufl. ed. 2009, Berlin: Springer Berlin. 1900 S. in 2 Bd.
16. Trautmann, A., *Allergiediagnose, Allergietherapie*. 2006, Stuttgart: Thieme. XIV, 358 S.
17. Pucci, S., et al., *Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy*. Allergy, 1994. **49**(10): p. 894-6.
18. Plum, J., *Basic concepts in immunology*. Acta Otorhinolaryngol Belg, 1978. **32**(1): p. 9-16.
19. Metzger, H., *The receptor with high affinity for IgE*. Immunol Rev, 1992. **125**: p. 37-48.
20. Bühling, K.J., J. Lepenies, and K. Witt, *Intensivkurs allgemeine und spezielle Pathologie*. 4., aktualisierte Aufl. ed. Klinik. 2008, München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer. XII, 546 S.
21. Dvorak, A.M., *A role for vesicles in human basophil secretion*. Cell Tissue Res, 1998. **293**(1): p. 1-22.
22. Reisman, R.E., *Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions*. J Allergy Clin Immunol, 1992. **90**(3 Pt 1): p. 335-9.
23. Valentine, M.D., et al., *The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings*. N Engl J Med, 1990. **323**(23): p. 1601-3.
24. Schubert, K.C., et al., *Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children*. J Pediatr, 1983. **102**(3): p. 361-5.
25. Gell, P.G.H. and R.R.A. Coombs, *Clinical aspects of immunology*. 1963, Oxford [u.a.]: Blackwell Scient. Publ. XXVI, 883 S.
26. Mauriello, P.M., et al., *Natural history of large local reactions from stinging insects*. J Allergy Clin Immunol, 1984. **74**(4 Pt 1): p. 494-8.

27. Müller, U.R., *Insect sting allergy : clinical picture, diagnosis and treatment*. 1990, Stuttgart [u.a.]: Fischer. XI, 183 S.
28. Hoffman, D.R., *Biting insect allergens*. Clin Allergy Immunol, 2008. **21**: p. 251-60.
29. Mauss, V., *Diversität, Vorkommen, Sammel- und Abwehrverhalten von potentiell Insektengift-Allergie auslösenden Bienen und Faltenwespen in Deutschland*. Allergo J, 2003. **S1**: p. 7-15.
30. Mauss, V., *Bionomie und Abwehrverhalten der in Deutschland vorkommenden allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen*. Hautarzt, 2008: p. 1-9.
31. Rüeff, F., et al., *DGAI-Positionspapier – Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie*. Allergo J, 2000. **8**: p. S.458-72.
32. Solley, G.O., C. Vanderwoude, and G.K. Knight, *Anaphylaxis due to Red Imported Fire Ant sting*. Med J Aust, 2002. **176**(11): p. 521-3.
33. Bellmann, H., *Bienen, Wespen, Ameisen: Hautflügler Mitteleuropas*. 1995, Stuttgart: Franckh-Kosmos. 336 S.
34. Schmid-Egger, D.C. *Hymenoptera Information System*. 2006-2008; Available from: www.hymis.info.
35. Ludolph-Hauser, D., et al., *Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings*. Lancet, 2001. **357**(9253): p. 361-2.
36. Kosmeier, D., E. Billig, and T. Rickinger. *Hornissen, die Hornisse (Vespa crabro)*. 2010; Available from: <http://www.vespa-crabro.de/>.
37. Hoffman, D.R. and R.S. Jacobson, *Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting?* Ann Allergy, 1984. **52**(4): p. 276-8.
38. Przybilla, B. and F. Rueff, *Hymenoptera venom allergy*. J Dtsch Dermatol Ges, 2010. **8**(2): p. 114-27; quiz 128-30.
39. Egner, W., et al., *The frequency and clinical significance of specific IgE to both wasp (Vespula) and honey-bee (Apis) venoms in the same patient*. Clin Exp Allergy, 1998. **28**(1): p. 26-34.
40. Müller, U.R., et al., *Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and Vespula venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5*. Allergy, 2009. **64**(4): p. 543-8.

41. Jappe, U., et al., *In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition*. Allergy, 2006. **61**(10): p. 1220-9.
42. Hamilton, R.G., *Diagnostic methods for insect sting allergy*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2004. **4**(4): p. 297-306.
43. Hemmer, W., *Kreuzreaktivität auf Bienen- und Wespengift*. Hautarzt, 2008. **59**(3): p. 194-9.
44. Müller, U.R., *Bee venom allergy in beekeepers and their family members*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2005. **5**(4): p. 343-7.
45. Bousquet, J., et al., *Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization*. J Allergy Clin Immunol, 1984. **73**(3): p. 332-40.
46. Perez-Pimiento, A., et al., *Work-related anaphylaxis to wasp sting*. Occup Med (Lond), 2007. **57**(8): p. 602-4.
47. Heine, R.G. and T. Freeman, *Elevated baseline mast cell tryptase: a marker of severe insect venom anaphylaxis*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2010. **10**(4): p. 309-11.
48. Haeberli, G., et al., *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): p. 1216-20.
49. Przybilla, B., *Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie*. Allergo J, 2004. **7**: p. 440-21.
50. Ruëff, F., 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. **124**(5): p. 1047-54.
51. Müller, U., *Hymenopterengiftanaphylaxie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen*. Hautarzt, 2008: p. 1-5.
52. Lantner, R. and R.E. Reisman, *Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect-sting anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 1989. **84**(6 Pt 1): p. 900-6.

