UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL GUSTAV CARUS DRESDEN

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Beissert

Analyse von Vorhersageparametern für schwere anaphylaktische Reaktionen nach Feldstich bei Patienten mit Hymenopterengiftallergien

---

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin (Dr. med.)

an der Medizinischen Fakultät

der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von

Maria Chapsa

aus Athen

Dresden 2019

Gutachter: 1. Frau Prof. Dr. A. Bauer

2. Frau PD Dr. U. Lippert

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2021

gez.: Herr Prof. Dr. J. Gräßler
stellv. Vorsitzender der
Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....1
Abkürzungsverzeichnis.....4

1. Einleitung..... 6
1.1. Anaphylaxie..... 6
1.2. Die Hymenopterengiftallergie..... 6
1.2.1. Örtliche Reaktion..... 7
1.2.2. Systemische Reaktion..... 7
1.3. Basisdiagnostik der Hymenopterengiftallergie..... 8
1.3.1. Anamnese..... 8
1.3.1.1. Individuelles Anaphylaxierisiko/Risikofaktoren..... 8
1.3.1.1.1. Stichanaphylaxie in der Anamnese..... 8
1.3.1.1.2. Alter..... 9
1.3.1.1.3. Kardiovaskuläre Erkrankung..... 9
1.3.1.1.4.Asthma..... 10
1.3.1.1.5. β-Blocker und ACE-Hemmer..... 10
1.3.1.1.6. Körperliche oder psychische Belastungssituationen..... 10
1.3.1.1.7. Mastzelltryptasekonzentration (MZT) und Mastzellaktivierungserkrankungen (MCAD)..... 11
1.3.2. Hauttest..... 13
1.3.3. In-vitro-Tests..... 14
1.3.3.1 Spezifische Antikörper im Serum..... 14
1.3.3.1.1. Kreuzreaktionen/Doppelsensibilisierungen und CRD..... 15
1.3.3.2. Zusätzliche In-vitro-Tests..... 16
1.3.3.3. Basale Mastzelltryptasekonzentration (MZT)..... 16
1.4. Behandlung der Hymenopterengiftallergie..... 16
1.4.1. Behandlung der akuten Reaktion..... 16
1.4.1.1. Örtliche Reaktion..... 17
1.4.1.2. Anaphylaxie..... 17
1.4.2. Langfristige Therapie..... 17
1.4.2.1. Allergenvermeidung..... 17
1.4.2.2. Selbsthilfemaßnahmen des Patienten bei erneutem Stich..... 17
1.4.2.3. Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Hymenopterengift..... 18
1.4.2.3.1. Mechanismus..... 19
1.4.2.3.2. Indikation..... 19
1.4.2.3.3. Kontraindikationen..... 20
1.4.2.3.4. Durchführung-Therapieschemata..... 21
1.4.2.3.4.1. Steigerungsphase..... 21
1.4.2.3.4.2. Erhaltungsphase..... 23
1.4.2.3.5. Nebenwirkungen..... 23
1.4.2.3.6. Überprüfung der Wirksamkeit..... 23

2. Zielsetzung..... 25

3. Patienten und Methoden..... 26
3.1. Durchführung der SIT-Einleitung am UKD..... 26
3.1.1. Ambulante Voruntersuchung..... 26
3.1.2. Hauttests..... 27
3.1.3. In-vitro-Tests..... 29
3.1.4. Indikationsstellung..... 30
3.1.5. Therapieschemata..... 30
3.1.6. Injektionsgifte..... 31

3.1.7. Durchführung der VIT ... 31
3.1.8. Nebenwirkungen ... 31
3.2. Auswertung der Patientenakten ... 32
3.2.1. Auswertung der erhobenen Daten ... 32
3.2.2. Angewandte statistische Tests ... 32
3.2.2.1. Bivariate Auswertung ... 32
3.2.2.2. Multiple logistische Regressionsanalyse ... 32
3.2.2.3. Relatives Risiko ... 33

4. Ergebnisse ... 34
4.2. Anamnese der anaphylaktischen Reaktion nach Hymenopterenfeldstich ... 35
4.2.1. Verlauf der anaphylaktischen Reaktion ... 35
4.2.2. Einleitungsphase der SIT ... 38
4.3. Mögliche Einflussfaktoren auf die Schwere der Reaktion auf Hymenopterenfeldstich ... 39
4.3.1. Zeit bis zur Reaktion ... 39
4.3.2. Fehlen von Urtikaria/Angioödemen ... 40
4.3.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen ... 40
4.3.4.Pulmonale Erkrankungen ... 41
4.3.5. Alter ... 42
4.3.6. Geschlecht ... 43
4.3.7. Kardiovaskuläre Ko-Medikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ... 44
4.4. Mögliche Einflussfaktoren, die erst nach der systemischen Reaktion auf den Insektenstich bestimmt wurden ... 45
4.4.1. Erhöhte Mastzelltryptasekonzentration ... 45
4.4.2. Mastozytose ... 47
4.4.3. Reaktionsschwelle im Prick-/Intracutan-Test ... 48
4.4.3.1. Patientenkollektiv: Bienengiftsensibilisierung ... 48
4.4.3.2. Patientenkollektiv: Wespengiftallergie ... 49
4.4.3.3. Doppelsensibilisierung ... 49
4.4.4. Höhe des spezifischen IgE ... 50
4.4.4.1. Patientenkollektiv: Bienengiftallergie ... 50
4.4.4.2. Patientenkollektiv: Wespengiftallergie ... 51
4.4.4.3. Doppelsensibilisierung ... 52
4.4.5. Schwere der Reaktion in der Einleitungsphase der SIT ... 53
4.5. Zusammenfassung der bivariaten Auswertung ... 54
4.6. Multiple logistische Regressionsanalyse ... 55
4.7. Relatives Risiko ... 58

5. Diskussion ... 60
5.1 Datenerhebung ... 60
5.2. Patientenkollektiv ... 60
5.3. Bivariate Auswertung ... 61
5.3.1. Zeit bis zur Reaktion ... 62
5.3.2. Fehlen von Urtikaria/Angioödemen ... 62
5.3.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen ... 64
5.3.4. Kardiovaskuläre Ko-Medikation ... 64
5.3.5. Pulmonale Erkrankungen ... 65
5.3.6. Alter ... 66
5.3.7. Geschlecht ... 67
5.3.8. Erhöhte Mastzelltryptase und Mastozytose ... 67
5.3.9. Systemische Mastozytose (SM) und klonale Mastzellerkrankungen ... 68
5.3.10. Reaktionsschwelle im Prick-/Intracutan-Test ... 71
5.3.11. Höhe des spezifischen IgE ... 72

5.3.12. Schwere der Reaktion in der Einleitungsphase der SIT....72
5.4. Multiple logistische Regressionsanalyse....73
5.5. Relatives Risiko....75
6. Zusammenfassung/Summary....76
6.1. Zusammenfassung....76
6.2. Summary....79
7. Literaturverzeichnis....82
8. Tabellenverzeichnis....91
9. Abbildungs- und Diagrammverzeichnis....93
Danksagung....95
Lebenslauf....96
Anhang....97

Abkürzungsverzeichnis

ACE	angiotensin converting enzyme
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Blocker
BAT	Basophilenaktivierungstest
Ca-Antagonist	Calciumantagonist
CAP	capsulated hydrophilic carrier polymer
CAST	cellular antigen stimulation test
CCD	cross-reactive carbohydrate determinant
CM	cutaneous mastocytosis
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRD	component-resolved-diagnostics
FDEIA	food dependent exercise induced anaphylaxis
HVA	hymenoptera venom allergy
I.C.	intradermal
ISM	indolente systemische Mastozytose
i.v.	intravenous
KHK	koronare Herzkrankheit
KMP	Knochenmarkpunktion
KI	Konfidenzintervall
MZT	Mastzelltryptasekonzentration
MCAD	Mastzellaktivierungserkrankungen

NW	Nebenwirkung
NaCl	Natriumchlorid
PAF	platelet activating factor
RAST	Radio Allergen Sorbent Test
RR	Relative Risk
SD	Standard Deviation
SIT	spezifische Immuntherapie
SSM	smouldering SM
SM	systemische Mastozytose
SM-AHNMD	SM mit assoziierter hämatologischer nicht-mastozytärer klonaler Erkrankung der Hämatopoese
Treg	regulatorische T-Lymphozyten
U/A	Urticaria/Angioödem
UAC	University Allergy Center
UKD	Universitätsklinikum Dresden
VIT	venom specific immunotherapy
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Anaphylaxie

Der Begriff Allergie bezeichnet die erworbene, spezifische Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus gegenüber Fremdsubstanzen infolge einer immunologischen Reaktion. Von Coombs und Gell wurden 4 verschiedene Pathomechanismen der Überempfindlichkeit klassifiziert.

Die Typ-I-Allergie (Allergie vom Soforttyp) ist charakterisiert durch eine von Allergenen hervorgerufene Reaktion. Hierbei kommt es nach Allergenkontakt durch Kreuzvernetzung juxtaponierter, membranständiger IgE-Antikörper auf Mastzellen und basophilen Granulozyten zur Zellaktivierung und Freisetzung präformierter Mediatoren (Histamin, Heparin, Tryptase, eosinophiles cationisches Protein) und neu generierter Mediatoren wie Leukotriene, Prostaglandine, Thromboxane sowie von Plättchen-aggregierendem Faktor (PAF).

Anaphylaxie ist die Maximalvariante der allergischen Sofortreaktion, die als akute systemische Reaktion den gesamten Organismus erfassen kann und je nach Schweregrad mit unterschiedlichen Symptomen einhergeht.

1.2. Die Hymenopterengiftallergie

Die Hymenopteren (Hautflügler) sind eine Ordnung der Klasse der Insekten, die weltweit mehr als 100.000 Arten umfassen. Eine Teilgruppe der Hymenopteren sind die Stechimmen (Aculeata), deren Gift bzw. Giftsinhaltsstoffe Toxinwirkungen und allergische Reaktionen verursachen kann.

Auslöser klinisch bedeutsamer Hymenopterstichreaktionen sind in Mitteleuropa ganz überwiegend Wespen (Vespula spp.) (70,4%), weniger häufig Bienen (Apis mellifera) (19,9%) und seltener Hornissen (Vespa carbro), Hummeln (Bombus) oder andere Insekten (Worm et al., 2014).

Die Hymenopterengiftallergie kennzeichnet eine übersteigerte Immunantwort eines Organismus auf Hymenopterengift. Durch einen Hymenopterenstich kann es bei einer sensibilisierten Person zu einer gesteigerten örtlichen Reaktion an der Stichstelle bzw. zu systemischen Reaktionen ohne örtlichen Zusammenhang mit der Stichstelle kommen. Im Fall einer gesteigerten Lokalreaktion ist die Reaktion nicht unbedingt IgE-vermittelt ausgelöst (s.u.) (Przybilla et al., 2011).

Bei bis zu ¼ der Allgemeinbevölkerung kommt es im Lauf des Lebens zu gesteigerten örtlichen Insektenstichreaktionen, bei bis zu 3,5 % zu systemischen Reaktionen (Schäfer, 2009). Hymenopterenstiche sind die häufigsten Auslöser schwerer Anaphylaxie (Worm et al.,

2012). Man geht in Europa von jährlich etwa 200 Todesfällen durch schwerste Stichreaktionen aus (Müller, 2010).
Stichanaphylaxie ist eine IgE-vermittelte allergische Soforttypreaktion auf Giftinhaltsstoffe. Bei gesteigerten örtlichen Reaktionen spielen auch andere humorale oder zelluläre Immunmechanismen eine Rolle.

1.2.1. Örtliche Reaktion

Die toxische Reaktion auf einen Stich zeigt sich als umschriebene schmerzhafte Rötung an der Stichstelle mit einem Durchmesser <10cm, die rasch abklingt.
Die gesteigerte örtliche Reaktion ist eine von der Stichstelle ausgehende, mehr als 10cm große, erythematöse und schmerzhafte Schwellung mit z.T. Persistenz über mehr als 24 Stunden. Sie ist vermutlich allergisch, aber nicht unbedingt IgE-vermittelt ausgelöst. Milde Allgemeinbeschwerden wie Krankheitsgefühl oder Frösteln können dabei auftreten (Przybilla et al., 2011).

1.2.2. Systemische Reaktion

Die systemische Soforttypreaktion (Anaphylaxie) zeigt sich als eine Reaktion auf einen Stich, die den gesamten Organismus erfassen kann. Die Ausprägung des klinischen Bilds wird von verschiedenen Risikofaktoren bestimmt (z. B. Vorliegen einer indolenten Mastozytose, Alter) (Worm et al., 2018). Der Schweregrad der Reaktionen können unterschiedlich klassifiziert werden, wobei sich in der Praxis in Deutschland vor allem die Einteilung nach Ring und Meßmer durchgesetzt hat (Ring und Messmer, 1977) **(Tabelle 1)**.

	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Haut	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)
Abdomen	–	Nausea, Krämpfe	Erbrechen, Defäkation	Erbrechen, Defäkation
Respirationstrakt	–	Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe, Arrhythmie	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Atemstillstand
Herz-Kreislauf	–	Tachykardie (Anstieg ≥ 20/min), Hypotonie (Abfall ≥ 20 mmHg syst.)	Schock	Kreislaufstillstand

Tabelle 1: Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Meßmer. Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen (kein Symptom ist obligat).

Von den Soforttypreaktionen sind die toxischen systemischen Reaktionen abzugrenzen, bei denen es je nach Stichlokalisation und Anzahl der Stiche zu zerebralen Störungen oder Organschädigungen wie Rhabdomyolyse, Hämolyse sowie Leber- und Nierenparenchymschädigung kommen kann (Bilo et al., 2005; Bellinghausen et al., 2006).

1.3. Basisdiagnostik der Hymenopterengiftallergie

Ziele der Diagnostik sind die Identifizierung des auslösenden Insekts, die klinische Klassifikation des Schweregrads der Stichreaktion und der Nachweis einer IgE-vermittelten Insektengiftsensibilisierung sowie die Erfassung des individuellen Anaphylaxierisikos des Patienten.

1.3.1. Anamnese

Erfasst werden Anzahl, vermuteter Auslöser, Symptome, Intervall zwischen Stich und Reaktion, Stichlokalisation, äußere Umstände der Stichreaktionen und bei Anaphylaxie der Schweregrad. Darüber hinaus sollte eine besondere Insektenexposition durch Hobby und Beruf und Risikofaktoren wie z.B. Einnahme von β-Blockern/ACE-Hemmern/Monoaminooxidase-Hemmern, Vorliegen von kardiovaskulären/malignen/autoimmunen Nebenerkrankungen oder einer Mastozytose erfragt werden (Sturm et al., 2018).

1.3.1.1. Individuelles Anaphylaxierisiko/Risikofaktoren

Es besteht eine individuell höhere Gefährdung des Patienten bei erhöhter Bienen- oder Wespenexposition mit dem Risiko häufigerer Stiche und bei Risikofaktoren für besonders schwere Reaktionen **(Tabelle 3)**. Die Risikofaktoren für eine schwere Anaphylaxie (Grad III/IV sind ungenügend in der Literatur charakterisiert und die Ergebnisse der Studien diesbezüglich werden kontrovers diskutiert.

1.3.1.1.1. Stichanaphylaxie in der Anamnese

Es wurde bereits der Zusammenhang zwischen dem Grad einer früheren systemischen Stichreaktionen und der Schwere einer nachfolgenden Stichreaktion in der Literatur beschrieben (Lockey et al., 1988; Solley, 2004; Ruëff et al., 2009). Ein oder mehrere vorangehende Feldstiche mit einer weniger schweren systemischen Reaktion waren in der Studie von Ruëff et al., 2009 ein unabhängiger Risikofaktor für eine schwere anaphylaktische Reaktion nach erneutem Feldstich.

Eine wahrscheinliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte ein Booster-Effekt sein. Zahlreiche experimentelle und klinische Studien haben entsprechende Booster-Effekte bei anderen allergischen Erkrankungen wie Asthma gezeigt (Takeda et al., 1997; Smith et al., 2007). Es wurde auch berichtet, dass die wiederholte Exposition gegenüber Bienengiftallergen die systemische IgE-Produktion in sensibilisierten Mäusen beschleunigt (Okano et al., 1999). Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass solche Booster-Effekte auch bei Hymenopterengiftallergie auftreten.

1.3.1.1.2. Alter

Alter stellt einen etablierten Risikofaktor für schwere Anaphylaxie nicht nur bei Insektengiftallergie dar (van der Linden et al. 1994; Brown, 2004; Sasvary et al. 1994; Ruëff et al. 2009; Blum et al. 2010), sondern auch bei anderen Ursachen von lebensbedrohlicher Anaphylaxie mit Ausnahme bestimmter Arten von Nahrungsmittelallergien (z. B. Kuhmilch und Erdnuss), die Säuglinge und Jugendliche häufiger betreffen (Pumphrey et al., 2004; Simon et al. 2008; Worm et al. 2018).Obwohl in höheren Altersgruppen kardiovaskuläre und andere Erkrankungen, die die endogene Gegenregulation bei der Anaphylaxie beeinträchtigen könnten, häufiger vorhanden sind, könnte die altersbedingte Zunahme des Schweregrads der Anaphylaxie auf mastzellspezifische Faktoren zurückzuführen sein (Worm et al., 2018). Nguyen et al. wiesen darauf hin, dass sich die Mastzellendegranulationspfade mit dem Alter ändern (Nquyen et al., 2005), was diese Assoziation erklären könnte.

1.3.1.1.3. Kardiovaskuläre Erkrankung

Es wurde mehrmals in der Literatur berichtet, dass eine positive Anamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen einen Risikofaktor für schwere anaphylaktische Reaktionen darstellt (Sasvary et al., 1994; Müller, 2007; Greenberger et al., 2007; Triggiani et al., 2008). Eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang spielen hochwahrscheinlich die kardialen Mastzellen. Es wurde gezeigt, dass die Anzahl und die Konzentration der kardialen Mastzellen bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und erweiterten Kardiomyopathien erhöht ist (Triggiani et al., 2008). Mediatoren, die aus den aktivierten kardialen Mastzellen bei der Anaphylaxie freigesetzt werden, beeinflussen stark die ventrikuläre Funktion, den Herzrhythmus und den Tonus der Koronararterien. Histamin, Cysteinyl-Leukotriene und der plättchenaktivierende Faktor (PAF) üben negative inotrope Wirkungen aus und induzieren eine Myokarddepression, die signifikant zur Pathogenese des anaphylaktischen Schocks beiträgt. Darüber hinaus setzen die kardialen Mastzellen Chymase und Renin frei, die das Angiotensin-System lokal aktivieren, wodurch die arteriolare Vasokonstriktion induziert wird. Dieser Mechanismus führt insgesamt zu einer zunehmenden kardialen Ischämie und einem lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock (Triggiani et al., 2008).

Trotzdem konnte, außer bei Patienten mit Lebensmittelallergie (Worm et al., 2018), keine Korrelation des Vorliegens von kardiovaskulären Erkrankungen mit der Schwere von anaphylaktischen Reaktionen in multizentrischen Studien aufgezeigt werden (Ruëff et al., 2009; Stoevesandt et al., 2012). Dies könnte an der Heterogenität der kardiovaskulären Erkrankungen liegen (Worm et al., 2018).

1.3.1.1.4.Asthma

Es wurde bereits eine signifikante Assoziation zwischen den pulmonalen Vorerkrankungen und dem Auftreten von Hypoxie während der anaphylaktischen Reaktion sowie der Komplikationsraten während der stationären Überwachung nach der Anaphylaxie beschrieben (Brown, 2004; Mulla et al., 2013). Dennoch korrelieren die vorbestehenden Lungenerkrankungen nicht direkt mit dem schweren Reaktionsgraden (Ruëff et al., 2009; Stoevesandt et al., 2012). Darüber hinaus fanden Worm et al., dass Patienten mit Asthma ein sogar niedrigeres Risiko für schwere Anaphylaxie haben. Diese Beobachtung könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass Asthma-Patienten regelmäßig antiallergische Medikamente erhalten oder einen besseren Zugang zu antiallergischen Notfallmedikamenten haben (Worm et al., 2018).

1.3.1.1.5. β-Blocker und ACE-Hemmer

Obwohl Beta-Blocker und ACE-Hemmer die Inzidenz von anaphylaktischen Reaktionen nicht beeinflussen, ist es bereits beschrieben, dass sie die Schwere der Anaphylaxie verstärken und die medikamentöse Behandlung der Reaktion beeinträchtigen, indem sie die Mediatorfreisetzung induzieren und die Wirkung von endogen freigesetztem und therapeutisch verabreichtem Epinephrin hemmen (Müller et al., 2005; Cox et al., 2011; Sturm et al., 2018).

1.3.1.1.6. Körperliche oder psychische Belastungssituationen

Es wurde gezeigt, dass die körperliche Belastung des Patienten mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer schweren Anaphylaxie unabhängig vom Triggerfaktor verbunden ist (Worm et al., 2018). Die food-dependent-exercise-induced-anaphylaxis (FDEIA) wurde bereits als Krankheitsbild erkannt (Toit, 2007), aber die Rolle körperlicher Anstrengung bei anaphylaktischen Reaktionen nach Medikamenteneinnahme oder Insektenstich ist bisher nicht ausführlich verstanden. Dies könnte auf einem ähnlichen Mechanismus wie bei FDEIA beruhen, wobei die Degranulationsschwelle von Mastzellen herabgesetzt wird und in der Folge schwere Reaktionen durch eine vermehrte Mediatorenfreisetzung auftreten (Worm et al., 2018).

Neben körperlichen Belastungen waren auch emotionale Belastung mit der Schwere der Anaphylaxie assoziiert (Worm et al., 2018). Es gibt Hinweise darauf, dass das zentrale Nervensystem die Sekretion von Mastzellmediatoren bei Ratten regulieren kann (McQueen et al. 1989). Es sind jedoch keine vergleichbaren Studien am Menschen verfügbar.