-
53. Stumpf, J.L., N. Shehab, and A.C. Patel, *Safety of Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies*. *Ann Pharmacother*, 2006. **40**(4): p. 699-703.
 54. Golden, D.B., *Insect sting anaphylaxis*. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2007. **27**(2): p. 261-72, vii.
 55. Ring, J. and K. Messmer, *Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes*. *Lancet*, 1977. **1**(8009): p. 466-9.
 56. Sperr, W.R., et al., *Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002. **128**(2): p. 136-41.
 57. Bernstein, I.L., et al., *Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter*. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2008. **100**(3 Suppl 3): p. S1-148.
 58. Reisman, R.E., J. Wypych, and C.E. Arbesman, *Stinging insect allergy: detection and clinical significance of venom IgE antibodies*. *J Allergy Clin Immunol*, 1975. **56**(6): p. 443-9.
 59. Jeep, S., et al., *Comparison of the Phadebas RAST with the Pharmacia CAP system for insect venom*. *Allergy*, 1992. **47**(3): p. 212-7.
 60. Biedermann, T., et al., *Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels*. *Br J Dermatol*, 1999. **141**(6): p. 1110-2.
 61. Hamilton, R.G., *Diagnosis and treatment of allergy to hymenoptera venoms*. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2010. **10**(4): p. 323-9.
 62. Zollner, T.M., et al., *The Western blot is a highly sensitive and efficient technique in diagnosing allergy to wasp venom*. *Clin Exp Allergy*, 2001. **31**(11): p. 1754-61.
 63. Radermecker, M.F., et al., *Basophil releasability in patients with hymenoptera venom allergy*. *Int Arch Allergy Immunol*, 1993. **101**(3): p. 283-7.
 64. Maly, F.E., et al., *Mononuclear blood cell sulfidoleukotriene generation in the presence of interleukin-3 and whole blood histamine release in honey bee and yellow jacket venom allergy*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1997. **7**(4): p. 217-24.

-
65. Sainte-Laudy, J., et al., *Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release.* Clin Exp Allergy, 2000. **30**(8): p. 1166-71.
66. Bilo, M.B., et al., *The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy: pros and cons.* Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2003. **35**(10): p. 377-81.
67. Ruëff, F., et al., *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): p. 216-25.
68. van Halteren, H.K., et al., *Hymenoptera sting challenge of 348 patients: relation to subsequent field stings.* J Allergy Clin Immunol, 1996. **97**(5): p. 1058-63.
69. Golden, D.B., *Epidemiology of allergy to insect venoms and stings.* Allergy Proc, 1989. **10**(2): p. 103-7.
70. Müller, U.R., *New developments in the diagnosis and treatment of hymenoptera venom allergy.* Int Arch Allergy Immunol, 2001. **124**(4): p. 447-53.
71. Golden, D.B., et al., *Insect sting allergy with negative venom skin test responses.* J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(5): p. 897-901.
72. Reimers, A. and U. Müller, *Labordiagnostik bei der Insektengiftallergie.* J Lab Med, 2002. **26**: p. 115-9.
73. Bonifazi, F., et al., *Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice.* Allergy, 2005. **60**(12): p. 1459-70.
74. Reimers, A. and U. Müller, *Bienen- und Wespengiftallergie.* Schweiz Med Forum, 2004. **4**: p. 661-665.
75. Ring, J., et al., *Anaphylaxis: acute treatment and management.* Chem Immunol Allergy, 2010. **95**: p. 201-10.
76. Ring, J., et al., *AWMF Leitlinie: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen.* Allergo J, 2007. **16**: p. 420-34.
77. Müller, U., A. Helbling, and E. Berchtold, *Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety.* J Allergy Clin Immunol, 1992. **89**(2): p. 529-35.

-
78. Kleine-Tebbe, J., et al., *Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der DGAKI*. Allergo J, 2009. **18**: p. 508-37.
79. Birnbaum, J., D. Charpin, and D. Vervloet, *Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols*. Clin Exp Allergy, 1993. **23**(3): p. 226-30.
80. Pschyrembel, W., *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Vol. 261. 2007: Walter de Gruyter.
81. Valent, P., et al., *Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal*. Leuk Res, 2001. **25**(7): p. 603-25.
82. Bortz, J., *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 6., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. 2005, Heidelberg: Springer. XV, 882 S.
83. Welch, B.L., *The Generalization of Student's Problem When Several Different Population Variances Are Involved*. Biometrika, 1947. **34**: p. 28–35.
84. Mann, H.B. and D.R. Whitney, *On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other*. Ann. Math. Statist., 1947. **18**: p. 50-60.
85. Bortz, J., G.A. Lienert, and K. Boehnke, *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. 3 ed. 2008, Berlin [u.a.]: Springer. XXII, 929 S.
86. Chen, W., et al., *Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions*. Allergy, 2008. **63**(11): p. 1418-27.
87. Mingomataj, E., et al., *Hymenoptera sting anaphylactic reactions in the Mediterranean population of Albania*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2003. **13**(4): p. 272-7.
88. Marques, L., et al., *Epidemiologic observations on Hymenoptera allergy in Spain: the Alergologica-2005 study*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009. **19 Suppl 2**: p. 51-5.
89. Brown, S.G., *Clinical features and severity grading of anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(2): p. 371-6.
90. Eich-Wanger, C. and U.R. Müller, *Bee sting allergy in beekeepers*. Clin Exp Allergy, 1998. **28**(10): p. 1292-8.

91. Light, W.C., et al., *Clinical and immunological studies of beekeepers*. Clin Allergy, 1975. **5**(4): p. 389-95.
92. Perez Pimiento, A.J., et al., *Systemic reactions to wasp sting: is the clinical pattern related to age, sex and atopy?* Allergol Immunopathol (Madr), 2007. **35**(1): p. 10-4.
93. Münstedt, K., D. Wrobel, and M. Kalder, *Efficacy of venom immunotherapy in beekeepers*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2010. **20**(1): p. 58-62.
94. Rzany, B., et al., *Clinical characteristics of patients with repeated systemic reactions during specific immunotherapy with hymenoptera venoms. A retrospective study*. Allergy, 1991. **46**(4): p. 251-4.
95. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale Versorgungsleitlinie Asthma*. 2009; 2. Auflage:[Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>].
96. Settipane, G.A., D.E. Klein, and G.K. Boyd, *Relationship of atopy and anaphylactic sensitization: a bee sting allergy model*. Clin Allergy, 1978. **8**(3): p. 259-65.
97. Kind, L.S., C. Ramaika, and E. Allaway, *Antigenic, adjuvant and permeability enhancing properties of melittin in mice*. Allergy, 1981. **36**(3): p. 155-60.
98. Heinig, J.H., T. Engel, and E.R. Weeke, *Allergy to venom from bee or wasp: the relation between clinical and immunological reactions to insect stings*. Clin Allergy, 1988. **18**(1): p. 71-8.
99. Blum, S., et al., *Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings*. Allergy, 2010.
100. Lockey, R.F., et al., *The Hymenoptera venom study. II: Skin test results and safety of venom skin testing*. J Allergy Clin Immunol, 1989. **84**(6 Pt 1): p. 967-74.
101. Kampelmacher, M.J. and J.C. van der Zwan, *Provocation test with a living insect as a diagnostic tool in systemic reactions to bee and wasp venom: a prospective study with emphasis on the clinical aspects*. Clin Allergy, 1987. **17**(4): p. 317-27.

102. Blaauw, P.J. and L.O. Smithuis, *The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting*. J Allergy Clin Immunol, 1985. **75**(5): p. 556-62.
103. Golden, D.B., A. Kagey-Sobotka, and L.M. Lichtenstein, *Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(2 Pt 1): p. 385-90.
104. Lerch, E. and U.R. Muller, *Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **101**(5): p. 606-12.
105. Severino, M., et al., *Safety and efficacy of immunotherapy with *Polistes dominulus* venom: results from a large Italian database*. Allergy, 2009. **64**(8): p. 1229-30.
106. Mueller, H.L., *Diagnosis and treatment of insect sensitivity*. J Asthma Res, 1966. **3**(4): p. 331-3.
107. Rösch, A., et al., *Outcome survey of insect venom allergic patients with venom immunotherapy in a rural population*. J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6**(4): p. 292-7.
108. Vachvanichsanong, P., P. Dissaneewate, and W. Mitarnun, *Non-fatal acute renal failure due to wasp stings in children*. Pediatr Nephrol, 1997. **11**(6): p. 734-6.
109. Rueff, F., A. Wenderoth, and B. Przybilla, *Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(6): p. 1027-32.
110. Przybilla, B., et al., [*Rush hyposensitization with Hymenoptera venoms. Tolerance and results of therapy*]. Dtsch Med Wochenschr, 1987. **112**(11): p. 416-24.
111. Finegold, I., *Issues in stinging insect allergy immunotherapy: a review*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2008. **8**(4): p. 343-7.
112. Golden, D.B., *Long-term outcome after venom immunotherapy*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2010. **10**(4): p. 337-41.