1.3.1.1.7. Mastzelltryptasekonzentration (MZT) und Mastzellaktivierungserkrankungen (MCAD)

Die systemische Mastozytose (SM) ist eine heterogene hämatologische Erkrankung, die durch die Proliferation und Akkumulation von Mastzellen in verschiedenen Geweben mit einer bevorzugten Lokalisation im Knochenmark und in der Haut gekennzeichnet ist (Horny et al., 2008). Die Diagnose der systemischen Mastozytose wird gestellt, sobald die Biopsie eines inneren Organes (i.d.R. handelt es sich dabei um das Knochenmark) positiv ist. Dazu müssen die Diagnose-Kriterien der systemischen Mastozytose erfüllt sein. Diese sind dann erfüllt, wenn das Hauptkriterium und eines der Nebenkriterien in der Biopsie gefunden werden oder wenn stattdessen nur drei der Nebenkriterien vorhanden sind **(Tab. 2)**. Ein Nebenkriterium stellt die Erhöhung der MZT > 20µg/l im Serum dar. Die SM ist in 5 klinische Varianten unterteilt: die indolente systemische Mastozytose (ISM), die smouldering SM (SSM), die SM mit assoziierter hämatologischer nicht-mastozytärer klonaler Erkrankung der Hämatopoese (SM-AHNMD), die aggressive SM und die Mastzelleukämie (Valent et al., 2017).
Die häufigste systemische Form ist die ISM (ca. 90% der Mastozytose-Patienten, Valent et al., 2017), die eine begrenzte Vermehrung von Mastzellen in anderen Organen als der Haut, zumeist im Knochenmark, aufweist. Bei Patienten mit ISM ist die Wahrscheinlichkeit des Progresses der Erkrankung gering und wurde in 10 Jahren mit 1,7% berechnet (Escribano et al., 2009). Meist beginnt die indolente systemische Mastozytose erst im Erwachsenenalter. Sie zeigt einen chronisch stationären oder langsam progredienten Verlauf und besitzt eine günstige Prognose (Escribano et al., 2009). Mehr als 90% der Patienten weisen neben den Knochenmarkinfiltraten auch eine kleinfleckige makulopapulöse kutane Mastozytose/Urticaria pigmentosa auf (Hartmann et al., 2009).
Ein besonders hohes Anaphylaxie-Risiko besteht bei Mastozytose im Erwachsenenalter: In 80% kommt es hier zu Reaktionen vom Schweregrad III oder IV nach Hymenopterenfeldstich, die sonst nur in etwa 20% beobachtet werden (Ruëff et al., 2006).
Außer den Patienten mit sicherer systemische Mastozytose, wurde eine Gruppe von Patienten mit Hymenopterengiftallergie oder idiopathische Anaphylaxie ohne Anhalt für eine kutane Mastozytose beschrieben, die ein oder zwei, aber nicht die erforderlichen drei Nebenkriterien für die Diagnose der systemischen Mastozytose aufwies. Bei diesen Patienten wird der Verdacht auf ein monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom gestellt (Akin et al., 2007; Valent et al., 2012). Die Mastzellklonalität wurde bei diesen Patienten durch das Vorhandensein von KIT-Mutationen und/oder abnormen CD25-Expression auf der

Mastzelloberfläche nachgewiesen. Es wird diskutiert, ob diese Patienten eine eigene Entität bilden, ob sie sich im Stadium der Entwicklung einer systemischen Mastozytose befinden oder ob die verwendeten Diagnoseverfahren noch nicht ausreichen, um bei diesen Patienten eine systemische Mastozytose zu diagnostizieren (Brockow & Akin, 2017).

Der Medianwert der MZT liegt bei gesunden Erwachsenen bei etwa 5 µg/l und Tryptaselevel über 11,4 µg/l werden als erhöht definiert, während Werte über 20,0 µg/l als Nebenkriterium für die Diagnose einer systemischen Mastozytose von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingestuft werden (Bains et al., 2010). Wurde bei Patienten mit systemischer Stichreaktion und MZT>11,4µg/l eine Knochenmarkdiagnostik vorgenommen, so ergab sich etwa 90% der Untersuchten die Diagnose der indolenten systemischen Mastozytose oder eines monoklonalen Mastzellaktivierungssyndroms (Bonadonna et al., 2009). Trotzdem wird in der Leitlinie weiterhin eine entsprechende Mastozytose-Diagnostik ab einem Tryptasewert von über 20 µg/l empfohlen (Hartmann et al., 2009).
Darüber hinaus stellt MZT-Erhöhung auch bei Patienten ohne Mastozytose einen unabhängigen Risikofaktor für eine schwere Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich dar (Guenova et al., 2010). Ruëff et al. zeigten, dass selbst geringfügige Erhöhungen der MZT unabhängig von anderen prognostischen Variablen mit schweren anaphylaktischen Reaktionen nach einem Hymenopterenfeldstich verbunden sind (Ruëff et al., 2009). Für Kinder wurde bisher nicht gezeigt, dass Mastozytose bzw. erhöhte MZT Risikofaktoren für eine schwere Anaphylaxie sind (Przybilla et al. 2011).

WHO-Kriterien für die Diagnose einer Mastozytose (gelten sowohl für Biopsien des Knochenmarks als auch für Biopsien anderer innerer Organe)

Hauptkriterium	Das Vorhandensein vieler dichter Mastzellinfiltrate (> 15 Mastzellen).
Nebenkriterien	1. Mehr als 25% der Mastzellen haben eine atypische Form: spindel- oder ovalförmig.(Normalerweise sind Mastzellen rund.) 2. Auffinden der KIT Mutation im Codon 816. 3. CD2 und/oder CD25 werden auf der Mastzelloberfläche dargestellt. 4. Serum Tryptase > 20 ng/ml.

Tabelle 2. WHO-Kriterien. Die Diagnose einer systemischen Mastozytose wird gestellt, wenn das Hauptkriterium und eines der Nebenkriterien oder wenn nur drei der Nebenkriterien vorhanden sind.

Zusammengefasst kann das individuelle Risikoprofil des Patienten nach Przybilla et al. laut folgender Tabelle berücksichtigt werden:

Risikofaktoren
Risiko häufiger Exposition
Imker, Familienangehörige und Nachbarschaft von Imkern
Berufe wie Obst- oder Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Gärtner, Feuerwehrmann, Landwirt, Bauarbeiter, LKW-Fahrer
Intensive Ausübung von Aktivitäten im Freien
Erhöhtes Risiko schwerer Anaphylaxie
Schwere Anaphylaxie in der Anamnese (Schweregrad III,IV oder bedeutsame Atemwegsobstruktion bei Schweregrad II)*
Alter (etwa ab 40. Lebensjahr)
Kardiovaskuläre Erkrankung
Asthma
Bestimmte Pharmaka wie β-Blocker (auch Augentropfen), ACE-Hemmer, eventuell nicht-steroidale Antirheumatika)
Körperliche und psychische Belastungssituationen
Basale Serumtryptasekonzentration > 11,4 µg/l (dann nicht selten Mastozytose)
Mastozytose (häufig systemische Manifestation)

Tabelle 3: Risikofaktoren für schwere Stichreaktionen (nach Przybilla et al., 2011). *In der Studie von Ruëff et al. waren auch leichtere frühere Stichreaktionen ein unabhängiger Risikofaktor für später schwere Anaphylaxie (Ruëff et al., 2009).

1.3.2. Hauttest

Mit Verdünnungsreihen von Bienen- und Wespengift werden Prick-Tests (1,0/10/100/300 µg /ml) oder Intradermaltests (I.C.-Test) (0,001/0,01/0,1/1,0 µg/ml) vorgenommen. Kommt es im Pricktest zu keiner Reaktion, ist ein Intradermaltest erforderlich.

Bei dem Prick-Test wird an einer oder beiden Unterarminnenseiten, nach entsprechender Markierung in 1-2 Reihen, je 1 Tropfen der allergenhaltigen Lösung in 3-5 cm Abstand aufgetragen. Anschließend wird die Haut an diesen Stellen mit einer Blutlanzette bzw. Pricknadel leicht eingeritzt und etwas angehoben, ohne eine Blutung hervorzurufen.

Bei dem I.C.-Test werden mit einer feinen Kanüle (Insulinkanüle) an der Unterarmbeugeseite (seltener am Rücken) etwa 0,03-0,05 ml der Allergenlösung streng intrakutan injiziert, so dass eine kleine Quaddel von 3 mm Durchmesser entsteht.

Zusätzlich zu den potenziellen Allergenen erfolgt zum Ausschluss einer Urticaria factitia eine Testung mit physiologischer Kochsalzlösung und zur Beurteilung der Reaktionstätigkeit eine

Positivkontrolle mit Histamin. Die Prick-Positivkontrolle mit Histamin kann ebenfalls für den I.C.-Test herangezogen werden. Die Ablesung erfolgt 20min nach dem Test.

1.3.3. In-vitro-Tests

1.3.3.1 Spezifische Antikörper im Serum

Spezifisches IgE beschreibt diejenige Fraktion der gesamten IgE-Antikörper im Serum, deren Spezifizität gegenüber Allergenen mithilfe von in-vitro-Testverfahren bestimmt werden kann. IgE-Messungen können sowohl in Blutplasma und Blutserum als auch in anderen Sekreten erfolgen. Eine gängige Methode hierfür stellen Immunoassays dar. Bestimmt wird spezifisches IgE gegen Bienen- und Wespengift, wenn nötig auch andere Insektenallergene. Die Allergene werden an eine Festphase gekoppelt oder als Flüssigallergene eingesetzt. Nach Inkubation binden die IgE-Antikörper aus dem Patientenserum an die Allergene und werden mit verschiedenen Methoden nachgewiesen, z.B. radioaktiv (RAST:Radio-Allergen-Sorbent-Test), Fluoreszenz (CAP: capsulated hydrophilic carrier polymer) oder Farbreaktion. Bei der ImmunoCAP-Methode sind die Allergene an einen Celluloseträger (Cellulose Carrier Polymer) gekoppelt. Die im überschichteten Patientenserum vorhandenen Antikörper binden an diesen Träger und werden nach einer Auswaschphase detektiert. Ein spezielles Enzym-Substrat-System mit fluoreszierendem Reaktionsprodukt garantiert eine hohe Empfindlichkeit.

Die Ergebnisse des ImmunoCAP werden semiquantitativ in Klassen angegeben. Alle Messungen unter 0,35kUA/l werden als negativ gewertet. Klasse 1 gilt als grenzwertig positiv und stellt einen Nachweis geringer Mengen IgE-Antikörper dar. Als positiv gelten die Klassen 2 bis 6 als Nachweis mäßiger bis größerer Mengen frei zirkulierender spezifischer IgE-Antikörper im Serum (Reiche, 2003) **(Tabelle 4)**.

Oft steigt die Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper gegen das krankheitsursächliche Gift einige Tage bis Wochen nach einer Reaktion infolge der Boosterung durch die Antigenexposition deutlich an (Heinig et al., 1988; Rieger-Ziegler et al., 1999; Ruëff et al., 2003). Eine wiederholte Bestimmung des sIgE in den ersten Wochen nach der Stichreaktion kann so bei der Identifizierung des krankheitsursächlichen Insekts helfen.

Kann durch Hauttests und sIgE-Bestimmung eine aufgrund der Anamnese erwartete Sensibilisierung nicht nachgewiesen werden, sollten die spezifischen IgE-Antikörper gegen relevante Einzelallergene (Api m 1 und Ves v 5) bestimmt werden (Przybilla et al. 2011). Werden spezifische IgE-Antikörper gegenüber Bienen- und Wespengift gefunden, so kann es sich um tatsächliche Doppelsensibilisierungen gegen beide Gifte oder um Kreuzreaktionen handeln. Kreuzreaktionen werden verursacht durch IgE-Bindung an homologe Proteinallergene oder durch Bindung an bestimmte Kohlenhydratseitenkette (CCD) (Hemmer, 2009; Blank et al., 2010).

Konzentration an spezifischem IgE (kU/l)	CAP-Klasse	Beurteilung
<0,1	0	nicht sensibilisiert
0,10 - 0,35	0	nicht sensibilisiert
0,35 – 0,70	1	gering sensibilisiert
0,70 – 3,50	2	mäßig sensibilisiert
3,50 – 17,5	3	mäßig sensibilisiert
17,5 – 50,0	4	stark sensibilisiert
50,0 – 100	5	stark sensibilisiert
>100	6	stark sensibilisiert

Tabelle 4: ImmunoCAP spezifisches IgE: Beurteilung der Testergebnisse.

1.3.3.1.1. Kreuzreaktionen/Doppelsensibilisierungen und CRD

Doppelt positive sIgE-Testergebnisse auf Bienen- und Wespengift werden häufig bei Patienten mit Hymenopterengiftallergie beobachtet aber die klinische Relevanz dieser Ergebnisse im Hinblick auf systemische Symptome ist selten (Sturm et al., 2014). Da jedoch viele Patienten das schuldige Insekt nicht identifizieren können, kann eine klinisch relevante Allergie gegen beide Gifte nicht ausgeschlossen werden. Dies führt häufig zu unnötiger SIT mit beiden Giften, was mit höheren Kosten und einem potenziell erhöhten Risiko von Nebenwirkungen sowie einer de novo Sensibilisierung verbunden ist (Blank et al., 2018). Wichtige Gründe, die für diese klinisch irrelevanten und doppelt positiven Testergebnisse verantwortlich sind, lauten: i) Vorliegen von IgE-Antikörpern gegen Proteinepitope an homologen Allergenen, die in beiden Insektengiften vorkommen , ii) sIgE gegen kreuzreaktive Kohlenhydrat-Determinanten (CCDs) und iii) klinisch irrelevante Testergebnissen, hervorgerufen durch asymptomatische Sensibilisierung.
Kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten (CCDs) sind an der Mehrheit der Bienengift- und Wespengift-Allergene vorhanden (Hemmer et al., 2001) und sie verursachen am häufigsten eine Doppelsensibilisierung auf diese Gifte (Sturm et al., 2011). IgE-Antikörper gegen CCDs zeigen eine hohe Affinität (Jin et al., 2008) aber ihre klinische Relevanz scheint gering zu sein, da sie keine klinischen Symptome verursachen (Altmann, 2016). Allerdings beeinträchtigen sie eindeutig die diagnostischen Ansätze, indem sie zu positiven Testergebnissen bei allen Allergenen mit CCDs führen.
In den letzten Jahren hat das zunehmende Wissen über die Molekülstruktur wichtiger Giftallergene und ihre Verfügbarkeit als rekombinante Allergene, die keine kreuzreaktiven

Kohlenhydrat-Determinanten aufweisen, zur Entwicklung der komponentenaufgelösten Diagnostik (component-resolved-diagnostics, CRD) geführt. Positive sIgE-Testergebnisse unter Verwendung der CRD-Allergene erlauben echte Doppelsensibilisierungen gegen Bienen- und Wespengift von CCD-bedingten Kreuzreaktionen zu unterscheiden (Blank et al., 2018).
Zusätzlich können doppelt positive sIgE-Testergebnisse durch homologe Allergene verursacht werden, die in verschiedenen Giften vorkommen. Im Bienen- und Wespengift wurden bisher drei homologe Allergenpaare beschrieben: die Hyaluronidasen (Api m 2 und Ves v 2), die Dipeptidylpeptidasen IV (Api m 5 und Ves v 3) und die Vitellogenine (Api m 12 und Ves v 6).

1.3.3.2. Zusätzliche In-vitro-Tests

Falls die o.g. in-vitro-Tests zu einem negativen Befund führen, kommen zelluläre Untersuchungen wie der Basophilenaktivierungstest, der Leukotrienfreisetzungstest (cellular antigen stimulation test, CAST) und der Histaminfreisetzungstest mit peripheren Blutzellen des Patienten in Betracht (Przybilla et al., 2011). Führt die Inkubation mit Insektengift zu einer spezifischen Basophilenaktivierung oder Leukotrien- bzw. Histaminfreisetzung, so zeigt dies eine individuelle Sensibilisierung.

1.3.3.3. Basale Mastzelltryptasekonzentration (MZT)

Bei Erwachsenen mit Stichanaphylaxie wird die basale Serumtryptasekonzentration bestimmt (bei Kindern im Fall einer schweren Reaktion). Die MZT wird mittels eines kommerziellen Assays bestimmt, als Normwert wird meist die 95. Perzentile (11,4 µg/l nach Herstellerangabe) verwendet. Ihre Höhe korreliert mit dem Auftreten schwerer Stichreaktionen (Yavuz et al., 2003; Ruëff et al., 2009). Interessanterweise zeigten Ruëff et al., dass das Risiko einer schweren Anaphylaxie bereits unterhalb der 95. Perzentile ansteigt. Häufig besteht bei systemischer Stichreaktion und basaler Serumtryptase> 11,4µg/l eine indolente Mastozytose oder ein monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom (Bonadonna et al., 2009). Daraufhin ist bei solchen Fällen eine Knochenmarkdiagnostik vorgesehen. Die Bestimmung der Serumtryptase spielt in den letzten Jahren eine wichtige Rolle in der Diagnostik und Therapie der Hymenopterenallergie, da man davon ausgeht, dass ihr Serumspiegel den basalen Funktionszustand der für die Anaphylaxie mitverantwortlichen Mastzellen im Körper reflektiert (Przybilla et al., 2004).

1.4. Behandlung der Hymenopterengiftallergie

1.4.1. Behandlung der akuten Reaktion

Hierbei muss zwischen gewöhnlichen Reaktionen, gesteigerten Lokalreaktionen und anaphylaktischen Reaktionen unterschieden werden.

1.4.1.1. Örtliche Reaktion

Bei einer gewöhnlichen Stichreaktion beim Nichtallergiker, die mit einer lokalen Rötung und Schwellung an der Einstichstelle einhergeht, jedoch unter 10 cm im Durchmesser misst und sich innerhalb von 24 Stunden wieder zurückgebildet hat, muss keine medizinische Hilfe in Anspruch genommen werden.
Die Symptome einer gesteigerten Lokalreaktion können dennoch über mehrere Tage bestehen bleiben und daher großes Unbehagen verursachen. In Einzelfällen können sogar Schwellungen einer ganzen Extremität sowie Fieber und Lymphadenitis auftreten. Letztere ist jedoch Ausdruck eines allergisch bedingten Entzündungsprozesses und kein Zeichen einer Infektion. Die Behandlung erfolgt mit einem topischen Glukokortikoid (in Creme oder Gelgrundlage) oder ggf. mit einer kurzfristigen systemischen Glukokortikoidtherapie (vor allem bei Stichen in Kopf oder Hals), einem oralen H1-blockierenden Antihistaminikum und Kühlung (Przybilla et al., 2011).

1.4.1.2. Anaphylaxie

Stellt sich ein Patient unmittelbar nach einem Stichereignis mit einer anaphylaktischen Reaktion in der Klinik vor, sollte neben der medikamentösen Akuttherapie (entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie: Ring et al., 2007) eine Überwachung des Patienten für mindestens 4 bis 24 Stunden, je nach Schweregrad der Reaktion, erfolgen. Biphasische Verläufe systemischer Stichreaktionen wurden in der Literatur beschrieben.

1.4.2. Langfristige Therapie

Wird eine Hymenopterengiftallergie durch die Anamnese, Hauttests und in-vitro-Methoden nachgewiesen, bestehen folgende Behandlungsmöglichkeiten:

1.4.2.1. Allergenvermeidung

Die Empfehlungen beinhalten allgemeine Maßnahmen und Verhaltungsregeln, die den sensibilisierten Patienten aufzeigen, welche Situationen vermieden werden sollten. Es werden vor allem in den Sommermonaten der Verzehr von Süßspeisen und Getränken im Freien oder das Trinken aus Getränkedosen als potenzielle Gefahrenquellen für das Auftreten von Stichereignissen genannt. Hektische Reaktionen auf Insekten, sofern sich diese dem Patienten nähern sind ebenfalls abzuraten (Przybilla et al., 2011). Eine ausführliche Aufklärung in

einem persönlichen Gespräch und anschließend die Aushändigung eines entsprechenden Merkblattes sind vorgesehen.

1.4.2.2. Selbsthilfemaßnahmen des Patienten bei erneutem Stich

Zur Selbstbehandlung bei erneutem Stich wird ein „Notfallset" verordnet, das vom Patienten stets mitzuführen ist. Dies enthält in der Regel ein schnell wirksames H1-blockierendes Antihistaminikum zur oralen Einnahme, ein Glukokortikoid zur oralen Einnahme, ein Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären Injektion und bei Asthmapatienten oder Patienten mit deutlicher Bronchialobstruktion bei früherer Anaphylaxie ein rasch wirkendes beta-2-Sympathomimetikum zur Inhalation (nach Przybilla & Ruëff, 2011). Es wurde gezeigt, dass das Zeitintervall zwischen einem Insektenstich und einer fatalen Anaphylaxie mit Kreislaufstillstand oder Atemstillstand durchschnittlich 15 Minuten betrug (Pumphrey, 2000), woraufhin die Schulung der sensibilisierten Patienten zur korrekten unverzüglichen Anwendung der Notfallmedikamente erforderlich ist. Eine anschließende ärztliche Vorstellung sollte nach der Selbstbehandlung unverzüglich erfolgen. Ein entsprechendes Merkblatt sollte ebenfalls ausgehändigt werden.
Bezüglich der Medikamenteneinnahme wurde gezeigt, dass Anaphylaxie nicht häufiger bei Patienten auftritt, die Beta-Blocker erhalten (Pitsios et al., 2015). Diese Patienten haben jedoch theoretisch ein erhöhtes Risiko für mehr schwere Reaktionen und eine Notfallbehandlung mit Adrenalin kann weniger wirksam sein. Ältere Patienten mit Hymenopterengiftallergie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die mit Betablockern behandelt werden, gelten bei Insektenstichen als besonders gefährdet für schwere Reaktionen. Insgesamt ist aber eine Beta-Blocker-Therapie aufgrund des Risiko-Nutzen-Profils bei Hymenopterengiftallergie nicht kontraindiziert (Sturm et al., 2018).
Was die Einnahme von ACE-Hemmern betrifft, deuten die neuesten Studien daraufhin, dass diese Medikamentengruppe das Risiko für schwere Reaktionen nicht erhöht. Insgesamt wurde das Risiko der ACE-Hemmer-Einnahme möglicherweise in bestimmten Studien aufgrund der kleinen Patientenanzahl und des Vorliegens von Confounders wie kardiovaskuläre Komorbiditäten zu hoch eingeschätzt. Die ACE-Inhibitor-Therapie kann schließlich laut der neuen Leitlinie auch während der SIT fortgesetzt werden, der Patient sollte jedoch über die möglichen Risiken informiert werden (Sturm et al., 2018).