113. Lockey, R.F., et al., *The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data*. J Allergy Clin Immunol, 1988. **82**(3 Pt 1): p. 370-81.
114. Niedoszytko, M., et al., *Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy*. Allergy, 2009. **64**(9): p. 1237-45.
115. Oude Elberink, J.N., et al., *Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis*. J Allergy Clin Immunol, 1997. **99**(1 Pt 1): p. 153-4.
116. Celikel, S., et al., *Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions*. Allergol Immunopathol (Madr), 2006. **34**(5): p. 180-4.
117. Huber, P., et al., *Atopy and generalized allergic reactions to hymenoptera stings*. Monogr Allergy, 1983. **18**: p. 147-9.
118. Pfaar, O., et al., *[Diagnosis and treatment of insect venom allergy. An important allergic issue for the ear, nose and throat specialist]*. HNO, 2005. **53**(12): p. 1099-115.
119. Müller, U., A. Helbling, and M. Bischof, *Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom*. Allergy, 1989. **44**(6): p. 412-8.
120. *Allergen immunotherapy: a practice parameter second update*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(3 Suppl): p. S25-85.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Grafiken:

Abb. 1: Pathogenese der IgE-vermittelten Bienen-/Wespenallergie	3
Abb. 2: 4-Stufendiagnostik der Bienen-/Wespenallergie	7

Tabellen:

Tab. 1: Taxonomie.....	4
Tab. 2: Aspekte und Merkmale	5
Tab. 3: Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen.....	8
Tab. 4: Notfallset	11
Tab. 5: Notfallmaßnahmen bei Anaphylaxie je nach Schweregrad	12
Tab. 6: Datengruppen und Variablen	16
Tab. 7: „Latenzzeit“.....	16
Tab. 8: „Stichereignisse“	18
Tab. 9: Schwellenwertkonzentrationen	18
Tab. 10: Einteilung der spezifischen IgE-Werte	19
Tab. 11: „Diagnose“	19
Tab. 12: „Feldstich“.....	21
Tab. 13: Statistische Berechnungen.....	23
Tab. 14: Kreuztabelle	28
Tab. 15: Erwartete Werte.....	29
Tab. 16 Vierfeldertabelle	31
Tab. 17: „Stichreaktion (1)“	41
Tab. 18: Asthma und Atopie.....	41
Tab. 19: Latenzzeit und SIT-Dauer	52
Tab. 20: Zeitpunkt und Maßnahmen beim Feldstich (B)	54
Tab. 21: Zeitpunkt und Maßnahmen beim Feldstich (W)	56
Tab. 22: Latenzzeit und SIT-Dauer	67
Tab. 23: Häufigkeit der Diagnose	70
Tab. 24: Bienenvölker in europäischen Ländern.....	70
Tab. 25: Geschlechterverhältnis im Studienvergleich.....	73
Tab. 26: Altersdurchschnitt im Studienvergleich	74

Tab. 27: Unterschiede der Anaphylaxiegrade im Studienvergleich	75
Tab. 28: Anzahl der Atopiker im Studienvergleich.....	76
Tab. 29: Wirksamkeit der SIT bei Bienengiftallergikern im Studienvergleich.....	78
Tab. 30: Wirksamkeit der SIT bei Wespengiftallergiker im Studienvergleich.....	79
Tab. 31: Eigenschaften von Patient # 66	80
Tab. 32: Eigenschaften von Patient # 199	81
Tab. 33: Vergleich unserer Daten mit einer Publikation der EAACI 2005.....	86

Diagramme:

Diagr. 1: Todesfälle durch Bienen-/Wespenstiche	2
Diagr. 2: Datenerfassung	34
Diagr. 3: Diagnose	35
Diagr. 4: Stichreaktion beim Indikatorstich	35
Diagr. 5: Latenzzeit	36
Diagr. 6: Beendete SIT	36
Diagr. 7: Patienten mit Feldstichen	37
Diagr. 8: Geschlechterverteilung	38
Diagr. 9: Altersverteilung	40
Diagr. 10: Kumulative Insektenstiche vor SIT-Beginn.....	42
Diagr. 11: Pricktestung vor SIT.....	44
Diagr. 12: Pricktestung am Ende der SIT.....	45
Diagr. 13: Intrakutantestung vor SIT-Beginn.....	47
Diagr. 14: Intrakutantestung am Ende der SIT.....	48
Diagr. 15: Spezifische IgE-Bestimmung vor SIT.....	50
Diagr. 16: Spezifische IgE-Bestimmung am Ende der SIT.....	51
Diagr. 17: Feldstichzeitpunkt (B).....	53
Diagr. 18: Stichreaktion bei Feldstich (B).....	53
Diagr. 19: Feldstichzeitpunkt (W).....	55
Diagr. 20: Stichreaktion bei Feldstich (W).....	55
Diagr. 21: Diagnose	57
Diagr. 22: Geschlechterverteilung	57
Diagr. 23: Altersverteilung	58
Diagr. 24: Stichreaktion beim Indikatorstich	60

Diagr. 25: Atopie	60
Diagr. 26: Kumulative Stichanzahl vor SIT	61
Diagr. 27: Pricktestung vor SIT.....	62
Diagr. 28: Pricktestung am Ende der SIT.....	62
Diagr. 29: Veränderung der Schwellenwertkonzentration (Pricktest)	63
Diagr. 30: Intrakutantestung vor SIT.....	64
Diagr. 31: Intrakutantestung am Ende der SIT.....	64
Diagr. 32: Veränderung der Schwellenwertkonzentration (Intrakutantest)	65
Diagr. 33: Spezifische IgE-Bestimmung vor SIT.....	66
Diagr. 34: Spezifische IgE-Bestimmung am Ende der SIT.....	66
Diagr. 35: Veränderung der IgE-Klassen	67
Diagr. 36: SIT-Dauer in Abhängigkeit vom Anaphylaxiegrad	72

8 Anhang

8.1 Fragebogen zur Datenerhebung

Fragebogen zur Therapiekontrolle Ihrer Insektengiftallergie	
Name: Erika Mustermann	Geburtstag: 28.02.1964
1. Wie oft sind Sie seit Beginn der Hyposensibilisierung gegen Ihre Bienen-/Wespengiftallergie noch einmal gestochen worden?	
<input type="checkbox"/> Biene: _____ (Anzahl)	<input type="checkbox"/> Hornisse: _____ (Anzahl)
<input type="checkbox"/> Wespe: _____ (Anzahl)	<input type="checkbox"/> Hummel: _____ (Anzahl)
<input type="checkbox"/> von unbekanntem Insekt: _____ (Anzahl)	
<input type="checkbox"/> seit Beginn der Hyposensibilisierung bin ich nicht mehr gestochen worden	
2. Wann war das ungefähr? (Bei den Zeitangaben bei dieser Frage und den nachfolgenden Fragen 4 – 7 ist die Jahresangabe völlig ausreichend. Wenn Sie das Jahr nicht mehr wissen, dann geben sie bitte einen ungefähren Zeitraum an. Bei mehreren Stichen geben Sie auch bitte mehrere Zeitpunkte an.)	
Biene:	_____
Wespe:	_____
Hornisse:	_____
Hummel:	_____
unbekanntes Insekt:	_____

3. Welche Symptome traten bei den von Ihnen oben aufgeführten Stichen auf?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> keine Reaktion | <input type="checkbox"/> Schwindel |
| <input type="checkbox"/> normale Reaktion (leichte Schwellung, Rötung an der Einstichstelle) | <input type="checkbox"/> Herzrasen |
| <input type="checkbox"/> größere Schwellung um die Einstichstelle | <input type="checkbox"/> Blutdruckabfall |
| <input type="checkbox"/> Schwellung oder Ausschlag am ganzen Körper | <input type="checkbox"/> Übelkeit |
| <input type="checkbox"/> Rötung oder Juckreiz am ganzen Körper | <input type="checkbox"/> Erbrechen |
| <input type="checkbox"/> Schwellung im Gesicht | <input type="checkbox"/> Engegefühl in der Brust |
| <input type="checkbox"/> Hitzewallung | <input type="checkbox"/> Urin-/Stuhlabgang |
| <input type="checkbox"/> Nesselsucht/Quaddeln am ganzen Körper | <input type="checkbox"/> Atemnot |
| | <input type="checkbox"/> Heiserkeit |
| | <input type="checkbox"/> Bewusstlosigkeit |
| | <input type="checkbox"/> Herz-Kreislauf-Stillstand |
| <input type="checkbox"/> Sonstige Reaktion: _____ | |

4. Traten diese Symptome jedesmal, nur bei wenigen oder nur bei einem bestimmten Stich auf? (Bei dieser und den nachfolgenden Fragen ist bei den Zeitangaben das Jahr - wann sie gestochen wurden - völlig ausreichend)

- jedesmal
- bei wenigen Stichen: _____ (Insekt, Zeitangabe(n))
- bei einem Stich: _____ (Insekt, Zeitangabe(n))

5. Haben Sie Ihr Notfallset bei einem der Stiche angewandt?

- noch nie
- Tropfen bzw. Fläschchen (Fenistil und/oder Celestamine) vom Notfallset angewandt bei folgenden Stichen:

_____ (Insekt, Zeitangabe(n))

- Spray (Adrenalin Medihaler / Primatene MIST Inhaler) oder Spritze (Fastjekt / Anapen) vom Notfallset angewandt bei folgenden Stichen:

_____ (Insekt, Zeitangaben(n))

6. Wurde direkt nach dem Insektenstich ein Arzt kontaktiert? niemals Hausarzt oder anderer Arzt (z.B. Vertretung) aufgesucht
bei folgenden Stichen:

(Insekt, Zeitangabe(n)) Notarzt gerufen bei folgenden Stichen:

(Insekt, Zeitangabe(n)) Sonstiges:

*(weitere Angaben, Insekt, Zeitangabe(n))***7. Erfolgt bei ihrem Hausarzt, Vertretung des Hausarztes oder im Krankenhaus eine Überwachung?** niemals weniger als eine Stunde bei folgenden Stichen:

(Insekt, Zeitangabe(n)) ca. 1 Stunde oder länger bei folgenden Stichen:

(Insekt, Zeitangabe(n)) über 1 Nacht oder länger im Krankenhaus gewesen bei folgenden Stichen:

*(Insekt, Zeitangabe(n))***8. Anmerkungen:**

8.2 Statistische Berechnungen

8.2.1 Statistik I

Stichreaktion (1):

- Nullhypothese: Die Anaphylaxiegrade beim Indikatorstich unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker nicht.