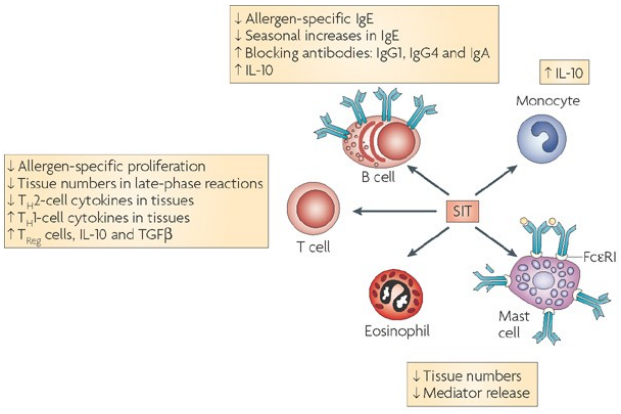
1.4.2.3. Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Hymenopterengift

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist für Patienten mit systemischer Soforttypreaktion die Behandlung der ersten Wahl und stellt die einzige Möglichkeit der kausalen Therapie bei Hymenopterengiftallergie dar. Die Wirksamkeit wurde in prospektiven kontrollierten Studien belegt (Hunt et al., 1978; Müller et al., 1979). Die Modalitäten der SIT sind bei Behandlung

mit Insektengift in gleicher Weise wie bei Behandlung mit Aeroallergenen zu berücksichtigen (Kleine-Tebbe et al., 2009).
Die SIT induziert eine verminderte allergische Reaktionsbereitschaft eines Organismus auf ein bestimmtes Allergen (Wedi und Kapp, 2004). Im Falle der Hymenopterengiftallergie wird eine SIT mit wiederholten subkutanen Injektionen von Hymenopterengiftextrakten in definierten, steigenden Konzentrationen durchgeführt und so die immunologische Sensibilisierung des Organismus moduliert.
Die SIT erfolgt über mindestens 3 -5 Jahre. Eine lebenslange Therapie sollte bei Patienten mit schwerer Reaktion nach Feldstich, systemischen Nebenwirkungen während der SIT und Patienten mit Bienengiftallergie mit hohem Risiko für zukünftige Bienenstiche in Betracht gezogen werden (Sturm et al., 2018). Während der SIT mit einer Erhaltungsdosis von 100µg Gift sind etwa 75-85% der bienengiftallergischen und 90-95% der wespengiftallergischen Patienten vor erneuter Stichanaphylaxie geschützt (Ruëff & Przybilla, 2008). Bei Therapieversagen führt die Dosissteigerung der Erhaltungsdosis fast immer zum Therapierfolg (Ruëff et al., 2001a). Darüber hinaus verbessert die SIT wesentlich die Lebensqualität des Patienten mit Insektengiftanaphylaxie (Oude-Elberink et al., 2009).

1.4.2.3.1. Mechanismus

Die genauen Mechanismen der SIT sind noch nicht vollständig geklärt und stellen Inhalt gegenwärtiger Forschung dar.
Bezüglich der immunologischen Veränderungen unter SIT lassen sich drei wichtige Bausteine identifizieren **(Abb. 1)**:
1)Immundeviation: Eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Typ1-T-Helferzellen (Th1) und Typ2-T-Helferzellen (Th2) in Richtung der Th1 scheint die allergische Immunantwort entscheidend zu modulieren.
2)Allergenspezifische Immuntoleranz durch regulatorische T-Lymphozyten (Treg).
3)Allergenspezifische „Impfantwort“ mit Anstieg von IgG4- und IgA-Antikörpern.



Nature Reviews | Immunology

Abb. 1. Immunologische Veränderungen während SIT (Holgate und Polosa, 2008)

1.4.2.3.2. Indikation

Laut der neuen Leitlinie ist SIT bei Kindern und Erwachsenen nach einer systemisch-allergischen Reaktion angezeigt, die über generalisierte Hautsymptome hinausgeht und eine dokumentierte Sensibilisierung für das Hymenopterengift des schuldigen Insekts mit entweder Haut-Pricktests und/oder spezifischen Serum-IgE-Tests und/oder dem Basophilen-Aktivierungstest (BAT) zeigt. SIT sollte auch für Erwachsene mit Hautsymptomen in Betracht gezogen werden, die jedoch ein hohes Risiko für eine erneute Exposition und/oder eine Beeinträchtigung der Lebensqualität aufweisen. SIT ist nicht angezeigt, wenn keine Sensibilisierung gegen Insektengift nachgewiesen werden kann. Auch ein zufälliger Befund einer Sensibilisierung gegen Insektengift (z. B. unter Verwendung eines Multiplexsystems) bei Patienten, die schwere Anaphylaxie hatten, ist keine Indikation für SIT. SIT könnte auch bei Patienten mit wiederkehrenden gesteigerten Lokalreaktionen als Behandlungsoption betrachtet werden, obwohl sie bei diesen Patienten nicht im Allgemeinen empfohlen wird (Sturm et al., 2018). Bei Kindern mit anaphylaktischen Stichreaktionen vom Schweregrad I kann auf eine SIT verzichtet werden (Valentine et al., 1990). Eine Stichanaphylaxie mit respiratorischen oder kardiovaskulären Symptomen sollte eine obligate Indikation zur SIT-Durchführung darstellen (Ruëff, 2000; Przybilla et al., 2011). Bei sehr hohem Risiko schwerer Reaktionen (z.B. bei Mastozytose, Herz-Kreislauf- oder Atemstillstand bei früherer Anaphylaxie) kann im Einzelfall auch ohne Nachweis einer Sensibilisierung hyposensibilisiert werden (Przybilla et al., 2011).

1.4.2.3.3. Kontraindikationen

Risikofaktoren wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Einnahme von ACEI oder Betablockern, maligne Erkrankungen in Remission und Autoimmunerkrankungen wurden zuvor als Kontraindikationen für SIT betrachtet. Dennoch wurden diese Faktoren in der neuen Leitlinie erneut geprüft.

Laut der Leitlinie kann SIT bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen empfohlen werden, wenn die zugrundeliegende Erkrankung vor der Initiierung stabilisiert ist.

Die ACE-Hemmer- und die β-Blocker-Therapie können während der SIT fortgeführt werden, aber die Patienten sollten über mögliche Risiken informiert werden. Bei Tumor-Patienten mit hohem Anaphylaxierisiko kann die SIT auch empfohlen werden, wenn die maligne Erkrankung stabil oder in Remission ist. Organ-spezifische Autoimmunerkrankungen sind ebenfalls keine absolute Kontraindikation, wenn sie stabil sind. Im Gegensatz ist eine SIT bei Patienten mit aktiven multisystemischen Autoimmunerkrankungen kontraindiziert. Bei Behandlung mit Monoaminoxidaseinhibitoren wird Vorsicht bei Verwendung von Adrenalin empfohlen. SIT sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden, aber eine gut

verträgliche laufende SIT kann in diesem Fall fortgeführt werden. Schließlich ist eine SIT bei Kindern unter 5 Jahren ohne schwere Reaktionen und mit fraglicher Kooperation kontraindiziert (Sturm et al., 2018).

1.4.2.3.4. Durchführung-Therapieschemata

Die Durchführung der SIT basiert auf streng subkutanen Injektionen verdünnter Hymenopterengiftextrakte des allergieauslösenden Insekts in steigender Konzentration. In der Regel wird als Injektionsstelle die Oberarmrückseite gewählt (Wedi, 2007).
Es existieren unterschiedliche Therapieschemata für die Durchführung der SIT. Die Unterschiede der einzelnen Protokolle liegen in der Dauer bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis (Wedi, 2007), der Anzahl der Injektionen, den Steigerungsschritten und der kumulativen Insektengiftdosis (Wedi & Kapp, 2004). Alle Protokolle haben allerdings gemeinsam, dass stets mit einer hohen Verdünnung begonnen, die Giftmenge in der Rush- oder Initialphase langsam gesteigert und schließlich eine definierte Konzentration vom Hymenopterengift als Erhaltungsdosis erreicht wird.

1.4.2.3.4.1. Steigerungsphase

Für die Steigerungsphase gibt es zahlreiche Behandlungsprotokolle. Es können 2 Vorgehensweisen unterschieden werden:
1)stationäre Schnellhyposensibilisierung mit wässriger Allergenzubereitung, Erreichen der Erhaltungsdosis nach einigen Stunden (Ultra-Rush) bis wenigen Tagen (Rush). Die stationären Bedingungen sind in diesem Fall aufgrund der Häufigkeit der Nebenwirkungen erforderlich. Die Häufigkeit von systemischen Nebenwirkungen in der Einleitungsphase liegt laut großen multizentrische Studien zwischen 8% und 20% (Sturm et al., 2018). Eine Überwachung durch medizinisches Personal und eine schnelle ärztliche Intervention für den Notfall müssen stets gewährleistet sein.

2)Ambulante konventionelle SIT mit wässriger oder Aluminiumhydroxyd-absorbierter Allergenzubereitung erreichen der Erhaltungsdosis nach Wochen bis Monaten (auch als Cluster-Protokolle).

Dosierungsschema	**Zeitdauer bis zur Erhaltungsdosis von 100 µg**	**Ort**	**Vorteile**	**Nachteile**

Ultrarush	3,5-6 Std.	Intensivstation	Weniger systemische Reaktionen bei Wespengift als bei Rush-Hypo	Geringere kumulative Dosen, immer überstarke Lokalreaktionen, für Folgeinjektionen wieder stationär
	1,5 Tage	Periphere Station		Kumulative Dosis 350 µg
Rush	4-15 Tage (Wichtig: Kontinuierliche Dosissteigerung!)	Periphere Station	Effektivstes Verhältnis von zeitlichem Aufwand und Schutzwirkung: Deshalb empfehlenswerteste Methode	
Cluster	29 Tage	Ambulant	Wöchentliche Abstände, bis zu 3 Injektionen pro Tag	
Konventionell	7-15 Wochen	Ambulant	Wöchentliche Injektionen, geringere Nebenwirkungsrate	Erst später Schutz, deshalb nur außerhalb der Flugzeit durchführen; Kontrolle/Behandlung von NW sind erschwert

Tabelle 5:Übersicht der gängigen Therapieschemata zur Venom-Immutherapie (Altmeyers Enzyklopaedie).

Methode der ersten Wahl ist die stationäre Rush-Hyposensibilisierung. Patienten mit dem Risiko schwerer Anaphylaxie sind stets so zu behandeln. Protokolle mit Erreichen der

Erhaltungsdosis erst nach mehreren Wochen bis Monaten sind nur bedingt geeignet, da der Patient durch erneute akzidentelle Stiche längere Zeit weitergefährdet ist und die Schutzwirkung verzögert erreicht wird. Dennoch ist es insgesamt auszugehen, dass die Wirksamkeit der Erhaltungsdosis, nicht vom Vorgehen in der Steigerungsphase abhängt (Przybilla et al., 2011).

1.4.2.3.4.2. Erhaltungsphase

Ist die Erhaltungsdosis erreicht, werden die Intervalle der Injektionen schrittweise auf den Abstand der Erhaltungstherapie ausgedehnt. Wurde in der Steigerungsphase eine wässrige Allergenzubereitung verwendet, kann nun mit einem Depotextrakt weiter behandelt werden. Die Standarderhaltungsdosis liegt bei 100 µg Hymenopterengift und wird nach Erreichen über einen Zeitraum von 3-5 Jahren appliziert. Bezüglich der Abständen der s.c. Injektionen wird empfohlen, im ersten Jahr der Behandlung alle 4 Wochen, im zweiten Jahr alle 6 Wochen und im Falle einer 5-jährigen Behandlung alle 8 Wochen ab dem 3. bis 5. Jahr zu injizieren (Bonifazi et al., 2005; Sturm et al., 2018).
Eine erhöhte Erhaltungsdosis von 200 µg wird bei Patienten empfohlen, die systemische Reaktionen nach einem Feldstich oder einer Stichprovokation trotz der 100 µg Erhaltungsdosis entwickeln (Ruëff et al. 2001b). Diese Option sollte auch bei Patienten mit erhöhtem Risiko für multiple Feldstiche (wie Imker) sowie bei Patienten mit Risikofaktoren für Therapieversagen in Betracht gezogen werden (Patienten mit Mastozytose, Bienengift-SIT) (Sturm et al., 2018).

1.4.2.3.5. Nebenwirkungen

Im Rahmen der SIT kommt es meist in der Steigerungsphase an der Injektionsstelle zu Rötung und Schwellung, die im weiteren Verlauf an Stärke abnehmen (Ruëff et al., 2001a). Unspezifische subjektive Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Müdigkeit sind häufig, systemische anaphylaktische Nebenwirkungen treten laut großen multizentrischen Studien während der Steigerungsphase, wie bereits erwähnt, bei 8% bis 20% der Behandelten auf, sie sind meist nur milde ausgeprägt (Pruritus, Flush, Urticaria) und benötigen in der Regel keine Therapie. Schwere anaphylaktische Reaktionen (Dyspnoe, Bewusstlosigkeit) treten sehr selten auf (Stoevesandt et al., 2014b). Bei Patienten mit Mastzellerkrankung sind systemische Nebenwirkungen und schwere Reaktionen häufiger. Da systemische Reaktionen auf die SIT Zeichen eines Therapieversagens sind, ist bei Patienten mit wiederholten systemischen Reaktionen eine Erhaltungsdosis von >200 µg angezeigt.
Durch Begleitmedikation mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum können örtliche und leichtere systemische Reaktionen unterdrückt oder abgemildert werden. Risiken und Folgen schwerer Nebenwirkungen können durch eine korrekte Indikationsstellung, geschultes

Personal und die Sicherung rascher Notfallmaßnahmen effizient reduziert werden (Wedi und Kapp, 2004).

1.4.2.3.6. Überprüfung der Wirksamkeit

Man spricht von einem Therapierfolg, sobald ein Stich des vormals allergieauslösenden Insekts infolge einer SIT ohne Ausbildung einer systemischen Reaktion toleriert wird. Nach abgeschlossener SIT stellen sich die Patienten erneut in der allergologischen Klinik oder in der Praxis vor. An den meisten Kliniken werden ein erneuter Intracutantest und eine erneute RAST-Untersuchung vorgenommen und mit den vor der Therapie erhobenen Ergebnissen verglichen. Die Laborparameter sind dennoch nicht geeignet, die Wirksamkeit der SIT zu überprüfen. Eine definitive Aussage über den Therapierfolg lässt sich nur nach erfolgter Stichprovokation oder durch einen Feldstich, bei dem das Insekt zweifelsfrei erkannt worden ist, treffen. Bei der Stichprovokation wird ein Patient unter medizinischer Überwachung durch ein lebendes Insekt gestochen.

2. Zielsetzung

Diese Studie untersuchte, welche Faktoren das Risiko einer schweren anaphylaktischen Reaktion Grad III und IV (nach Ring und Messmer 1977) nach einem Feldstich bei Patienten mit Hymenopterengiftallergien signifikant erhöhen, um Risikokonstellationen zu identifizieren und Patienten besser beraten zu können. Folgende mögliche Risikofaktoren sollten untersucht werden:

- Patienteneigenschaften: Alter, Geschlecht
- Anaphylaxie-assoziierte Befunde: Zeit bis zur Reaktion, Fehlen von Urtikaria/Angioödemen
- Nebenerkrankungen: pulmonale Erkrankungen (COPD,Asthma), kardiovaskuläre Erkrankungen (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz)
- Kardiovaskuläre Ko-Medikation: ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Sartane, Calcineurininhibitoren, ASS
- Faktoren, die erst nach der systemischen Reaktion auf den Insektenstich bestimmt wurden: erhöhte Mastzelltryptase, Vorliegen einer Mastozytose, Reaktionsschwelle im Prick-/Intracutan-Test, Höhe des spezifischen IgE

Darüber hinaus sollte analysiert werden, ob bei Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktion Grad III und IV nach einem Feldstich vermehrt schwere systemische anaphylaktische Reaktionen während der Einleitungsphase der SIT auftreten, um erhöhte Vorsichtsmaßnahmen bei der Einleitung der Therapie zu treffen.

3. Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit stellt eine Auswertung der in der Zeit von Januar 2007 bis April 2018 in der allergologischen Abteilung der Klinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Dresden (nachfolgend UKD) abgeschlossenen Hyposensibilisierungen bei Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie dar.

3.1. Durchführung der SIT-Einleitung am UKD

3.1.1. Ambulante Voruntersuchung

Initial erhielt jeder Patient einen ambulanten Untersuchungstermin, an dem eine ausführliche allergologische und allgemeinmedizinische Anamnese erhoben wurde. Angaben zu Alter und Geschlecht des Patienten, allgemeiner Anamnese, Einnahme von Medikamenten und dem Vorliegen von Nebenerkrankungen wurden in die Patientenakte aufgenommen. Es wurde anamnestisch erfasst welches Insekts eine systemische Reaktion hervorgerufen hat. Neben der Lokalisation des Stiches wurden alle aufgetretenen Symptome abgefragt und dokumentiert. Die stärkste stattgefundene systemische Reaktion auf einen Stich wurde nach der Einteilung nach Ring und Messmer klassifiziert und hiernach der Allergiegrad festgelegt. Bei Bedarf wurden zusätzliche Informationen vom Pflegepersonal, Hausärzten oder Notaufnahmeberichten abgerufen. Es erfolgte die Dokumentation aller erhobenen Angaben in der elektronischen Patientenakte im Orbis-Programm bzw. in dem speziellen Formular “UAC (University Allergy Centre) Insektengifttestung 9636“ **(Abbildung 2)**. Alle medizinischen Berichte wurden von der Leiterin der allergologischen Abteilung (A.B.) kontrolliert, um eine konsistente Datenqualität sicherzustellen.

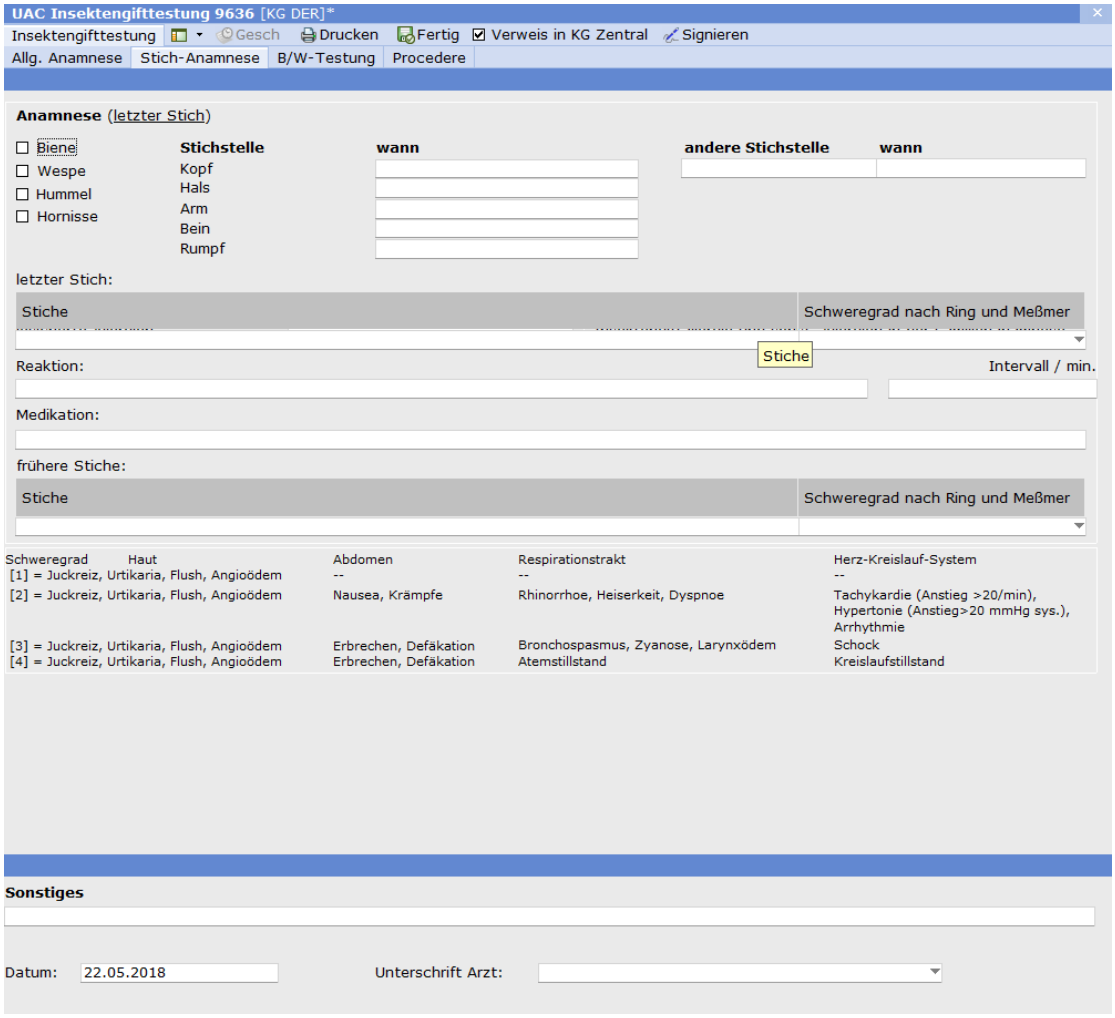


Abbildung 2: Dokumentationsformular der Insektengiftallergie im Orbis

3.1.2. Hauttests

Entsprechend der standardmäßig an der Hautklinik des UKD durchgeführten Diagnostik bei Hymenopterengiftallergie wurde bei jedem Patienten zunächst ein Pricktest und ggf. ein Intracutantest durchgeführt.

Bei dem Pricktest wurde an einer Unterarminnenseite, nach entsprechender Markierung in 1-2 Reihen, je 1 Tropfen der allergenhaltigen Lösung (ALK-Abello, Wedel, Deutschland) in Konzentrationen von 1µg/ml, 10µg/ml, 100µg/ml und 300µg/ml in 3-5 cm Abstand aufgetragen. Zusätzlich zu den potenziellen Allergenen erfolgte zum Ausschluss einer Urticaria factitia eine Testung mit physiologischer Kochsalzlösung und zur Beurteilung der Reaktionstätigkeit eine Positivkontrolle mit Histamin (0,1%). Nach dem Auftragen wurden die Tropfen mit einer Lanzette durchstoßen.

Der Intracutantest erfolgte am oberen Rücken. Zunächst wurde der Testbereich markiert, in dem anschließend mit einer 27gauge Kanüle eine Menge von jeweils ca. 0,02-0,05ml unterschiedlicher Giftverdünnungen (ALK-Abello, Wedel, Deutschland) intrakutan injiziert

wurde. Es wurde mit einer Verdünnung von 0,01µg/ml begonnen und die Konzentration schrittweise bis auf maximal 1µg/ml erhöht, sofern nicht vorher schon eine zweifach positive Reaktion auftrat. Eine Negativkontrolle mit NaCl 0,9% wurde ebenfalls i.c. injiziert. Die i.c. positive Kontrolle mit Histamindihydrochlorid 0,1% stand in unserer Klinik bis das Jahr 2014 zur Verfügung. Bei den nächsten Patienten wurde die Pricktest-Positivkontrolle auch für den Intrakutantest herangezogen.
Die Ablesung von beiden Tests erfolgte 20min nach der Testung. Erfasst wurden bei der Ablesung Erythem und Quaddel.
Hierfür wurde ein transparentes Lineal auf jedes einzelne Injektionsfeld aufgelegt und der Durchmesser der im Falle einer positiven Reaktion entstandenen Quaddel ausgemessen. Als positive Testreaktion galt beim Pricktest ein mittlerer Quaddeldurchmesser
von ≥ 3 mm, beim Intrakutantest ein Quaddeldurchmesser
von ≥ 5 mm. Die Bewertung der Reaktion erfolgte gemäß der Leitlinie für Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp- Reaktionen **(Tabelle 6)** (Ruëff et al., 2010).