Alternativhypothese: Die Anaphylaxiegrade beim Indikatorstich unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienengiftallergie	157	351,11	55123,50
Wespengiftallergie	507	326,74	165656,50
Gesamt	664		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Stichreaktion (1) (Testvariable)
Mann-Whitney-U	36878,500
Z	-1,517
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,129

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Vergleich zwischen der moderaten/schweren Anaphylaxie und der Diagnose:

- Nullhypothese: Zwischen Patienten mit moderaten (Grad I + II) und schweren (Grad III + IV) allergischen Reaktionen (beim Indikatorstich) und den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker gibt es keine Unterschiede.

Alternativhypothese: Zwischen Patienten mit moderaten (Grad I + II) und schweren (Grad III + IV) allergischen Reaktionen (beim Indikatorstich) und den

Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker gibt es signifikante Unterschiede.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Stichreaktion (1) * Diagnose)

			Diagnose		Gesamt
			Bienengiftallergie	Wespengiftallergie	
Stichreaktion (1), gruppiert	Grad I + II	Anzahl	129	395	524
		% von Diagnose	82,2%	77,9%	78,9%
	Grad III + IV	Anzahl	28	112	140
		% von Diagnose	17,8%	22,1%	21,1%
Gesamt		Anzahl	157	507	664
		% von Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,305 ^b	1	,253
Anzahl der gültigen Fälle	664		

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 33,10.

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Atopie:

- Nullhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Atopie sind unabhängig voneinander.
- Alternativhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Atopie stehen miteinander in Verbindung.
- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$

- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Atopic*Diagnose)

			Diagnose		Gesamt
			Bienengift- allergie	Wespengift- allergie	
Atopie	negativ	Anzahl	101	352	453
		% von Diagnose	74,3%	76,2%	75,8%
	positiv	Anzahl	35	110	145
		% von Diagnose	25,7%	23,8%	24,2%
Gesamt		Anzahl	136	462	598
		% von Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,212 ^b	1	,645
Anzahl der gültigen Fälle	598		

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 32,98.

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Asthma:

- Nullhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Asthma sind unabhängig voneinander.

Alternativhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Asthma stehen miteinander in Verbindung.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Asthma * Diagnose)

			Diagnose		Gesamt
			Bienengift- allergie	Wespengift- allergie	
Asthma	Nein	Anzahl	103	368	471
		% von Diagnose	92,8%	91,8%	92,0%
	Ja	Anzahl	8	33	41
		% von Diagnose	7,2%	8,2%	8,0%
Gesamt		Anzahl	111	401	512
		% von Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,123 ^b	1	,725
Anzahl der gültigen Fälle	512		

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,89.

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Latenzzeit:

- Nullhypothese: Die Latenzzeiten unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker nicht.

Alternativhypothese: Die Latenzzeiten unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienengiftallergie	156	342,02	53355,50
Wespengiftallergie	506	328,26	166097,50
Gesamt	662		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Latenzzeit (Testvariable)
Mann-Whitney-U	37826,500
Z	-1,079
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,280

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

SIT-Dauer:

- Nullhypothese: Die Dauer der SIT unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker nicht.

Alternativhypothese: Die Dauer der SIT unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen Bienengiftallergiker und Wespengiftallergiker signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Diagnose (Gruppe)	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bienengiftallergie	157	348,53	54719,50
Wespengiftallergie	504	325,54	164071,50
Gesamt	661		

Anmerkung: Patienten mit lebenslanger SIT konnten bei der Berechnung nicht berücksichtigt werden.

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	SIT-Dauer (Testvariable)
Mann-Whitney-U	36811,500
Z	-1,456
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,145

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt

8.2.2 Statistik 2

Diagnose:

- Nullhypothese: Die beiden Variablen Gruppenzugehörigkeit und Diagnose sind unabhängig voneinander.

Alternativhypothese: Die beiden Variablen Gruppenzugehörigkeit und Geschlecht stehen miteinander in Verbindung.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$

- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Diagnose*Gruppenzugehörigkeit)

			Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			erfolgreiche Therapie	Therapieversager	
Diagnose	Bienengiftallergie	Anzahl	65	8	73
		% von Gruppe	19,7%	29,6%	20,4%
	Wespengiftallergie	Anzahl	265	19	284
		% von Gruppe	80,3%	70,4%	79,6%
Gesamt		Anzahl	330	27	357
		% von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,514 ^b	1	,219
Anzahl der gültigen Fälle	357		

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,52.

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Geschlechterverteilung:

- Nullhypothese: Die beiden Variablen Gruppenzugehörigkeit und Geschlecht sind unabhängig voneinander.

Alternativhypothese: Die beiden Variablen Gruppenzugehörigkeit und Geschlecht stehen miteinander in Verbindung.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Geschlecht *Gruppenzugehörigkeit)

			Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			erfolgreiche Therapie	Therapieversager	
Geschlecht	männlich	Anzahl	181	13	194
		% von Gruppe	54,8%	48,1%	54,3%
	weiblich	Anzahl	149	14	163
		% von Gruppe	45,2%	51,9%	45,7%
Gesamt		Anzahl	330	27	357
		% von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,452 ^b	1	,502
Anzahl der gültigen Fälle	357		

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 12,33.

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Altersverteilung:

- Nullhypothese: Die Altersverteilung unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.
- Alternativhypothese: Die Altersverteilung unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.
- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Voraussetzungen, T-Wert, Freiheitsgrade und Signifikanztestung:

Statistik

Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
erfolgreiche Therapie	330	37,76	15,163	,835
Therapieversager	27	38,81	12,545	2,414

T-Test bei unabhängigen Stichproben (Altersverteilung)

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz
Varianzen sind gleich	1,772	,184	-,350	355	,726	-1,051	3,000
Varianzen sind nicht gleich			-,411	32,5	,683	-1,051	2,555

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Atopie:

- Nullhypothese: Die beiden Variablen Gruppenzugehörigkeit und Atopie sind unabhängig voneinander.

Alternativhypothese: Die beiden Variablen Gruppenzugehörigkeit und Atopie stehen miteinander in Verbindung.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Atopie*Gruppenzugehörigkeit)

			Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			erfolgreiche Therapie	Therapieversager	
Atopie	negativ	Anzahl	226	14	240
		% von Gruppe	75,8%	58,3%	74,5%
	positiv	Anzahl	72	10	82
		% von Gruppe	24,2%	41,7%	25,5%
Gesamt		Anzahl	298	24	322
		% von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,586 ^b	1	,058
Anzahl der gültigen Fälle	322		

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,11.

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Asthma:

- Nullhypothese: Die beiden Variablen Gruppenzugehörigkeit und Asthma sind unabhängig voneinander.

Alternativhypothese: Die beiden Variablen Gruppenzugehörigkeit und Asthma stehen miteinander in Verbindung.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$

- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Asthma*Gruppenzugehörigkeit)

		Gruppenzugehörigkeit		Gesamt	
		erfolgreiche Therapie	Therapieversager		
Asthma	Nein	Anzahl	228	19	247
		% von Gruppe	90,1%	90,5%	90,1%
	Ja	Anzahl	25	2	27
		% von Gruppe	9,9%	9,5%	9,9%
Gesamt		Anzahl	253	21	274
		% von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

- Chi-Quadrat-Tests:

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,003 ^b	1	,958		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,658
Anzahl der gültigen Fälle	274				

b. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,07.

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Kumulative Stichereignisse:

- Nullhypothese: Die Anzahl der kumulativen Stichereignisse unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die Anzahl der kumulativen Stichereignisse unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	253	135,45	34269,50
Therapieversager	20	156,58	3131,50
Gesamt	273		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Stichereignisse (Testvariable)
Mann-Whitney-U	2138,500
Z	-1,242
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,214

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Pricktest vor SIT:

- Nullhypothese: Die Ergebnisse der Pricktestung vor SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die Ergebnisse der Pricktestung vor SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	328	175,15	57449,00
Therapieversager	26	207,15	5386,00
Gesamt	354		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Pricktest vor SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3493,000
Z	-1,687
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,092

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Pricktest am Ende der SIT:

- Nullhypothese: Die Ergebnisse der Pricktestung am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die Ergebnisse der Pricktestung am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	310	167,26	51851,00
Therapieversager	26	183,27	4765,00
Gesamt	336		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Pricktest am Ende der SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3646,000
Z	-1,133
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,257

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Veränderung im Pricktest:

- Nullhypothese: Die Veränderungen der Schwellenwertkonzentrationen im Pricktest (Testzeitpunkt: vor SIT und am Ende der SIT) unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die Veränderungen der Schwellenwertkonzentrationen im Pricktest (Testzeitpunkt: vor SIT und am Ende der SIT) unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$

- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	309	169,62	52412,00
Therapieversager	25	141,32	3533,00
Gesamt	334		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Veränderung im Pricktest (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3208,000
Z	-1,532
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,126

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Intrakutantest vor SIT:

- Nullhypothese: Die Ergebnisse der Intrakutantestung vor der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die Ergebnisse der Intrakutantestung vor der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	317	169,73	53803,00
Therapieversager	25	194,00	4850,00
Gesamt	342		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Intrakutantest vor SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3400,000
Z	-1,266
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,205