Beurteilung	**Prick (mm Ø)**	**Intradermal (mm Ø)**
negativ	0	0
(+)	<3	<5
+	≥3 bis <4	≥5 bis <8
++	≥4 bis <5	≥8 bis <11
+++	≥5 bis <6	≥11 bis <15
++++	≥6	≥15

Tabelle 6: Semiquantatives Bewertungsschema von Prick- und Intradermaltest anhand des mittleren Quaddeldurchmessers. Beurteilung des Ergebnisses: (+) fraglich positive Reaktion; +,++,+++,++++ ein- bis vierfach positive Reaktion

In der vorliegenden Arbeit erfolgte zur Auswertung der Ergebnisse die folgende Klassifizierung der einzelnen Reaktionen:

Übersicht über die Einteilung der Hautreaktionen
Pricktest
„Reaktion 0“ fehlende Hautreaktion
„Reaktion 1“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 1µg/ml.
„Reaktion 2“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 10µg/ml.
„Reaktion 3“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 100µg/ml.
„Reaktion 4“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 300µg/ml.

I.C.-Test

„Reaktion 0“ fehlende Hautreaktion

„Reaktion 1“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 0,001µg/ml.

„Reaktion 2“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 0,01µg/ml.

„Reaktion 3“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 0,1µg/ml.

„Reaktion 4“ positive Hautreaktion auf die Verdünnung 1µg/ml.

Alle erhobenen Befunde wurden im Formular „UAC Insektengiftallergietestung 9636“ (Abbildung 3) dokumentiert.

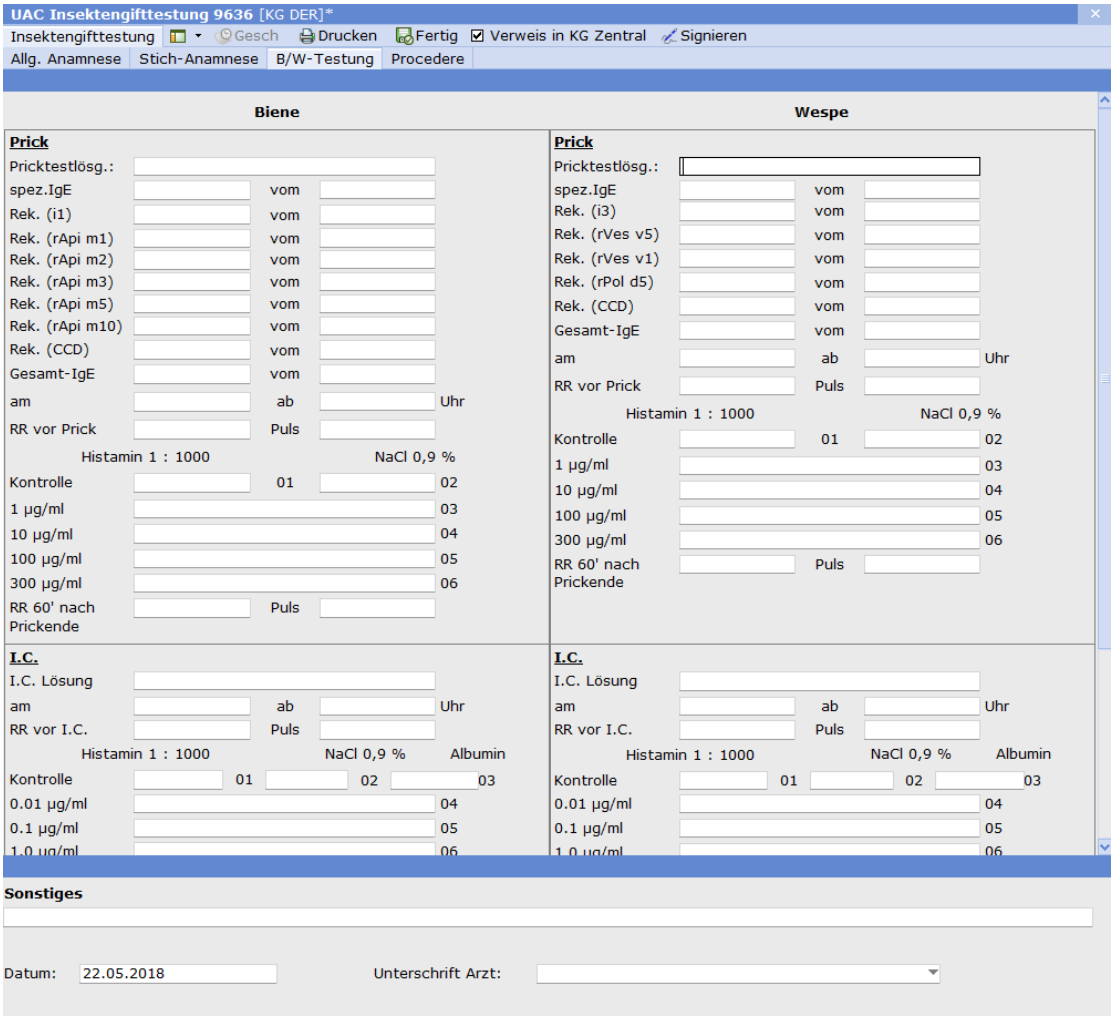


Abbildung 3: Dokumentation der Insektengifttestung im Orbis

3.1.3. In-vitro-Tests

Es erfolgte eine Blutentnahme für die Bestimmung des Gesamt IgEs und spezifischer IgE-Antikörper im Serum (mittels ImmunoCAP-Methode, Phadia, Uppsala, Schweden) und der MZT (mittels UniCapTryptase, Phadia) gemäß der Herstelleranweisung.

3.1.4. Indikationsstellung

Die Indikation zur Hyposensibilisierung stellte sich bei jedem Patienten mit einer anamnestisch stattgehabten systemischen Stichreaktion und dem Nachweis einer Sensibilisierung gegen das reaktionsauslösende Gift (durch sIgE/Prick/I.C.) (s. 1.4.2.3.2.). In einem Aufklärungsgespräch wurden mit dem Patienten der Therapieablauf, mögliche Nebenwirkungen, Erfolgsaussichten, Alternativen zur VIT sowie das Unterlassungsrisiko und spezielle Verhaltensinstruktionen besprochen. Es folgte eine schriftliche Einverständniserklärung, welche von Arzt und Patient unterschrieben wurde.

3.1.5. Therapieschemata

In den letzten Jahrzehnten hat am UKD vor allem das folgende, nach Brehler modifizierte „Rush-Schema“ Verwendung gefunden (Abbildung 4):

Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Beissert

Protokoll Insektengiftschnellhyposensibilisierung mit lyophilisiertem Insektengift DER-A6

Mitgeltende Unterlage | Seite 2 von 3

☐ **Wespengift** ☐ **Bienengift**

Tag	Flasche	Volumen	Abstand	RR vor *jeder* Injektion	Uhrzeit	Lokalisation	Reaktion	Unterschrift
1 **Datum:** _____	**1** (0,1 µg/ml)	0,2 ml						
		0,4 ml	30 min					
		0,8 ml	30 min					
	2 (1 µg/ml)	0,2 ml	30 min					
		0,4 ml	30 min					
		0,8 ml	30 min					
	3 (10 µg/ml)	0,2 ml	30 min					
		0,4 ml	30 min					
		0,8 ml	30 min					
2 **Datum:** _____	**3** (10 µg/ml)	0,8 ml						
	4 (100 µg/ml)	0,2 ml	1 h					
		0,4 ml	1 h					
		0,8 ml	1 h					
3 **Datum:** _____	**4** (100 µg/ml)	0,8 ml		stündliche RR-Kontrolle				
		1,0 ml	2 h					

Max. Einzeldosis 100 µg Insektengift, max. Tagesdosis 180 µg Insektengift, kumulativ 343,53 µg Insektengift

Fortführung: 1,0 ml Flasche 4 ALK Depot oder 1,0 ml Lyophilisat (100µg) nach 1 Woche, nach weiteren 2 Wochen, danach alle 4 Wochen

Unterschrift + Stempel: .....

Version 1	Erstellt am: 25.10.2016	Erstellt durch: Prof. Bauer

© Klinik und Poliklinik für Dermatologie, 2016
Alle Rechte vorbehalten, Vervielfältigung nur mit Genehmigung

Abbildung 4. Protokoll Insektengiftschnellhyposensibilisierung, mod. nach Brehler

3.1.6. Injektionsgifte

Im Laufe der letzten Jahrzehnte sind auf dem Gebiet der VIT stets neue pharmakologische Produkte entwickelt und zugelassen worden. Bei den zwischen 2007 und 2018 am UKD zur VIT bei Hymenopterengiftallergie verwendeten Injektionsgiften handelte es sich um Produkte der Firma ALK Abelló (Wedel, Deutschland) und der Firma HAL Allergy (Düsseldorf, Deutschland):

1) ALK Insektengiftlyophilisat SQ
2) ALK Reless Insektengiftlyophylisat
3) VENOMENHAL lyophilisiertes Insektengift

3.1.7. Durchführung der VIT

Zur Einleitung blieben die Patienten je nach angewendetem Injektionsschema einige Tage stationär in der Klinik für Dermatologie und Allergologie. Die meisten Patienten, die in die vorliegende Arbeit mit eingingen, erhielten Injektionen nach dem oben genannten „Rush-Schema“, welches jeweils einen 3-tägigen stationären Aufenthalt zur Initialtherapie vorsieht. Je nach Ausprägung der Nebenwirkungen während der Steigerungsphase musste im Individualfall eine weniger rasche Erhöhung der applizierten Giftkonzentration gewählt oder um eine Stufe rückverdünnt werden. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis von 100µg blieb der Patient in der Regel noch 6 Stunden zur Überwachung stationär und konnte anschließend bei Beschwerdefreiheit entlassen werden. Es folgten ambulante Injektionen in Höhe der Erhaltungsdosis im Abstand von zunächst einer, später zwei und schließlich 4-6 Wochen. Die empfohlene Gesamttherapiedauer lag bei 3-5 Jahren.

3.1.8. Nebenwirkungen

Während der SIT-Einleitung wurde zu allen Injektionszeitpunkten die Ausprägung eventuell aufgetretener Nebenwirkungen in dem oben genannten Protokoll erfasst und dokumentiert. Die jeweils stärkste aufgetretene Nebenwirkung wurde für die statistische Auswertung in der vorliegenden Arbeit zusammengefasst. Des Weiteren wurde die Klassifikation der Nebenwirkungen etwas modifiziert, um differenziertere Aussagen zu der Schwere der Nebenwirkungen machen zu können. Speziell die übersteigerte Lokalreaktion konnte so erfasst werden, obwohl sie im eigentlichen Sinne noch keine systemische Reaktion darstellt. Die Einteilung der Schweregrade von Nebenwirkungen lautet:

„Reaktion 1“ Lokalreaktion
„Reaktion 2“ übersteigerte Lokalreaktion
„Reaktion 3“ systemische Reaktion Grad 1 nach RING UND MEßMER
„Reaktion 4“ systemische Reaktion Grad 2 nach RING UND MEßMER
„Reaktion 5“ systemische Reaktion Grad 3 nach RING UND MEßMER

3.2. Auswertung der Patientenakten

Die Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus erfasst seit 2007 Daten von erwachsenen Patienten, die sich einer 3-tägigen Schnellhyposensibilisierung gegenüber Insektengift unterziehen. Für die aktuelle geplante Auswertung stehen 500 Datensätze zur Verfügung. Ausschließlich diejenigen Patientenakten, die vollständige Informationen zu den Allergieparametern vor der Schnellhyposensibilisierung und den Therapieverlauf aufwiesen, wurden in das Patientenkollektiv mit aufgenommen.

3.2.1. Auswertung der erhobenen Daten

Der Hauptfokus der Auswertungen der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, welche Faktoren das Risiko einer schweren anaphylaktischen Reaktion Grad III und IV (nach Ring und Messmer 1977) nach einem Feldstich bei Patienten mit Hymenopterengiftallergien signifikant erhöhen, um Risikokonstellationen zu identifizieren und Patienten besser beraten zu können. Darüber hinaus sollte analysiert werden, ob bei Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktion Grad III und IV nach einem Feldstich vermehrt schwere systemische anaphylaktische Reaktionen während der Einleitungsphase der SIT auftreten, um erhöhte Vorsichtsmaßnahmen bei der Einleitung der Therapie zu treffen.

3.2.2. Angewandte statistische Tests

3.2.2.1. Bivariate Auswertung

Für die bivariate statistische Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 17.0 für Mac (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Zur Prüfung der Assoziation der Schwere der Reaktion (klassifiziert in Grad I/II und III/IV) mit binären kategorialen Variablen (Fehlen von Urtikaria/Angioödem, Geschlecht, Vorliegen einer Mastozytose, Vorliegen von kardiovaskulären/pulmonalen Erkrankungen, Hausmedikation, MZT dichotom, Alter dichotom) wurde der exakte Test nach Fisher und mit den metrischen Variablen (MZT, Alter, Zeit bis zur Reaktion) der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die Korrelationen wurden mittels Graphiken dargestellt. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie waren die Informationen nicht in jedem Datensatz vollständig. In diesen Fällen wurden die jeweils gültigen Prozente berechnet. Alle Tests waren zweiseitig und ein Wert von $P < 0{,}05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3.2.2.2. Multiple logistische Regressionsanalyse

Die multiple logistische Regressionsanalyse testet, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Variablen und einer abhängigen binären Variable besteht.

In unserer Studie wurde der Einfluss der unten stehenden unabhängigen Variablen untersucht. Alle unabhängigen Variablen wurden zuvor dichotomisiert:

- Mastzelltryptase (≤11,4µg/l, >11,4µg/l)
- kardiovaskuläre Erkrankungen (mindestens eine kardiovaskuläre Erkrankung, keine kardiovaskuläre Erkrankung)
- Hausmedikation mit Betablocker (ja/nein)
- Hausmedikation mit ACE-Hemmer (ja/nein)
- Alter (dichotom: ≤40 Jahre, >40 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Zeit bis zur Reaktion (≤5min, >5min)
- Vorliegen einer Hautreaktion (Urtikaria oder/und Angioödem, weder Urtikaria noch Angioödem).

Geprüft wurde der Einfluss dieser Faktoren auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich.
Die Regressionsanalyse erfolgte mit der Funktion bayesglm des Pakets arm für R Statistics (Ref Gelman). Diese Funktion verwendet eine schwach informative A-priori-Verteilung. Damit begegnet sie dem in der logistischen Regressionsanalyse verbreiteten Problem der Datenseparation und wird als Standardmethode empfohlen. Die Prüfung erfolgte auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.
Zusätzlich wurde die Art der Insektengiftallergie als möglicher Confounder in das Regressionsmodell aufgenommen. Die Patienten mit Wespenstich stellten aufgrund ihrer großen Anzahl die Referenzkategorie im Modell dar. Die 7 Patienten mit Hornissen- und Wespengiftallergie wurden in die Gruppe mit Wespengiftallergie aufgenommen und die 2 Patienten mit Hornissen-, Bienen- und Wespengiftallergie in die Gruppe mit Doppelsensibilisierung (Wespen- und Bienengiftallergie).

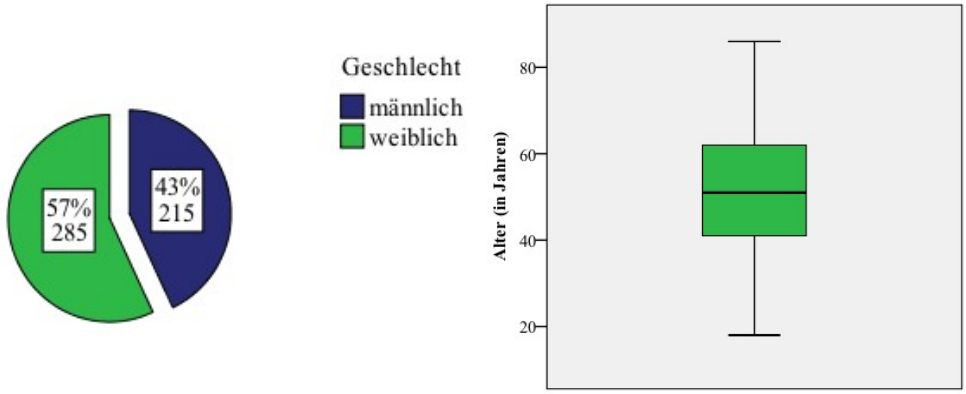
3.2.2.3. Relatives Risiko

Das relative Risiko (RR) drückt aus, um welchen Faktor sich ein Risiko in zwei Gruppen unterscheidet. Es wird also das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten für ein Ereignis/Merkmal dargestellt.
In unserer Analyse ist dieses Ereignis eine anaphylaktische/systemische Reaktion (Grad I bis IV nach Ring und Messmer) während der Einleitungsphase der SIT unter den Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion I oder II nach Feldstich erlitten verglichen zu den Patienten mit anaphylaktischer Reaktion Grad III und IV nach Hymenopterenfeldstich.
Auch mittels SPSS wurde die Kreuztabelle dargestellt und das Konfidenzintervall berechnet.

4. Ergebnisse

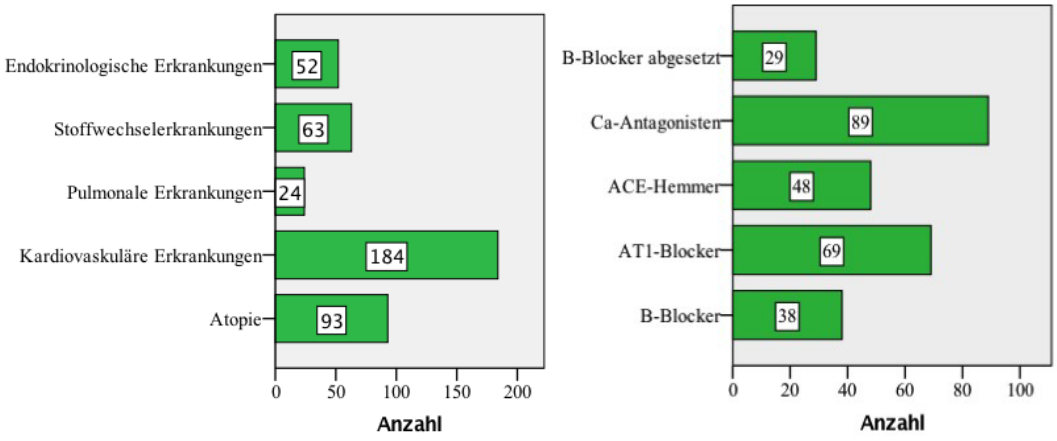
4.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv, dessen Daten in die Gesamtauswertung mit eingingen, umfasste 500 Patienten, darunter 215 Männer (43%) und 285 Frauen (57%). In der Altersverteilung zeigte sich ein Mittelwert von 51,36 Jahren und ein Median von 51 Jahren. Der jüngste Patient war bei Aufnahme zur SIT 18 Jahre alt, der älteste 86 Jahre alt **(Diagr. 1)**.



Diagr. 1: Alters- und Geschlechterverteilung

Bezüglich der Vorerkrankungen zeigte sich anamnestisch bei 93 Patienten (18,6%) eine atopische Diathese, bei 184 Patienten (36,8%) kardiovaskuläre Erkrankungen, bei 22 Patienten (4,4%) pulmonale Erkrankungen, bei 63 Patienten (12,6%) Stoffwechselerkrankungen und bei 52 Patienten (10,4%) endokrinologische Erkrankungen. Von den 184 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gaben 172 (34,4%) arterielle Hypertonie an, während schwere Erkrankungen wie KHK (n=5) oder Herzinsuffizienz (n=2) viel seltener waren. Unter „Atopie“ wurde die Anzahl der Patienten mit respiratorischer Atopie (Asthma) und atopischer Dermatitis/atopischen Stigmata zusammengefasst. Das atopische Asthma wurde sowohl als pulmonale Erkrankung als auch als Atopie erfasst **(Diagr. 2).** Von den 24 Patienten mit pulmonalen Erkrankungen gaben im Einzelnen 22 Patienten Asthma und 2 Patienten COPD an.



Diagr. 2: Nebenerkrankungen und Ko-Medikation während SIT (Häufigkeitsverteilung)

168 Patienten (33,6%) nahmen während der Schnellhyposensibilisierung Antihypertensiva ein, 38 davon (7,6%) B-Blocker, 69 (13,8%) AT1-Blocker, 48 (9,6%) ACE-Hemmer und 89 (17,8%) Ca-Antagonisten. Bei 29 Patienten (5,8%) wurde die B-Blocker-Therapie vor der Einleitung der SIT abgesetzt **(Diagr. 2).**

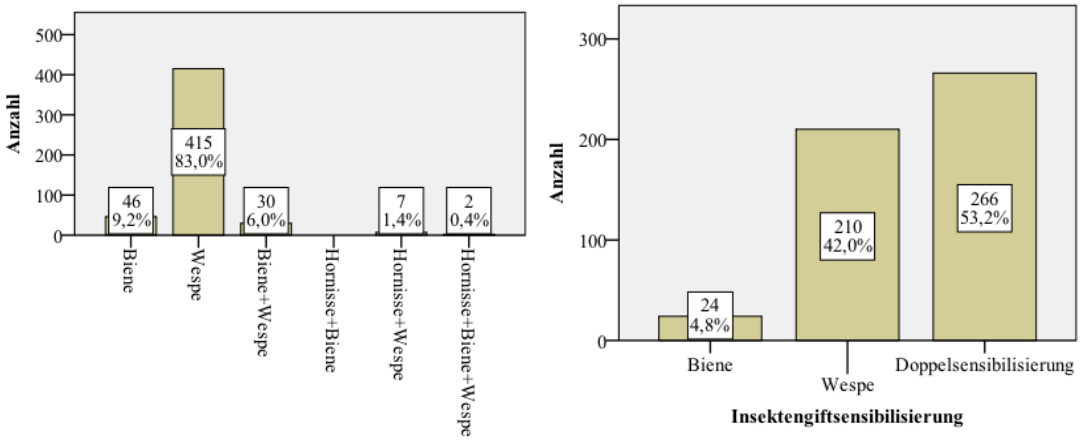
Andere signifikante Nebenerkrankungen in dem Patientenkollektiv waren Schilddrüsenfunktionsstörungen bei 52 Patienten (10,4%), 46 davon mit Hypothyreose und 3 davon mit Hyperthyreose, Diabetes mellitus Typ II bei 31 Patienten (6,2%) und Hypercholesterinämie bei 39 Patienten (7,8%).

4.2. Anamnese der anaphylaktischen Reaktion nach Hymenopterenfeldstich

4.2.1. Verlauf der anaphylaktischen Reaktion

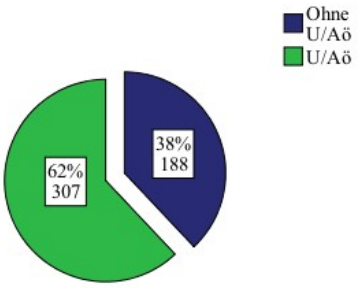
Das Patientenkollektiv umfasste 46 Patienten (9,2%) mit Insektengiftallergie auf Biene, 422 (84,6%) auf Wespe (bei 7 Patienten (1,4%) davon klinisch ausgelöst durch Hornissenstiche) und 31 (6,2%) auf Biene und Wespe (bei 2 (0,4%)Patienten davon klinisch ausgelöst durch Hornissenstiche).

Bei 24 Patienten (4,8%) ließ sich eine ausschließliche Sensibilisierung auf Bienengift nachweisen, bei 210 (42%) auf Wespengift und bei 266 Patienten (53,2%) eine Doppelsensibilisierung auf Wespen- und Bienengift **(Diagr. 3).** Als Doppelsensibilisierungen wurden alle durch mindestens einen Test (Prick-Test, I.C.-Test, sIgE) nachgewiesenen Sensibilisierungen sowohl gegen Bienengift als auch gegen Wespengift erfasst.



Diagr. 3: Art der klinisch relevanten Hymenopterengiftallergie (links) und Hymenopterengiftsensibilisierung (rechts) (Häufigkeitsverteilung)

250 (50%) Patienten gaben Auftreten von Urtikaria während der anaphylaktischen Reaktion an und 136 (27,2%) Patienten das Auftreten vom Angioödem. Insgesamt trat bei 307 Patienten (62%) eine Hautsymptomatik in der Form von Urtikaria/Angioödem auf. Urtikaria und Angioödem fehlten bei 188 Patienten (38%). Die Verteilung von Fehlen/Vorliegen einer Hautsymptomatik wird im folgenden Diagramm demonstriert **(Diagr. 4).**



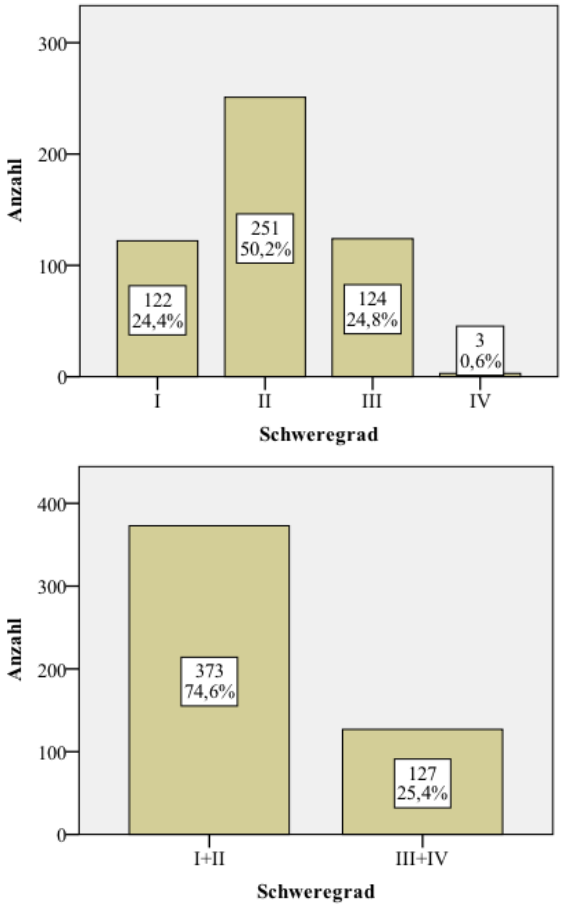
Diagr. 4: Fehlen/Vorliegen von Urticaria/Angioödem (Häufigkeitsverteilung)

Die Häufigkeiten der Schweregrade der anaphylaktischen Reaktion (anamnestisch) nach RING UND MEßMER waren **(Tabelle 7)**:

Schweregrad der Anaphylaxie (nach Ring und Meßmer)	Häufigkeit
Grad I	122 Patienten (24,4%)
Grad II	251 Patienten (50,2%)
Grad III	124 Patienten (24,8%)
Grad IV	3 Patienten (0,6%)

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade der anaphylaktischen Reaktion (nach Ring und Meßmer).

Für die bivariate Analyse wurden die Reaktionen Grad I und II und die Reaktionen Grad III und IV zusammengefasst. Somit entsteht die folgende Häufigkeitsverteilung **(Diagr. 5):**

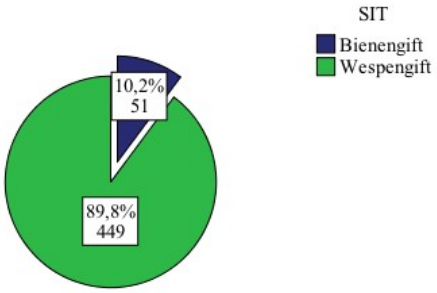


Diagr. 5: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade auf 4 (I,II,III,IV) und auf 2 Gruppen (I/II, III/IV)

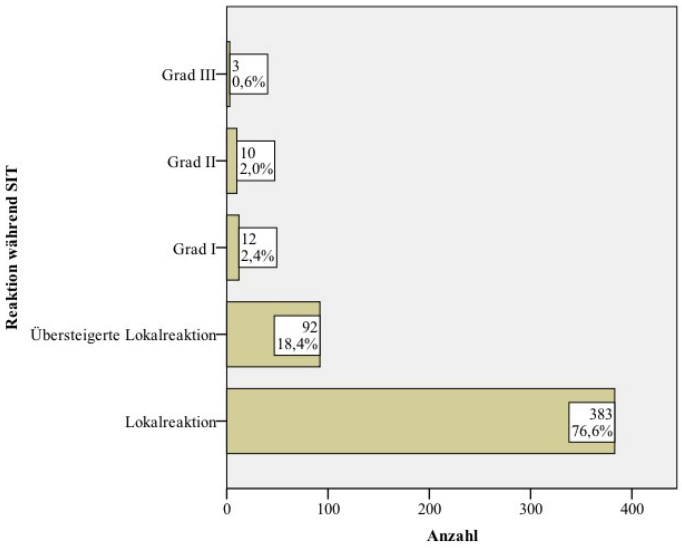
4.2.2. Einleitungsphase der SIT

Es wurden 51 SIT mit Bienengift (10,2%) und 449 mit Wespengift (89,8%) durchgeführt.

(Diagr. 6: Art der Hyposensibilisierung)



Bei 383 (76,6%) Schnellhyposensibilisierungen kam es nur zu einer Lokalreaktion, bei 92 (18,4%) zu einer übersteigerten Lokalreaktion, bei **12 (2,4%)** zu einer anaphylaktischen Reaktion Grad I nach RING UND MEßMER, bei **10 (2%)** zu einer Reaktion Grad II und bei **3** Patienten **(0,6%)** zu einer Reaktion Grad III. Insgesamt zeigte sich eine systemische Reaktion bei **25** Patienten des Patientenkollektivs (5%) **(Diagr. 7)**.



Diagr. 7: Häufigkeitsverteilung der Reaktion während SIT

Aufgrund der oben genannten Reaktionen erfolgte bei 9 Patienten (1,8%) eine Dosisreduktion der Schnellhyposensibilisierung, bei 7 Patienten (1,4%) wurde vor der Fortführung der SIT eine Prämedikation mit Antihistaminika verabreicht, bei 19 Patienten (3,8%) erfolgte eine Intervallverlängerung und bei 7 Patienten (1,4%) wurde die SIT abgebrochen (bei 5 Patienten am 2. Tag und bei 2 Patienten am 3. Tag des "Rush"-Schemas). Die SIT wurde bei 5 von den 7 Patienten mit Abbruch der Hyposensibilisierung im Verlauf mit langsamer Aufdosierung des Insektengifts und größeren Abständen erneut eingeleitet. 2 Patienten lehnten die erneute Therapieeinleitung ab.

Therapeutisch wurden 162 Patienten (32,4%) mit oralen Antihistaminika, 17 (3,4%) mit externen Glukokortikoiden und oralen Antihistaminika und 5 (1%) mit oralen und i.v. Antihistaminika sowie i.v. Glukokortikoide behandelt. Eine Patientin mit Grad III Reaktion wurde mit i.m. und i.v. Adrenalin, i.v. und oralen Glukokortikoiden behandelt und wurde auf der Intensivstation überwacht. Insgesamt wurden 100 Patienten (20%) mit systemischer

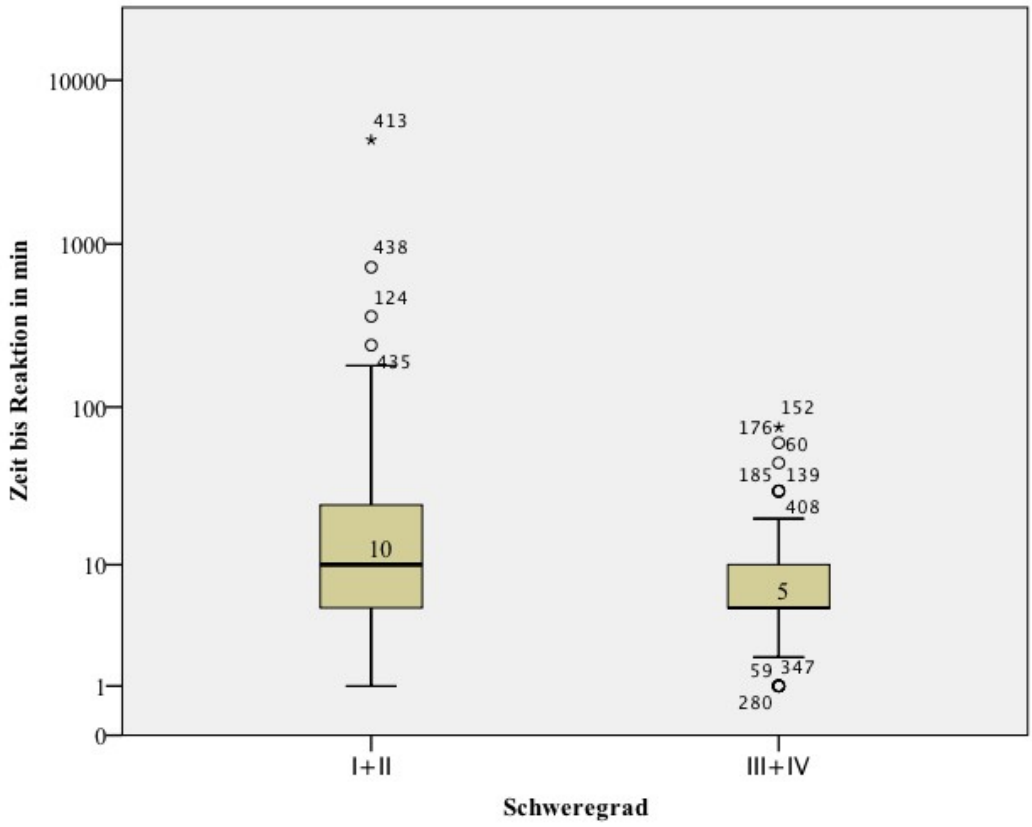
Therapie (oral oder i.v.) behandelt.

Abgesehen von den anaphylaktischen Reaktionen kam es bei 41 Patienten (8,2%) zu einer Hypertonie Grad I während der SIT-Einleitung.

4.3. Mögliche Einflussfaktoren auf die Schwere der Reaktion auf Hymenopterenfeldstich

4.3.1. Zeit bis zur Reaktion

419 Patienten konnten die Zeit bis zu der anaphylaktischen Reaktion anamnestisch angeben und sie wird im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Reaktion in dem folgenden Boxplotdiagramm demonstriert **(Diagr. 8).** Der Mittelwert der Zeit bis zur Reaktion war 29,62 min und der Medianwert 10min. Wie es in dem Boxplotdiagramm dargestellt wird, hatten die Reaktionen Grad I/II eine längere Medianzeit (10min) und eine größere Abweichung mit zahlreichen Ausreißern verglichen zu den Reaktionen Grad III/IV(Medianzeit 5min).



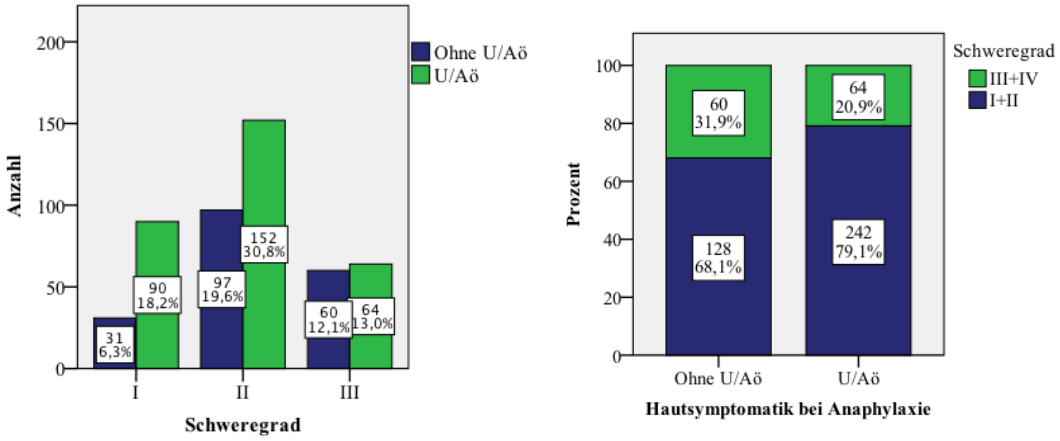
Diagr. 8: Zeit bis zur Reaktion in min (logarithmische Skala)

Diese Assoziation zwischen dem Schweregrad und der Zeit bis zur Reaktion zeigte sich bei dem Mann-Whitney-U-Test **signifikant** (p=0,004, 2-seitig).

4.3.2. Fehlen von Urtikaria/Angioödemen

Die Verteilung der Anaphylaxiegrade je nach Vorhandensein oder Fehlen einer Hautsymptomatik (Urtikaria und/oder Angioödem) wird im folgenden Diagramm demonstriert. Bei den 3 Patienten mit Grad IV-Reaktion wurde das Vorliegen oder Fehlen einer Hautsymptomatik aufgrund der Bewusstlosigkeit und der Überwachung auf der Intensivstation nicht explizit dokumentiert. Obwohl die fehlende Dokumentation der Hautsymptome auf das Fehlen von Urtikaria/Angioödem hinweist, wurden diese 3 Patienten initial nicht in die statistische Prüfung eingeschlossen. Es ergab sich, dass 31,9% der Patienten ohne Hautsymptomatik in Form von Urtikaria und/oder Angioödem eine schwergradige Reaktion Grad III/IV hatten im Vergleich zu 20,9% der Patienten mit Hautsymptomatik.

Daraufhin wurde die Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Urtikaria/Angioödem mittels exaktem Test nach Fisher geprüft und dabei zeigte sich, dass die Verteilung der Anaphylaxiegrade I/II und III/IV sich zwischen dem Fehlen und dem Vorhandensein von Urtikaria/Angioödem **signifikant** unterschied (exakter Test nach Fisher, p=0,007, 2-seitig) **(Diagr. 9).** Diese Assoziation wird noch stärker, wenn die 3 Patienten mit Anaphylaxie Grad IV als Probanden mit Fehlen einer Hautsymptomatik in die Analyse eingeschlossen werden (exakter Test nach Fisher, p=0,003, 2-seitig).



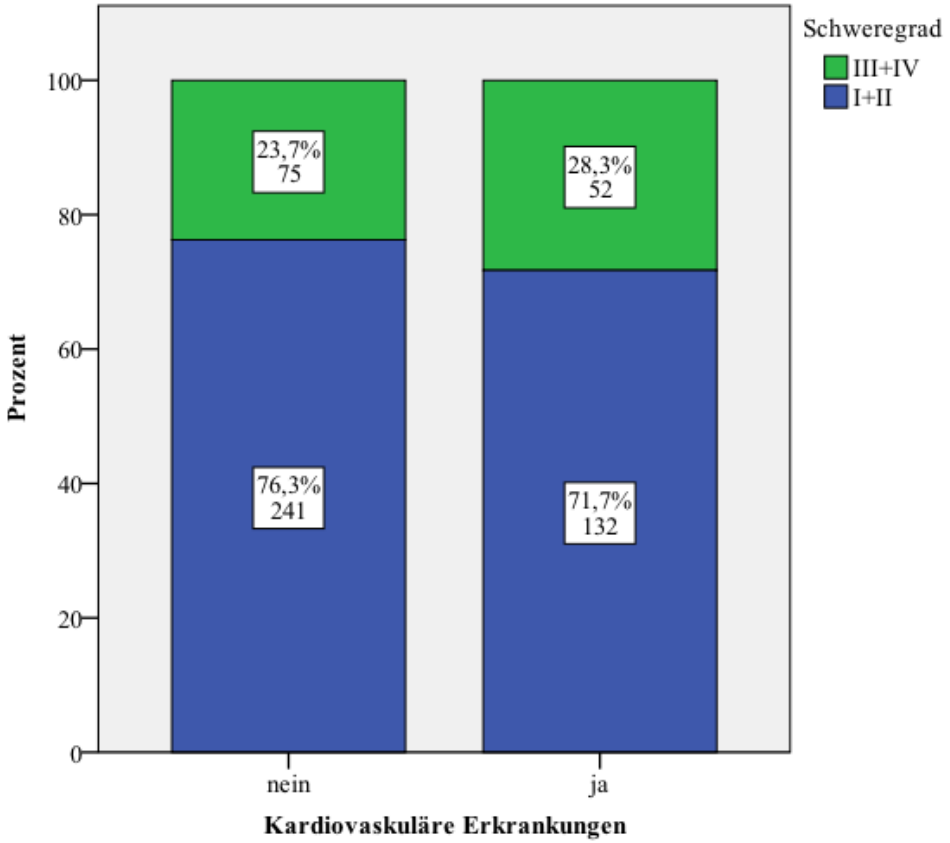
Diagr. 9: Verteilung des Fehlens/Vorliegens von Urtikaria/Angioödem auf die 4 Anaphylaxiegrade (I,II,III,IV) und auf die 2 Anaphylaxie-Gruppen (I/II und III/IV)

4.3.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Wie es im folgenden Diagramm dargestellt wird, zeigte sich die Verteilung der Schweregrade je nach Fehlen oder Vorhandensein von kardiovaskulären Vorerkrankungen weitgehend unverändert (ca. 5% Unterschied) **(Diagr. 10).**

Tatsächlich ließ sich **keine signifikante Assoziation** zwischen den zwei Variablen

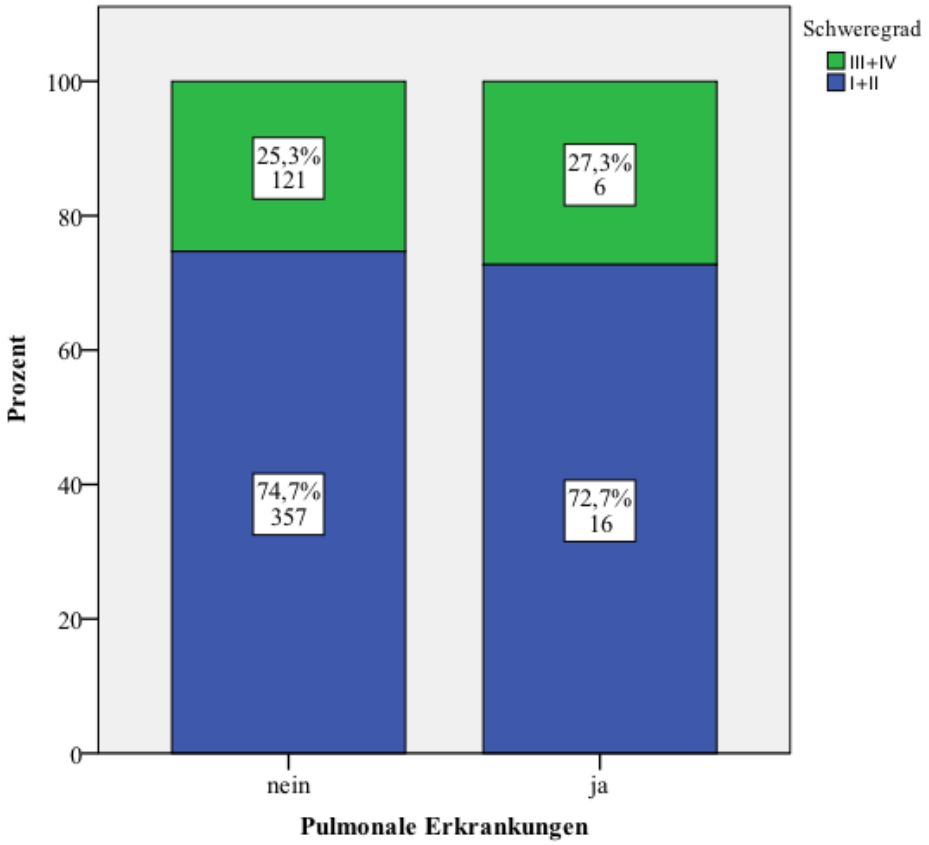
nachweisen (exakter Test nach Fisher: p=0,287, 2-seitig).