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Intrakutantest am Ende der SIT:

- Nullhypothese: Die Ergebnisse der Intrakutantestung am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die Ergebnisse der Intrakutantestung am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	311	166,73	51851,50
Therapieversager	26	196,21	5101,50
Gesamt	337		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Intrakutantest am Ende der SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3335,500
Z	-1,588
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,112

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Veränderung im Intrakutantest:

- Nullhypothese: Die Veränderungen der Schwellenwertkonzentrationen im Intrakutantest (Testzeitpunkt: vor SIT und am Ende der SIT) unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die Veränderungen der Schwellenwertkonzentrationen im Intrakutantest (Testzeitpunkt: vor SIT und am Ende der SIT) unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	299	161,56	48307,50
Therapieversager	24	167,44	4018,50
Gesamt	323		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Veränderung im Intrakutantest (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3457,500
Z	-,317
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,751

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

IgE-Klasse vor SIT:

- Nullhypothese: Die spezifischen IgE-Klassen vor SIT-Beginn unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die spezifischen IgE-Klassen vor SIT-Beginn unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$

- Rangsummenbestimmung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	330	177,08	58436,50
Therapieversager	27	202,46	5466,50
Gesamt	357		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	IgE-Klasse vor SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3821,500
Z	-1,282
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,200

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

IgE-Klasse am Ende der SIT:

- Nullhypothese: Die spezifischen IgE-Klassen am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die spezifischen IgE-Klassen am Ende der SIT unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbestimmung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	307	166,28	51047,50
Therapieversager	25	169,22	4230,50
Gesamt	332		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	IgE-Klasse am Ende der SIT (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3769,500
Z	-,153
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,878

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Veränderung in der IgE-Klasse:

- Nullhypothese: Die Veränderungen in der IgE-Klasse (Testzeitpunkt: vor SIT und am Ende der SIT) unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.

Alternativhypothese: Die Veränderungen in der IgE-Klasse (Testzeitpunkt: vor SIT und am Ende der SIT) unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.

- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	307	168,44	51710,50
Therapieversager	25	142,70	3567,50
Gesamt	332		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Veränderung in der IgE-Klasse (Testvariable)
Mann-Whitney-U	3242,500
Z	-1,326
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,185

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Latenzzeit:

- Nullhypothese: Die Latenzzeiten unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.
Alternativhypothese: Die Latenzzeiten unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.
- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	327	178,11	58241,50
Therapieversager	27	170,13	4593,50
Gesamt	354		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	Latenzzeit (Testvariable)
Mann-Whitney-U	4215,500
Z	-,534
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,593

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

SIT-Dauer:

- Nullhypothese: Die Dauer der SIT unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ nicht.
Alternativhypothese: Die Dauer der SIT unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen „erfolgreiche Therapie“ und „Therapieversager“ signifikant.
- Irrtumswahrscheinlichkeit: $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Rangsummenberechnung

Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
erfolgreiche Therapie	330	178,08	58765,00
Therapieversager	27	190,30	5138,00
Gesamt	357		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test^a

	SIT-Dauer (Testvariable)
Mann-Whitney-U	4150,000
Z	-,654
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,513

a. Gruppenvariable: Gruppe

- Bewertung: Die Nullhypothese wird nicht abgelehnt.

Dankagung

Für die Vergabe des Themas, die konstruktive Anleitung und die außerordentlich gute Betreuung danke ich sehr herzlich Herrn Prof. Dr. med. Axel Trautmann, Leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg.

Mein besonderer Dank gebührt Frau Petra Pfeuffer und Frau Petra Raith (beide medizinische Fachangestellte der Allergieambulanz). Sie standen mir während der Einarbeitungsphase, der Akteneinsicht und später bei vielen Detailfragen jederzeit hilfreich und ausdauernd zur Seite.

Auch möchte ich Herrn Johannes Horstmann für die Begutachtung meiner Arbeit auf Form und sprachliche Korrektheit herzlichst danken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Großeltern und Geschwistern. Ohne ihre Unterstützung, das Vertrauen und die Geduld wäre diese Arbeit wohl nie zustande gekommen.

Bernd Hofmann

Lebenslauf

Name Bernd Hofmann

Geburtsdatum/-ort 20.05.1983 in Aschaffenburg

Schulische Laufbahn

1989 – 1993 Grundschule Mömbris-Mensengesäß

1993 – 1995 Ivo-Zeiger-Schule Mömbris

1995 – 1999 Staatliche Realschule Hösbach

1999 – 2002 Berufliches Gymnasium der
Ludwig-Geisler-Schule in Hanau

05/2002 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst 09/2002 – 06/2003 Auf der Intensivstation des
Kreiskrankenhauses Wasserlos

Studium 10/2003 – 05/2010 Medizinstudium an der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg

05/2010 Approbation als Arzt

Beruf Seit 01/2011 Assistenzarzt am Uniklinikum Mannheim

Würzburg, den 01.02.2011

Bernd Hofmann