Diagr. 10: Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf das Vorliegen/Fehlen von kardiovaskulären Erkrankungen

4.3.4.Pulmonale Erkrankungen

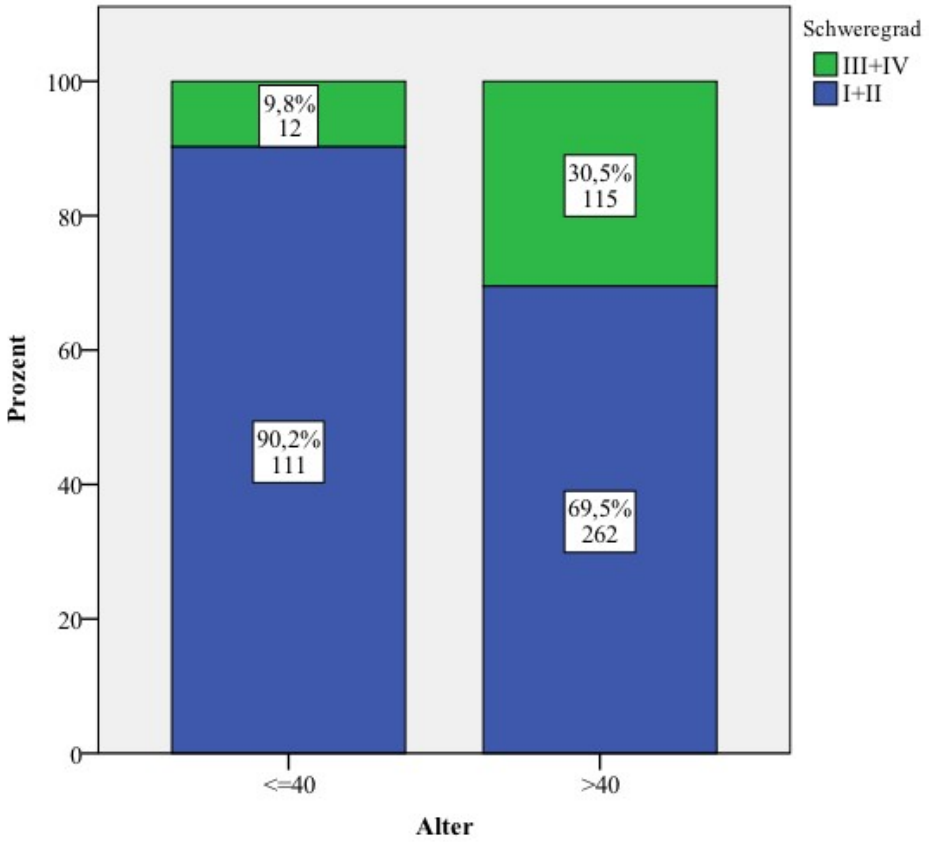
Ebenfalls zeigte sich **keine signifikante Assoziation** zwischen dem Schweregrad der Reaktion und dem Fehlen/Vorhandensein von pulmonalen Erkrankungen (Asthma,COPD) (Exakter Test nach Fisher: p=0,802, 2-seitig) **(Diagr. 11).**



Diagr. 11: Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf das Vorliegen/Fehlen von pulmonalen Erkrankungen (COPD,Asthma)

4.3.5. Alter

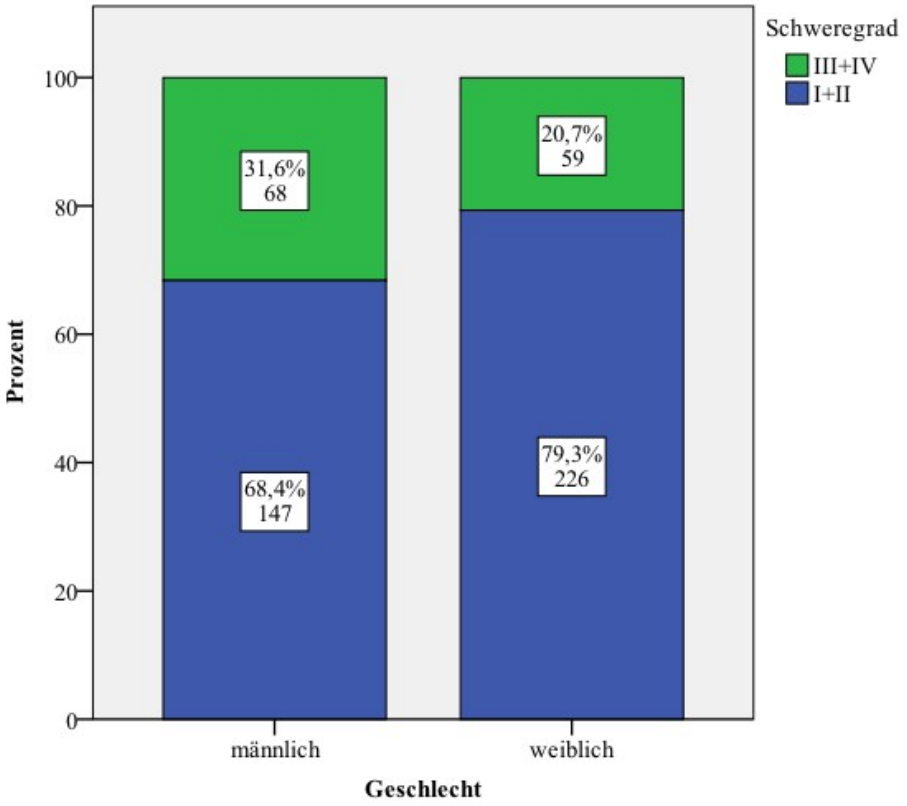
Die Verteilung der Schweregrade zeigte sich einen Unterschied zwischen den jüngeren (≤40 Jahre alt) und den älteren Patienten (>40 Jahre alt). Wie es im folgenden Diagramm dargestellt wird, zeigten sich bei den älteren Patienten anteilig mehr Grad III und IV Reaktionen (30,5%) verglichen zu den jüngeren Patienten (12%) **(Diagr. 12).** Dieser Unterschied zeigte sich **signifikant** (Exakter Test nach Fisher: $p<0,001$).



Diagr. 12: Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf das Alter (dichotom: ≤40 und >40 Jahre alt)

4.3.6. Geschlecht

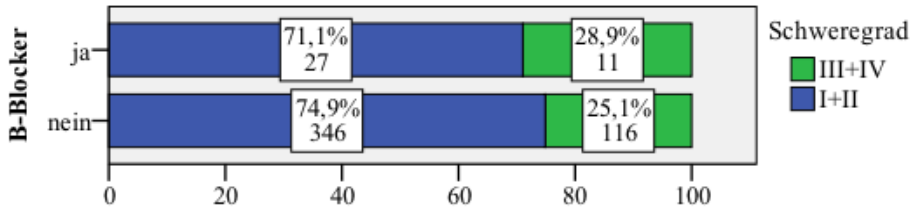
Im folgenden Diagramm wird demonstriert, dass die Männer (31,6%) unseres Kollektivs anteilig mehr schwergradige Reaktionen (Grad III/IV) hatten, verglichen zu den Frauen (20,7%) **(Diagr. 13)**. Diese Assoziation zwischen dem Geschlecht und dem Schweregrad der Reaktion konnte **signifikant** aufgezeigt werden (exakter Test nach Fisher: p=0,007, 2-seitig).

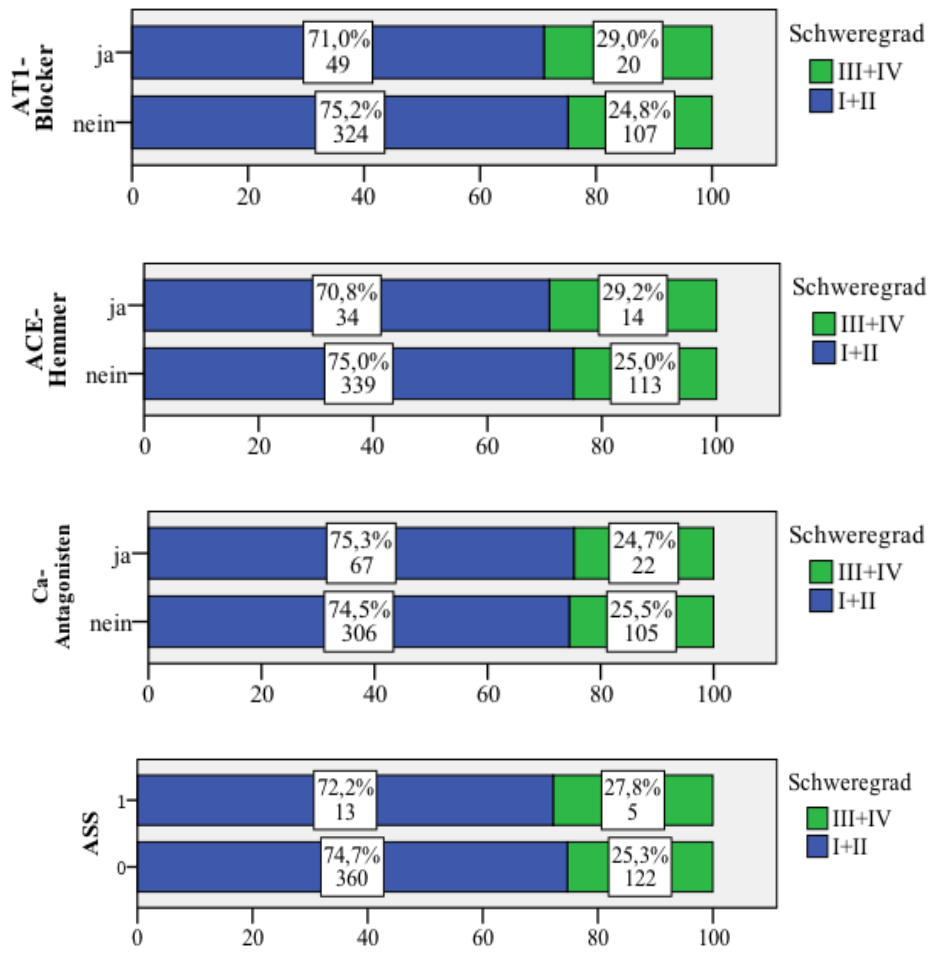


Diagr. 13: Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf das Geschlecht

4.3.7. Kardiovaskuläre Ko-Medikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

In der statistischen Auswertung unseres Patientenkollektivs konnte keine Korrelation zwischen der kardiovaskulären Ko-Medikation mit B-Blocker (Exakter Test nach Fisher: p=0,567, 2-seitig), ACE-Hemmer (Exakter Test nach Fisher: p=0,601, 2-seitig), AT1-Blocker (Exakter Test nach Fisher: p=0,459, 2-seitig), Ca-Antagonisten (Exakter Test nach Fisher: p=1,000, 2-seitig) und ASS (exakter Test nach Fisher: p=0,786) und dem Schweregrad der Reaktion festgestellt werden **(Diagr. 14).**





Diagr. 14: Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf die Ko-Medikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.

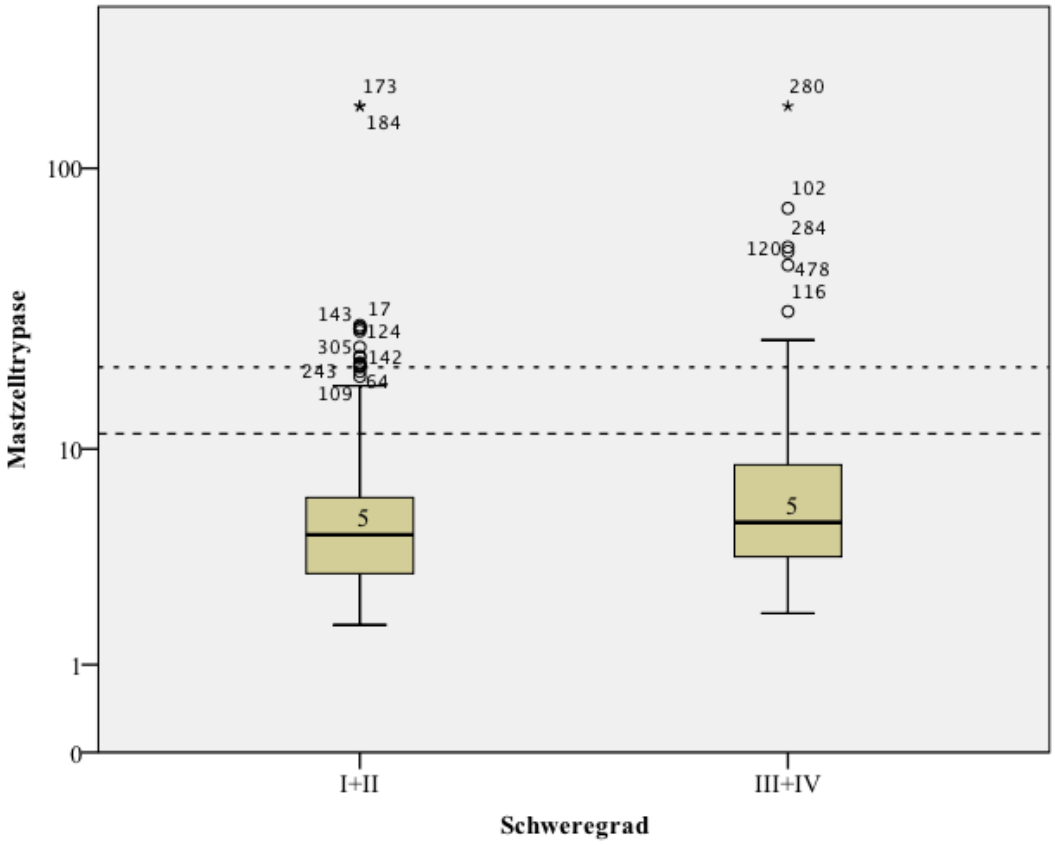
4.4. Mögliche Einflussfaktoren, die erst nach der systemischen Reaktion auf den Insektenstich bestimmt wurden.

4.4.1. Erhöhte Mastzelltryptasekonzentration

Die Mastzelltryptasekonzentration (MZT) wurde bei 491 Patienten in unserer Studie bestimmt. Bei 55 (11,2%) Patienten des gesamten Kollektivs wurde eine erhöhte MZT (>11,4 µg / L) festgestellt. In der Subgruppe der Patienten mit einer schweren Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich (Grad III/IV) zeigte sich eine erhöhte MZT bei 22 Patienten (22,6%) und in der Subgruppe der Patienten mit einer Grad I/II Reaktion bei 33 (9%) Patienten. Dieser Unterschied zeigte sich **signifikant** (exakter Test nach Fisher: p=0,013, 2-seitig).

Eine grafische Darstellung der Streuungsbreite der Mastzelltryptasekonzentration im Serum in Abhängigkeit vom Schweregrad der Stichreaktion zeigt das folgende Diagramm (**Diagr. 15**, logarithmische Skala). Obwohl der Medianwert der Mastzelltryptase sich unverändert bei den anaphylaktischen Reaktionen Grad I/II und III/IV zeigte, war die Abweichung der

Mastzelltryptase bei den Reaktionen Grad III/IV deutlich breiter mit multiplen Ausreißern. Diese Assoziation zwischen der metrischen Mastzelltryptase und dem Schweregrad zeigte sich ebenfalls **signifikant** (Mann-Whitney-U-Test, p=0,004, 2-seitig).



Diagr. 15: Grafische Darstellung der Streuungsbreite der Mastzelltryptasekonzentrationen (µg/l) im Serum in Abhängigkeit vom Schweregrad der Stichreaktion (logarithmische Skala, ---- 11,4 µg/l, ... 20 µg/l).

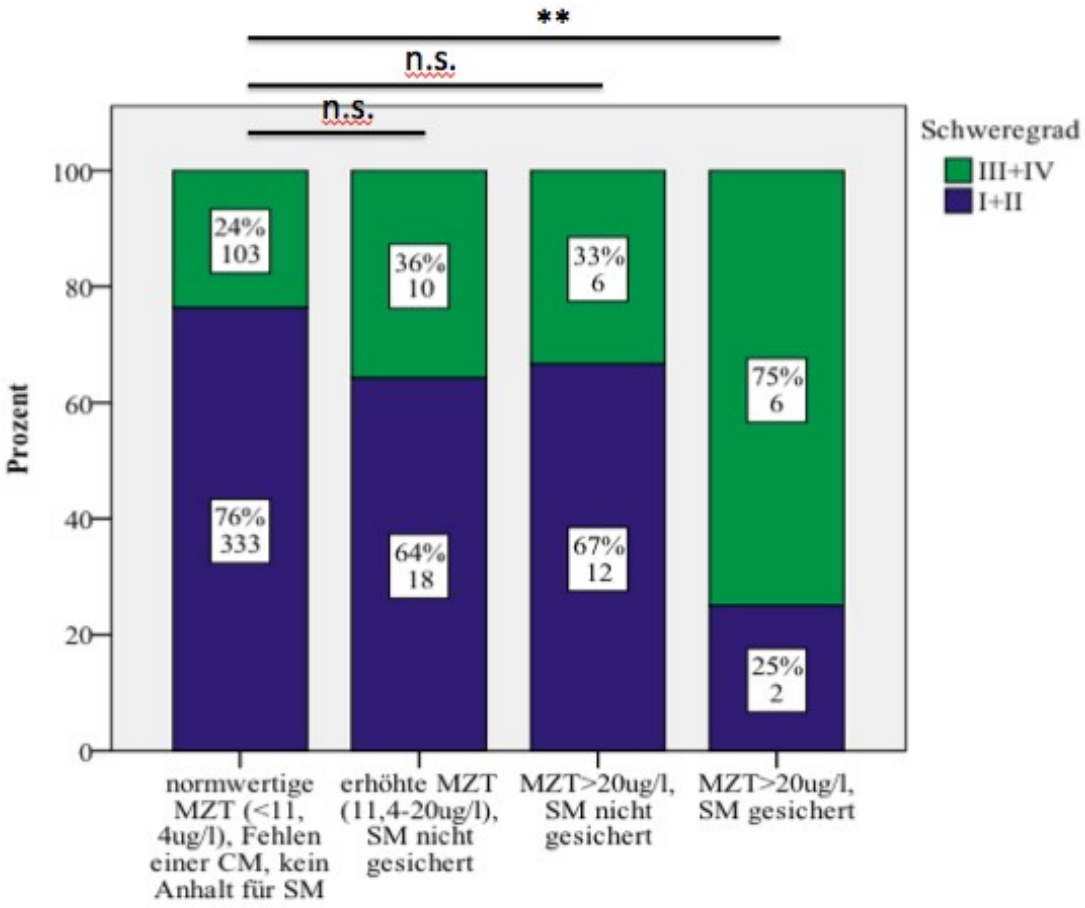
Des Weiteren prüften wir die Assoziation zwischen der MZT und dem Auftreten einer Hautsymptomatik in Form von Urtikaria/Angioödem während der Anaphylaxie. In der Subgruppe der Patienten ohne Hautsymptomatik zeigte sich eine erhöhte MZT (>11,4 µg/l) bei 34 Patienten (65,4%) und in der Subgruppe der Patienten mit Hautsymptomatik bei 18 (34,6%) Patienten. Dieser Unterschied zeigte sich **signifikant** (exakter Test nach Fisher: p<0,001, 2-seitig).

Darüber hinaus untersuchten wir die Korrelation zwischen der MZT und dem Alter der Patienten. Dabei stellten wir fest, dass die älteren Patienten in unserem Kollektiv (>40 Jahre alt) einen höheren MZT-Mittelwert aufwiesen im Vergleich zu den jüngeren Patienten (≤40 Jahre alt). Diese Assoziation zeigte sich ebenfalls hochsignifikant (Mann-Whitney-U-Test, p<0,001, 2-seitig).

4.4.2. Mastozytose

8 Patienten (1,6%) hatten eine mittels Knochenmarkpunktion (KMP) gesicherte systemische Mastozytose (SM) (7 Patienten mit indolenter SM und 1 Patient mit smoldering SM) und 6 davon (75%) hatten eine Reaktion Grad III/IV **(Diagr. 16).** Bei 18 Patienten (3,6%) zeigte sich eine MZT>20µg/l, es erfolgte jedoch keine entsprechende ambulante SM-Diagnostik mittels KMP trotz der bestehenden Indikation bis zum Zeitpunkt der Auswertung. Diese Patienten wurden als Patienten mit Verdacht auf SM während der Hyposensibilisierung behandelt (Verlängerung der SIT, Aufdosierung der SIT-Erhaltungsdosis, Rezeptierung von 2 Adrenalin-Autoinjektoren, Durchführung einer Osteodensitometrie). Bei 28 Patienten (5,6%) zeigte sich eine erhöhte MZT im Bereich 11,4 bis 20µg/l, bei denen eine Abklärung der MZT-Erhöhung mittels KMP nicht indiziert war. In diesem Fall erfolgten regelmäßige MZT-Verlaufskontrollen. Die Patienten mit normwertiger MZT (<11,4µg/l) und Fehlen einer kutanen Mastozytose (CM) wurden als Probanden ohne Anhalt für eine SM ausgewertet.

Es zeigten sich trotz der eingeschränkten Anzahl der Patienten mit gesicherter SM signifikant mehr schwere Reaktionen (Grad III/IV) in der Subgruppe mit Patienten mit gesicherter SM im Vergleich zu den Patienten ohne Anhalt für eine SM (mit MZT<11,4µg/l und Fehlen einer kutanen Mastozytose) (exakter Test nach Fisher: p=0,004, 2-seitig). Diese signifikante Korrelation wurde nicht zwischen den Gruppen mit erhöhter MZT (sowohl zwischen 11,4 und 20µg/l als auch >20µg/l) ohne SM-Diagnosesicherung und der Gruppe ohne Anhalt für eine Mastozytose aufgezeigt (jeweils exakter Test nach Fisher: p=0,172, 2-seitig, p=0,246, 2-seitig) **(Diagr. 16).**



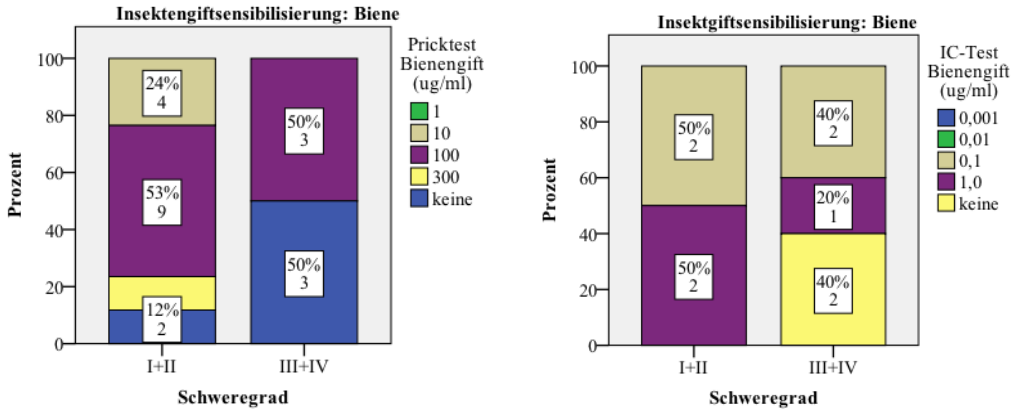
Diagr.16: Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf die Risikogruppen für das Vorliegen einer SM. n.s.: nicht signifikant, **: signifikant auf 0,01-Niveau.

4.4.3. Reaktionsschwelle im Prick-/Intracutan-Test

4.4.3.1. Patientenkollektiv: Bienengiftsensibilisierung

Interessanterweise zeigte sich der Prick-Test bei 3 (50%) Patienten und der Intrakutantest bei 2 (40%) Patienten mit Bienengiftsensibilisierung und schwergradigen Reaktionen III/IV negativ. Bei einem Patenten mit Grad III Reaktion nach Hymenopterenfeldstich ohne Reaktionsschwelle im Pricktest und Intrakutantest sowie ohne Nachweis von sIgE im Serum wurde ein Zell-Antigen-Stimulationstest durchgeführt und dabei zeigte sich eine negative Reaktion auf Wespenstich und eine positive Reaktion auf Bienengift, sodass eine Bienengiftsensibilisierung festgestellt werden konnte **(Diagr. 17).**

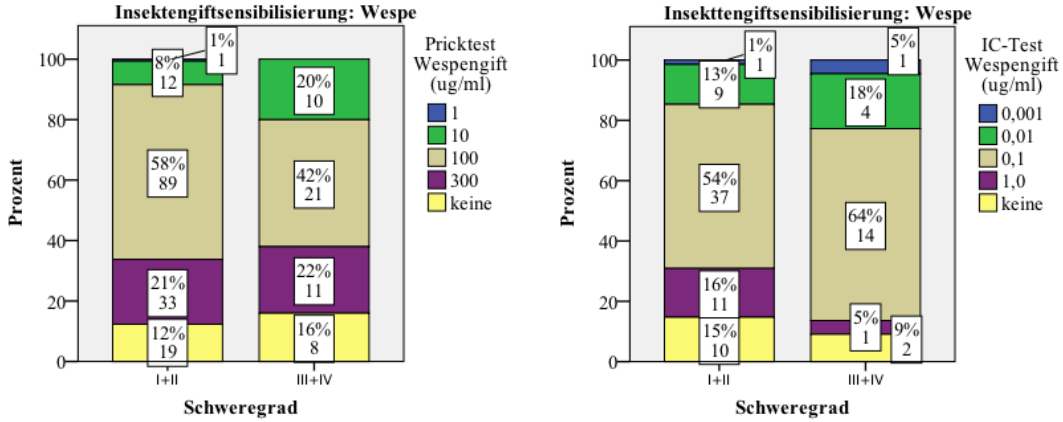
Es zeigte sich **keine signifikante Korrelation** zwischen dem Schweregrad der Reaktion und der Reaktionsschwelle im Prick- (Mann-Whitney-U-Test, p=0,208, 2-seitig) und im Intrakutantest (Mann-Whitney-U-Test, p=0,190, 2-seitig).



Diagr. 17: Positive Schwellenwertkonzentration beim Pricktest und Intrakutantest, Patientenkollektiv: Bienengiftsensibilisierung

4.4.3.2. Patientenkollektiv: Wespengiftallergie

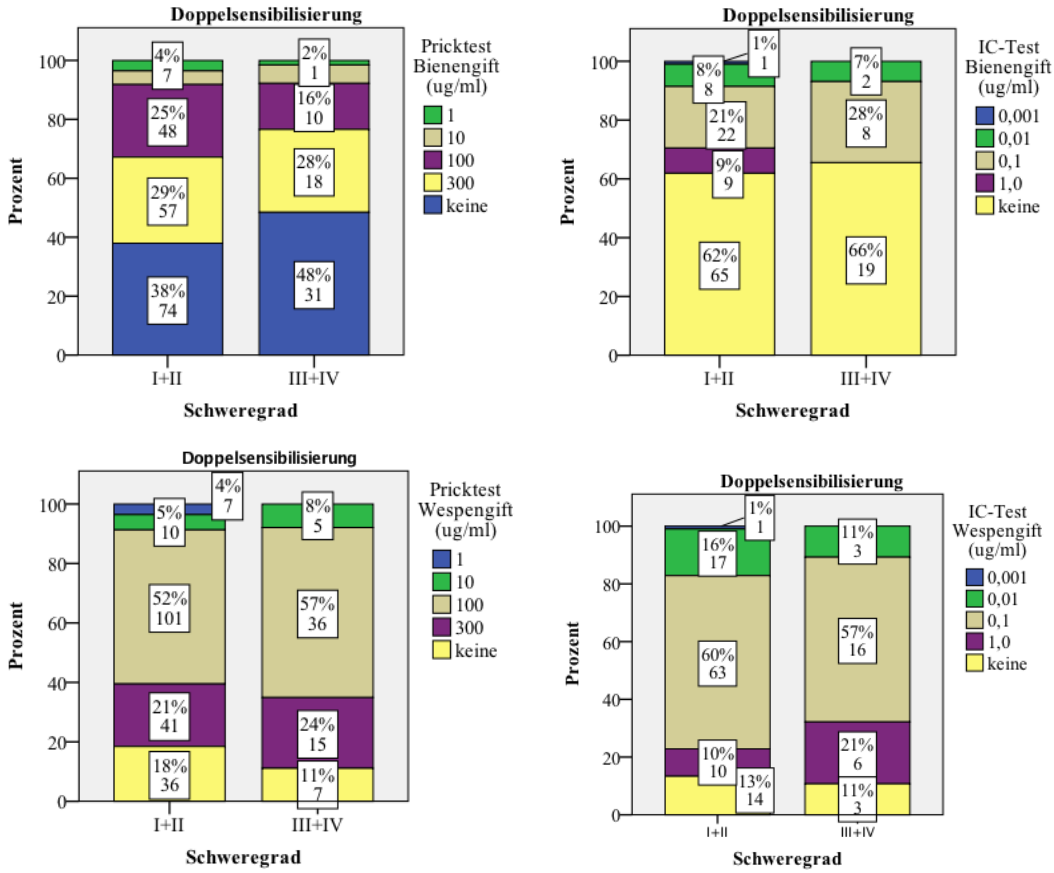
Bei den Patienten mit Wespengiftsensibilisierung zeigte sich die Verteilung der Reaktionsschwelle im Prick- und Intrakutantest über die Reaktionen Grad I/II und Grad III/IV anteilig **unverändert** (Mann-Whitney-U-Test, Prick-Test: p= 0,232, 2-seitig, IC-Test: p= 0,504, 2-seitig) **(Diagr. 18).**



Diagr. 18: Positive Schwellenwertkonzentration beim Prick- und Intrakutantest, Patientenkollektiv: Wespengiftsensibilisierung

4.4.3.3. Doppelsensibilisierung

Des Weiteren prüften wir die Verteilung der Reaktionsschwelle im Prick- und Intrakutantest über die Reaktionen Grad I/II und III/IV bei den Patienten mit Doppelsensibilisierung und dabei zeigte sich ebenfalls ein **nicht signifikantes Ergebnis** (Mann-Whitney-U-Test, Prick-Test Bienengift: p= 0,276, 2-seitig, IC-Test Bienengift: p= 0,594, 2-seitig, Prick-Test Wespengift: p= 0,228, 2-seitig, IC-Test Bienengift: p= 0,139, 2-seitig) **(Diagr. 19).**

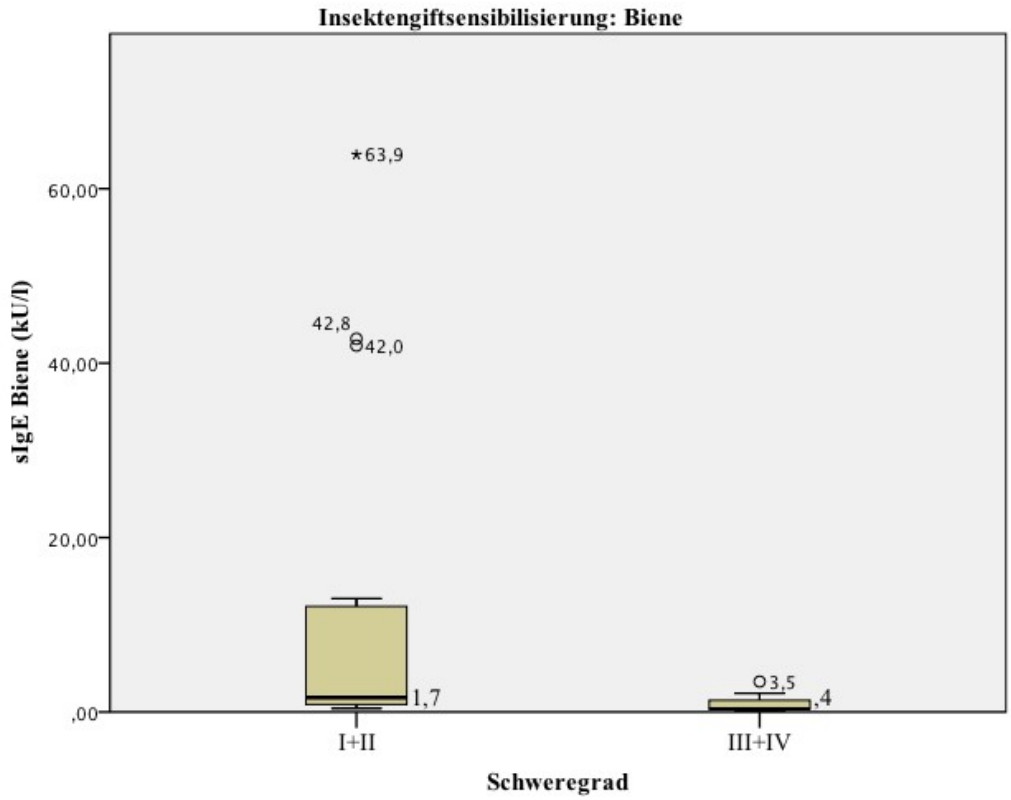


Diagr. 19: Positive Schwellenwertkonzentration beim Prick- und Intrakutantest, Patientenkollektiv: Doppelsensibilisierung auf Bienen- und Wespengift

4.4.4. Höhe des spezifischen IgE

4.4.4.1. Patientenkollektiv: Bienengiftallergie

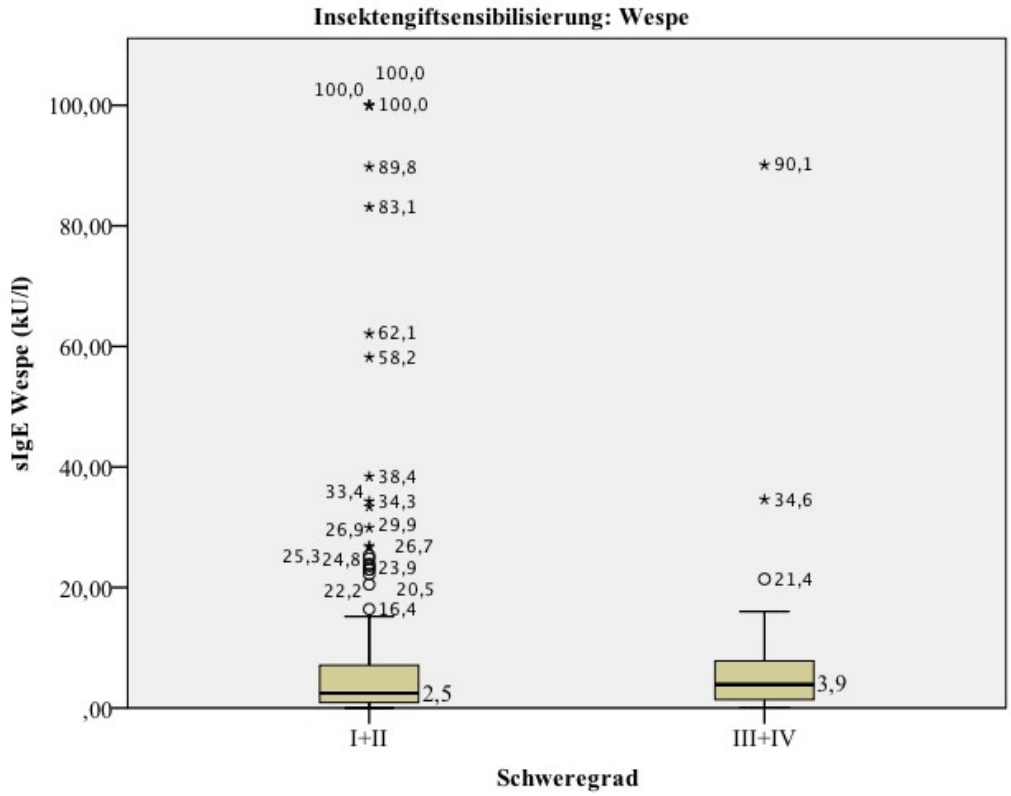
Im Patientenkollektiv mit Bienengiftallergie zeigte sich ein niedrigerer Medianwert (0,4KU/l gegen 1,7KU/l) und eine kleinere Abweichung des spezifischen IgE (sIgE) gegen Bienengift bei den schwergradigen Reaktionen Grad III/IV als bei den Reaktionen Grad I/II. Diese Tendenz wurde als **signifikant** aufgezeigt (Mann-Whitney-U-Test, p=0,01, 2-seitig) **(Diagr. 20).**



Diagr. 20: Streuungsbreite der sIgE-Konzentrationen (kU/l) gegen Bienengift im Serum bei Schweregrad I/II und III/IV, Patientenkollektiv: Bienengiftsensibilisierung.

4.4.4.2. Patientenkollektiv: Wespengiftallergie

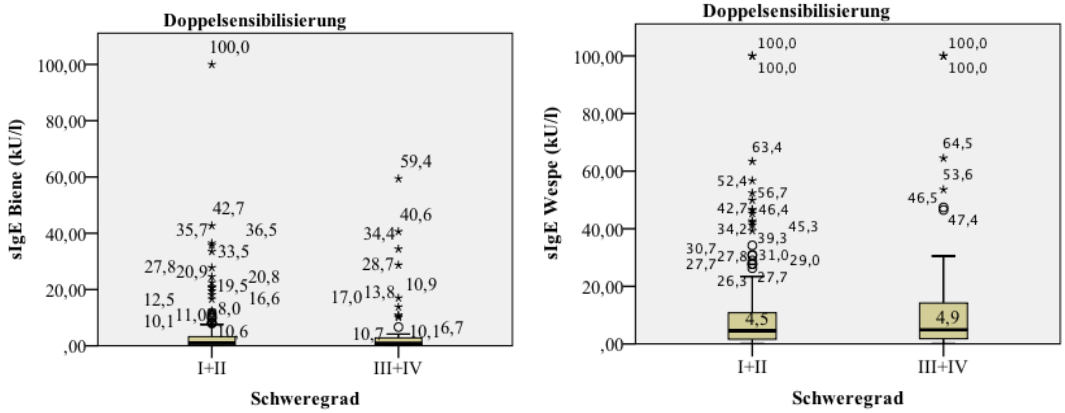
Im Patientenkollektiv mit Wespengiftsensibilisierung zeigte sich keine ähnliche Assoziation zwischen der sIgE-Konzentration und dem Schweregrad der Reaktion (I/II und III/IV). Der Medianwert des sIgE gegen Wespengift (3,87 KU/l bei den Grad I/II Reaktionen und 4,4 KU/l bei den Grad III/IV Reaktionen) und die Abweichung des sIgE zwischen den zwei Schweregradgruppen zeigten sich **unverändert** (Mann-Whitney-U-Test, p= 0,346, 2-seitig) **(Diagr. 21).**



Diagr. 21: Streuungsbreite der sIgE-Konzentrationen (kU/l) gegen Wespengift im Serum bei Schweregrad I/II und III/IV, Patientenkollektiv: Wespengiftsensibilisierung.

4.4.4.3. Doppelsensibilisierung

Im Patientenkollektiv mit Doppelsensibilisierung zeigte sich ebenfalls keine Assoziation zwischen der sIgE-Konzentration sowohl gegen Bienengift als auch gegen Wespengift und dem Schweregrad der Reaktion (I/II und III/IV) (Mann-Whitney-U-Test, sIgE Bienengift: p= 0,814, 2-seitig, sIgE Wespengift: p= 0,580, 2-seitig) **(Diagr. 22)**

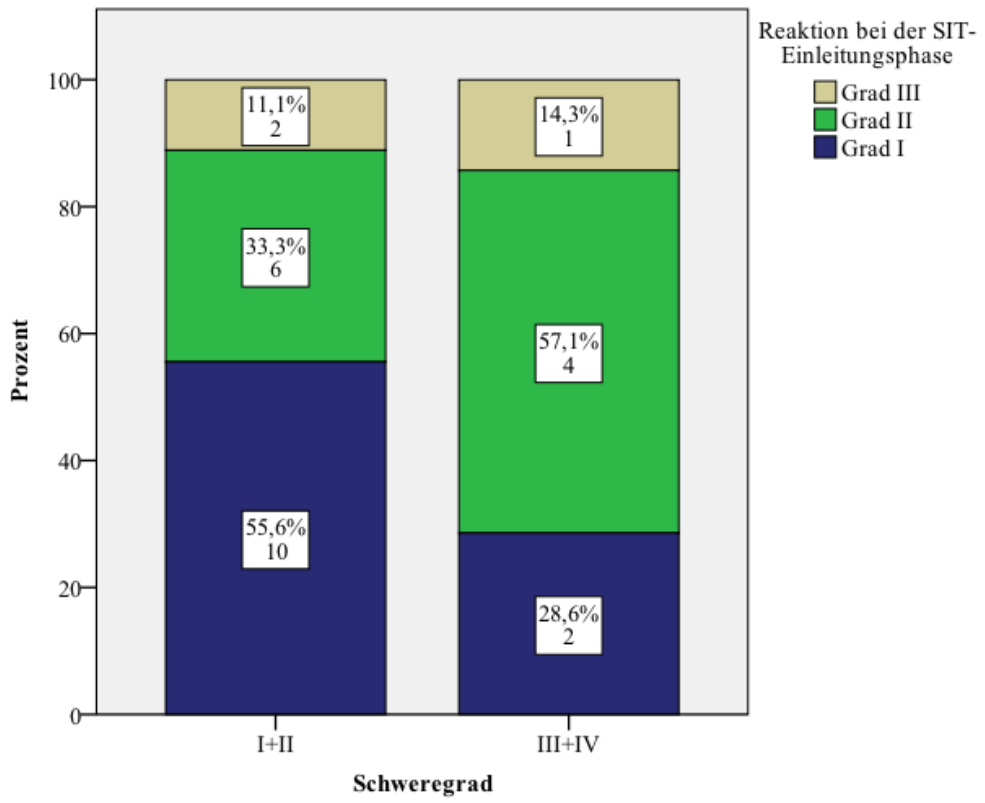


Diagr. 22: Streuungsbreite der sIgE-Konzentrationen (kU/l) gegen Bienen- und Wespengift im Serum bei Schweregrad I/II und III/IV, Patientenkollektiv: Doppelsensibilisierung.

4.4.5. Schwere der Reaktion in der Einleitungsphase der SIT

Nur 18 Patienten mit anaphylaktischer Reaktion Grad I/II und 7 Patienten mit anaphylaktischer Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenstich hatten eine anaphylaktische Reaktion in der Einleitungsphase der SIT. Die Mehrheit der Patienten hatte eine Lokalreaktion oder eine übersteigerte Lokalreaktion an der Injektionsstelle (s. 4.2.2). Die Assoziation zwischen dem Schweregrad nach Hymenopterenstich und dem Schweregrad der Reaktion bei der Einleitungsphase wurde geprüft und dabei zeigte sich ein **nicht signifikantes Ergebnis** (Mann-Whitney-U-Test, p= 1,00, 2-seitig) **(Diagr. 21).**

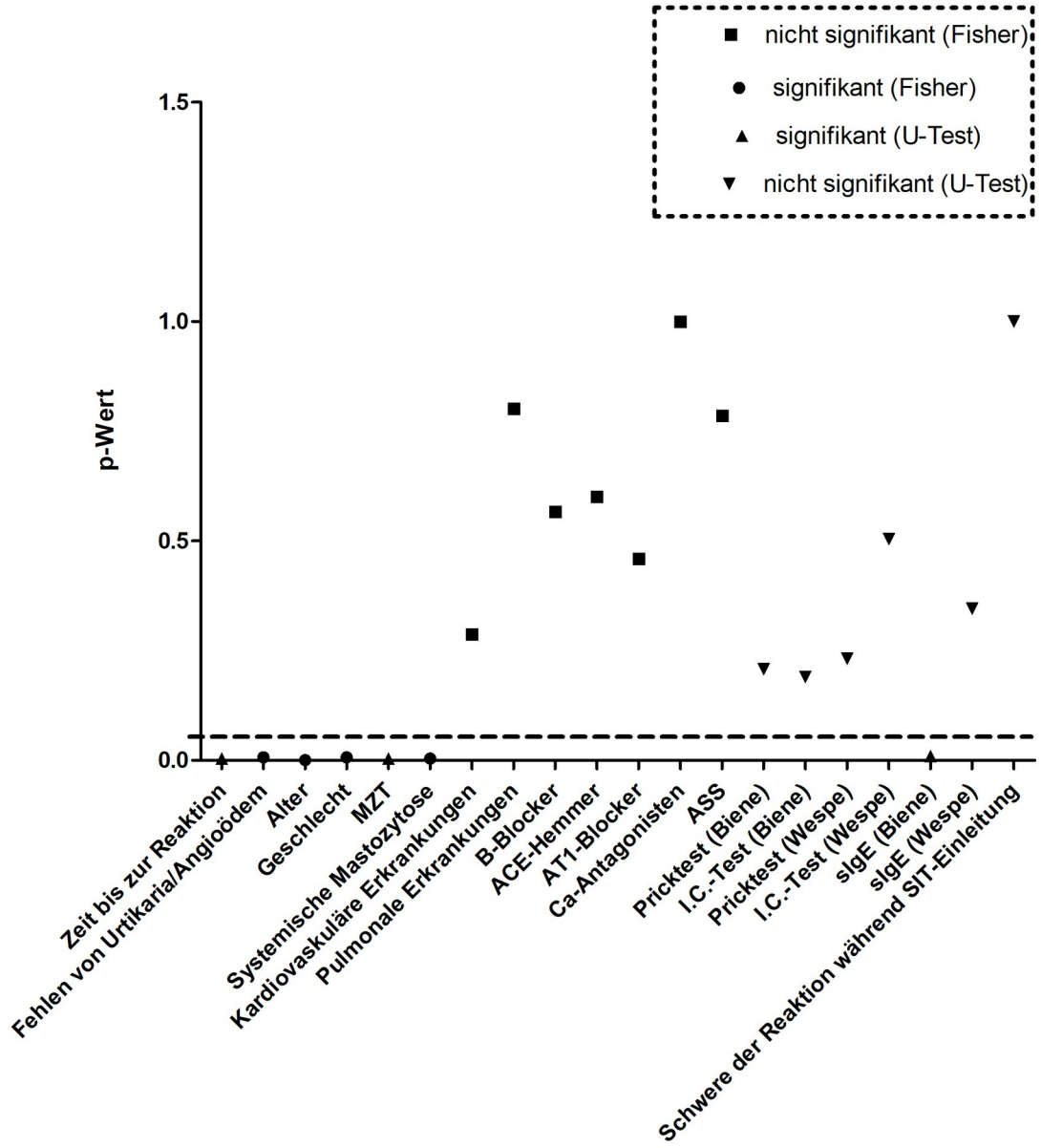
In der Gruppe mit anaphylaktischen Reaktionen Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich traten anteilig mehr Grad II und III Reaktionen in der Einleitungsphase auf. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch auch **nicht signifikant** (exakter Test nach Fisher, p=0,378, 2-seitig).



Diagr.23: Verteilung der Schweregrade nach Hymenopterenfeldstich (I/II und III/IV) auf den Schweregrad der Reaktion während der SIT-Einleitungsphase.

4.5. Zusammenfassung der bivariaten Auswertung

Im folgenden Diagramm werden die Ergebnisse der o.g. bivariaten Auswertung zusammengefasst **(Diagr. 24).**



Diagr. 24: Faktoren, die mit der Schwere der Anaphylaxie korrelieren. Die Ergebnisse ergeben sich aus dem statistischen Vergleich von Patienten mit Anaphylaxie Grad I/II und Grad III/IV. Die gestrichelte Linie entspricht p=0,05 (definiert als Signifikanzniveau).

4.6. Multiple logistische Regressionsanalyse

In der multiplen logistischen Regressionsanalyse wird geprüft, ob die Regressionskoeffizienten der o.g. unabhängigen Variablen (s. Kapitel 3.2.2.2) signifikant sind.

Es ergibt sich die folgende Tabelle (R^2-Analyse):

Variablen	Regressionskoeffizient	p-Wert
Vorliegen mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung	0.0005	0.990
Mastzelltryptase >11,4µg/l	0.0695	0.325
Alter dichotom >40 Jahre	0.1856	<0,001***
Zeit bis zur Reaktion >5min	-0.1048	0,011*
Vorliegen einer Hautsymptomatik	-0.1146	0,007**
Geschlecht weiblich	-0.1371	<0,001***
Co-Medikation mit Betablocker	0,0100	0,906
Co-Medikation mit ACE-Hemmer	-0.0965	0.221

Tabelle 8: Multiple logistische Regressionsanalyse: Einfluss der o.g. Variablen auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich, n= 411 Patienten (Signifikanzlevel: p-Wert: 0,001*, 0,01**, 0,05*)**

Tabelle 8 zeigt, dass das Risiko für eine anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich für Männer und für Patienten im Alter von mehr als 40 Jahren signifikant erhöht war. Tritt eine Hautsymptomatik bei der Anaphylaxie auf, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit einer Grad III/IV Reaktion. Tritt die Anaphylaxie nicht in den ersten 5min nach dem Hymenopterenfeldstich auf, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit einer Grad III/IV Reaktion.

Im Gegensatz dazu hatten die Variablen Mastzelltryptase (dichotom: ≤11,4µg/l, >11,4µg/l), kardiovaskuläre Erkrankungen und Co-Medikation mit Betablocker und/oder ACE-Hemmer keinen signifikanten Einfluss auf eine Anaphylaxie Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich.

Zusammengefasst war das Risiko für eine Reaktion Grad III oder IV nach Hymenopterenfeldstich signifikant erhöht bei Patienten im Alter von über 40 Jahren, bei Männern, bei fehlender Hautsymptomatik und bei Reaktionen, die innerhalb der ersten 5 min nach Hymenopterenfeldstich aufgetreten waren.

Bei Berücksichtigung der Art der Insektengiftallergie als Confouder ergibt sich die folgende Tabelle:

Variablen	Regressionskoeffizient	p-Wert
Kardiovaskuläre Erkrankungen	0.0005	0.991
Mastzelltryptase >11,4µg/l	0.0683	0.334
Alter >40 Jahre	0.1813	<0,001***
Zeit bis zur Reaktion >5min	- 0.1039	0,01**
Vorliegen einer Hautsymptomatik	-0.1150	0,007**
Geschlecht weiblich	-0.1384	<0,001***
Co-Medikation mit Betablocker	0.0106	0.901
Co-Medikation mit ACE-Hemmer	-0.0885	0.266
Biene	-0.0614	0.377
Biene/Wespe	-0.0115	0.889

Tabelle 9: Multiple logistische Regressionsanalyse: Einfluss der o.g. Variablen auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich nach Einschluss des möglichen Confounder "Art der Insektengiftallergie" (Referenzkategorie: Wespengiftallergie, Signifikanzlevel: p-Wert: 0,001*, 0,01**, 0,05*)**

Bei Berücksichtigung der Art der Insektengiftallergie als Confounder ändert sich das Ergebnis nicht wesentlich, aber der Einfluss der Zeit bis zur Reaktion wird noch deutlicher. Damit bestehen die vier Risikofaktoren unabhängig von der Art der Allergie.

Da in der bivariaten Analyse die Mastzelltryptasekonzentration (MZT) signifikant mit der Schwere der Reaktion nach Hymenopterenfeldstich assoziiert war (s. 4.4.1.), wurden weitere Regressionsanalysen berechnet, um den Einfluss der MZT zu klären. Wenn keine weiteren Variablen außer der (dichotomisierten) MZT im Regressionsmodell sind, ergibt sich die folgende Tabelle:

Variablen	Regressionskoeffizient	p-Wert
Mastzelltryptase >11,4µg/l	0,13764	0,0534

Tabelle 10: Bivariate logistische Regressionsanalyse: Einfluss der MZT (dichotomisiert) auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich

Der Einfluss der MZT (dichotomisiert) auf die Schwere der Reaktion war signifikant (10%-Niveau), wenn keine weiteren Variablen im Model waren.

Um zu identifizieren, welche Co-Faktoren dafür verantwortlich sind, dass die MZT (dichotom) im kompletten Modell nicht mehr signifikant ist (zumindest auf 10%-Niveau), nahmen wir die Co-Faktoren im Einzelnen ins Modell auf. Bei Einschluss des Alters, des Geschlechts, der kardiovaskulären Erkrankungen und der Zeit bis zur Reaktion blieb der Einfluss der Mastzelltryptase auf 10%-Niveau signifikant (jeweils p=0,096, p=0,057, p=0,069, p=0,056). Nach Einschluss des Fehlens einer Hautsymptomatik zeigte sich der Einfluss der MZT auf die Schwere der Reaktion nicht mehr signifikant (p=0,163).

Zusammengefasst deuten die statistischen Ergebnisse sehr darauf hin, dass die fehlende Hautsymptomatik als Effektmodifikator auf den Einfluss der MZT in unserem Patientenkollektiv wirkt. Daraufhin wurde der Einfluss der Mastzelltryptasekonzentration auf die Schwere der Reaktion stratifiziert nach Vorliegen und Fehlen von Hautsymptomatik nach Hymenopterenfeldstich geprüft. Die Ergebnisse dieser Analyse werden in der folgenden Tabelle demonstriert:

Variablen **(Subset: nur Patienten mit Hautsymptomatik)**	Regressionskoeffizient	p-Wert
Mastzelltryptase >11,4µg/l	-0,09982	0,407

Variablen **(Subset: nur Patienten ohne Hautsymptomatik**	Regressionskoeffizient	p-Wert
Mastzelltryptase >11,4µg/l	0,19158	0,044*

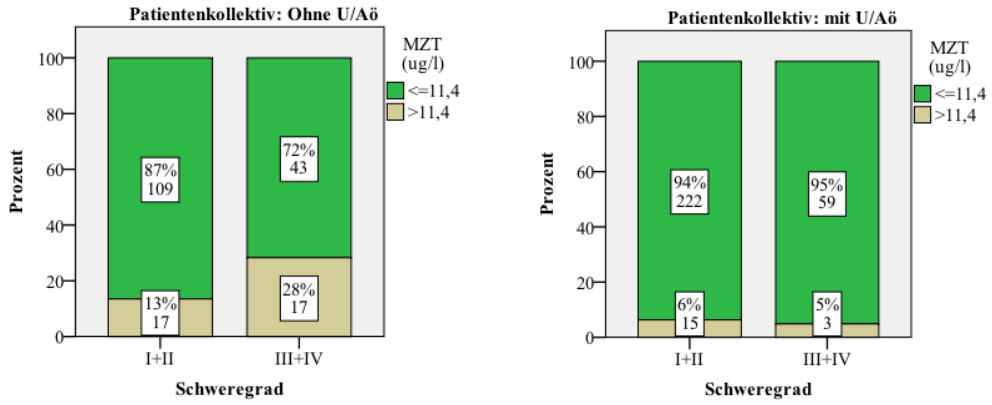
Tabelle 11: Bivariate logistische Regressionsanalyse: Einfluss der MZT (dichotomisiert) auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich im Subset mit Patienten mit Hautsymptomatik und im Subset mit Patienten ohne Hautsymptomatik, (Signifikanzlevel: p-Wert: 0,05*)

Schließlich zeigte sich der Einfluss der Mastzelltryptasekonzentration auf die Schwere der Reaktion in dem Subset von Patienten mit Hautsymptomatik nicht signifikant, während der MZT-Einfluss in dem Subset von Patienten ohne Hautsymptomatik auf 5%-Niveau signifikant aufgezeigt wurde.
Zur weiteren Abklärung prüften wir die Verteilung der Mastzelltryptasekonzentrationen auf die Anaphylaxiegrade im Subset mit den Patienten ohne Hautsymptomatik und im Subset mit Hautsymptomatik (Urtikaria/Angioödem)(**Diagr. 24**). Dabei zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Schweregrad der Reaktion und der MZT (metrisch) nur im Subset mit den Patienten ohne Hautsymptomatik (ohne U/Aö: Mann-Whitney-U-Test, **p=0,001**, 2-

seitig, mit U/Aö: Mann-Whitney-U-Test, p=0,769, 2-seitig). Das Ergebnis zeigte sich unverändert, wenn wir die Analyse mit der dichotomisierten Mastzelltryptasekonzentration (≤11,4µg/l, >11,4µg/l) durchführten (ohne U/Aö: exakter Test nach Fisher: **p=0,024**, 2-seitig, mit U/Aö: exakter Test nach Fisher: p=1,00, 2-seitig).

Zusammengefasst war die signifikante Assoziation zwischen der MZT und dem Schweregrad der Reaktion im gesamten Patientenkollektiv, die im Kapitel 3.4.1. aufgezeigt wurde, das Ergebnis der signifikanten Korrelation zwischen der zwei Variablen im Subset mit den Patienten ohne Hautsymptomatik und nicht im Subset mit Hautsymptomatik.

Die grafische Darstellung bekräftigt das Ergebnis der zusätzlichen Analysen, dass das Fehlen einer Hautsymptomatik möglicherweise als Effektmodifikator auf die Assoziation zwischen MZT und Schwere der anaphylaktischen Reaktion wirkt **(Diagr. 24).** Eine erhöhte MZT war bei den uns vorliegenden Daten nur dann ein Risikofaktor, wenn auch die Hautsymptomatik ausblieb. Bei den Patienten, bei denen Urtikaria oder Angioödeme auftraten, kam eine erhöhte MZT nicht nur signifikant seltener vor (Mann-Whitney-U-Test, p=0,001, 2-seitig), sondern war auch nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert.



Diagr. 25: Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf die MZT im Subset ohne Hautsymptomatik (n=186 Patienten) und im Subset mit Hautsymptomatik (n=299 Patienten).

4.7. Relatives Risiko

Wie es im Diagramm 7 dargestellt wurde (s. 4.2.2), hatten 25 Patienten in unserem Patientenkollektiv eine anaphylaktische/systemische Reaktion (Grad I bis IV nach Ring und Messmer) während der Einleitungsphase der SIT. Zur Berechnung des relativen Risikos wird in der folgenden Tabelle die Häufigkeitsverteilung der Schweregrade nach Hymenopterenfeldstich (I/II und III/IV) auf die Schwere der Reaktion während der SIT-Einleitungsphase (Lokalreaktion/Systemreaktion) dargestellt **(Tab. 12).**

			Reaktion während SIT-Einleitung		
			Lokalreaktion	Systemreaktion	Gesamt
Schweregrad nach Hymenopterenfeldstich	I/II	Anzahl	355	18	373
		%	95,2%	4,8%	100,0%
	III/IV	Anzahl	120	7	127
		%	94,5%	5,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	475	25	500
		%	95,0%	5,0%	100,0%

Tab. 12. Häufigkeitsverteilung der Schweregrade nach Hymenopterenfeldstich (I/II und III/IV) auf die Schwere der Reaktion während der SIT-Einleitungsphase (Lokalreaktion/Systemreaktion).

Das RR für das Ereignis „Systemreaktion“ berechnet sich wie folgt (Referenzgruppe Anaphylaxie Grad I/II):
RR= 5,5%/4,8%= 1,146 (95% KI: 0,488-2,671)
Das relative Risiko eine Systemreaktion während der SIT-Einleitung bei Patienten mit Anaphylaxie Grad I/II und bei Patienten mit Anaphylaxie Grad III/IV war vergleichbar.

Nach Unterteilung nach Mastzelltryptaseerhöhung (≤11,4µg/l, >11,4µg/l) ergab sich ebenfalls kein signifikantes Ergebnis:
RR für das Ergebnis „Systemreaktion“ (Subgruppe mit MZT≤11,4µg/l) = 1,293 (95%KI:0,515-3,247)
RR für das Ergebnis „Systemreaktion“ (Subgruppe mit MZT>11,4µg/l) = 0,5 (95% KI:0,056-4,503)

Zusammengefasst zeigte sich kein erhöhtes Risiko für eine Anaphylaxie während der SIT-Einleitung bei den Patienten mit Anaphylaxie Grad III/IV im Vergleich zu den Patienten mit Anaphylaxie Grad I/II sowohl in der Subgruppe mit erhöhter MZT als auch in der Subgruppe mit normwertiger MZT.

5. Diskussion

Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion nach Hymenopterenfeldstich erlitten, haben ein erhöhtes Risiko für ähnliche Reaktionen nach einem erneuten Feldstich (Bilo et al., 2008; Golden et al., 2011). Risikofaktoren, die für die Entwicklung anaphylaktischer Reaktionen Grad III und IV bei Patienten mit Hymenopterengiftallergien verantwortlich sind, sind ungenügend charakterisiert.

Mit dem Forschungsprojekt wurde untersucht, welche Faktoren das Risiko einer schweren anaphylaktischen Reaktion Grad III und IV (nach Ring und Messmer, 1977) nach einem Feldstich bei Patienten mit Hymenopterengiftallergien signifikant erhöhen, um Risikokonstellationen zu identifizieren und Patienten beraten zu können. Darüber hinaus wurde analysiert, ob bei Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktion Grad III und IV nach einem Feldstich vermehrt schwere systemische anaphylaktische Reaktionen während der Einleitungsphase der SIT auftreten, um gegebenenfalls erhöhte Vorsichtsmaßnahmen bei der Einleitung der Therapie treffen zu können.

Im Folgenden soll diskutiert werden, in wieweit sich unsere Ergebnisse mit den Angaben in der Literatur decken und ob anhand unserer Auswertungen neue Erkenntnisse gewonnen werden konnten.

Unsere Studie hat die bekannten Nachteile einer retrospektiven Analyse einschließlich der Erinnerungsverzerrung (recall-Bias).

5.1 Datenerhebung

Alle Patientendaten (n=500) stammen aus der Allergieambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie in der Zeit von Januar 2007 bis April 2018. Aufgrund der standardisierten Diagnostik und Therapie, der Personalkontinuität und der Qualitätssicherung kann eine sehr hohe Datenqualität gewährleistet werden.

5.2. Patientenkollektiv

Die Ergebnisse der univariaten Analyse werden mit denen der multizentrischen Studie von Ruëff et al., 2009 verglichen, die ebenfalls unbehandelte Hymenopterengiftallergiker auf Vorhersageparameter für eine schwere, lebensbedrohliche Stichreaktion untersuchte. Unser Patientenkollektiv umfasste 500 Patienten mit Durchschnittsalter von 51 Jahren (SD ± 14,2) und leichtem Überwiegen des weiblichen Geschlechts (57 % gegenüber 43 %). Die Mehrzahl (53,2%) hatte eine Doppelsensibilisierung auf Wespen- und Bienengift, 42% der Patienten

hatten eine Wespengiftsensibilisierung und 4,8% eine Bienengiftsensibilisierung.

Im Vergleich dazu untersuchten Ruëff et al. 2009 962 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 38,2 Jahren (SD ± 16,9). Von den 962 Teilnehmern waren 54,4 % (n = 523) männlichen und 45,6 % (n = 439) weiblichen Geschlechts und das Überwiegen der Wespengiftsensibilisierung gegenüber der Bienengiftsensibilisierung wurde ebenfalls in dieser Studie aufgezeigt.

Abgesehen von der Ruëff et al. 2009-Studie stimmt das leichte Überwiegen des weiblichen Geschlechts in unserem Kollektiv auch mit anderen Berichten überein, die beschreiben, dass das weibliche Geschlecht bei den meisten Soforttypreaktionen meist häufiger betroffen ist (Chen et al., 2008). Die Inzidenz der Doppelsensibilisierung ist ebenfalls in Übereinstimmung mit den Berichten aus der Literatur (Hoffmann et al., 1980; Przybilla & Ruëff, 2012)

In unserem Kollektiv nahmen insgesamt 168 Patienten (33,6%) zum Zeitpunkt des Hymenopterenfeldstichs antihypertensive Medikamente ein (9,6% ACE-Hemmer und 5,8% B-Blocker) und die mittlere MZT betrug 7,7 ± 13,9 mg/l. Im Gegensatz dazu gaben 10,1% der Patienten in der Kohorte von Ruëff et al., 2009 eine antihypertensive Hausmedikation an, mit Einnahme von ACE-Hemmern um 4,4% und von B-Blockern um 5,4%. Die mittlere MZT betrug 5,84 ± 8,36 mg/l.

Die 25,4% Inzidenz schwerer anaphylaktischer Reaktionen (Grad III/IV), die in unserem Patientenkollektiv dokumentiert wurde, stimmt auch mit Daten aus früheren Studien überein (Kucharewicz et al., 2007; Blum et al., 2010; Stoevesandt et al., 2012). Die vorliegenden Daten variieren jedoch in der Kollektivgröße und die Vergleichbarkeit ist eingeschränkt durch Verwendung verschiedener Anaphylaxie-Klassifizierungen (Müller, 1966; Ring & Messmer 1977), wobei sich in der Praxis vor allem die Einteilung nach Ring und Meßmer durchgesetzt hat.

5.3. Bivariate Auswertung

In der bivariate Analyse wurden sechs Variablen identifiziert, die eine signifikante Korrelation mit dem Schweregrad der Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich zeigten: Zeitintervall zwischen Insektenstich und Beginn der Anaphylaxie, Fehlen von Urtikaria/Angioödem, Höhe der MZT, hohes Alter, Geschlecht und Vorliegen einer Mastozytose. Die Variablen werden im Folgenden im Detail diskutiert.

5.3.1. Zeit bis zur Reaktion

Eine signifikante Assoziation wurde zwischen dem Schweregrad der Stichreaktion und dem Zeitintervall zwischen dem Hymenopterenfeldstich und dem Beginn der Anaphylaxie (sowohl als metrische Variable als auch als dichotomisierte Variable (≤5min, >5min)) aufgezeigt (jeweils Mann-Whitney-U-Test, p=0,004, 2-seitig und exakter Test nach Fisher, p=0,049, 2-seitig). Es wurde bereits in der Literatur beschrieben, dass das Zeitintervall zwischen Insektenstich und Auftreten der Symptome umgekehrt mit der Schwere der Anaphylaxie korreliert (Sturm et al., 2007, Greenberger et al., 2007; Stoevesandt et al., 2012). Diese Hypothese wurde in einer frühen retrospektiven Studie vorgestellt, die eine Abnahme der Häufigkeit moderater und schwerer systemischer Stichreaktionen mit zunehmender Zeit beschrieb (Lockey et al., 1988). Es wurde berichtet, dass letale anaphylaktische Reaktionen eine mediane Zeit von nur 15 Minuten vom Insektenstich bis zum Kreislaufstillstand hatten (Pumphrey et al., 2000). Im Rahmen der Stichprovokation war ebenfalls ein kurzes Zeitintervall zwischen dem Insektenstich und dem Einsetzen der Anaphylaxie mit einer schweren Reaktion verbunden (van der Linden et al., 1994). Unsere Studie konnte in Übereinstimmung mit der Studie von Stoevesandt et al. 2012 die Korrelation zwischen einem Zeitintervall ≤5min und der Schwere der Anaphylaxie nachweisen.

5.3.2. Fehlen von Urtikaria/Angioödemen

Hautsymptome (Pruritus, Flush-Symptomatik, Urtikaria und/oder Angioödem) weisen auf eine allergische Reaktion hin und treten häufig während anaphylaktischer Episoden auf. Alle Schweregradskalen zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen umfassen Hauterscheinungen und Reaktionen, die auf die Haut beschränkt sind. Diese werden in der Regel als der niedrigste Grad der Anaphylaxie eingestuft (Ring et al., 1977; Muraro et al., 2007). Eine Hautbeteiligung fehlt bei bis zu 20% der anaphylaktischen Reaktionen (Simons, 2010). Das Fehlen einer generalisierten Urtikaria wird häufig beim anaphylaktischen hypotensiven Schock (Sasvary et al., 1994; Sturm et al., 2007; Greenberger et al., 2007) und hier hauptsächlich bei Patienten mit Mastozytose beschrieben (Fricker et al., 1997; Brockow et al., 2008; Potier et al. 2009). Zusammengefasst wurde festgestellt, dass bei Mastozytosepatienten während einer Anaphylaxie lediglich eine Flushsymptomatik aber keine Urtikaria oder Angioödeme auftreten (Brockow & Akin, 2017).

Kürzlich wurden klonale Mastzellerkrankungen bei Patienten mit Hymenopterengiftallergie, dokumentierter Hypotonie während der Anaphylaxie, fehlender kutaner Mastozytose und normalen MZT-Spiegeln festgestellt (Zanotti et al., 2015). In dieser Studie wurde bei 16 von 22 Patienten die Diagnose einer indolenten systemischen Mastozytose gestellt und bei einem Patienten die Diagnose eines Mastzellaktivierungssyndroms. Von diesen Patienten hatten 86% keine anderen Symptome, die auf eine Freisetzung von Mastzellmediatoren hindeuten

könnten. Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose hatten nur eine geringfügig höhere MZT (8,6 vs. 7,1 µg/l; P <0,03) und viel seltener Angioödem oder Urtikaria mit Hypotonie (12,5 vs. 83%; P <0,004). Die Autoren schließen daraus, dass Anaphylaxie mit Hypotonie nach Hymenopterenfeldstich ohne Auftreten von Urtikaria/Angioödem einen signifikanten, MZT-unabhängigen Faktor für die Identifizierung von klonalen Mastzellerkrankungen darstellen kann. In diesem Fall wurde vorgeschlagen, dass eine Knochenmarkpunktion trotz der normwertigen MZT durchgeführt werden sollte (Zanotti et al., 2015).

Die molekulare Ätiologie des Zusammenhangs der Schwere der Anaphylaxie, des Fehlens einer Hautsymptomatik und des Vorliegens einer Mastzellerkrankung ist wahrscheinlich mit den kardialen Mastzellen verbunden. Die Konzentration der kardialen Mastzellen ist bei systemischer Mastozytose erhöht. Daraufhin kann die lokale Freisetzung kardiotoxischer Mediatoren direkt Kreislaufsymptome und folgend schwere Anaphylaxie in dieser Subgruppe von Patienten hervorrufen (Müller, 2007; Triggiani et al., 2008). Darüber hinaus ist die ausgedehnte perivaskuläre Aggregation von Mastzellen bei der Mastozytose wahrscheinlich auch ein wesentlicher Grund für die schnelle Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren intravaskulär, die nachfolgend zu Vasodilatation und Hypotonie während der Anaphylaxie führt (Castells et al., 2015). Anschließend könnte die Entwicklung von Urtikaria / Angioödem in der Folge der gegenregulierenden Freisetzung von endogenem Adrenalin, die zu einer peripheren Vasokonstriktion führt, gehemmt werden (Potier et al., 2009; Sturm et al. 2007) (s. auch 5.4.).

Es wird diskutiert, dass die Assoziation zwischen dem Fehlen von Urtikaria/Angioödem und dem Schweregrad der Anaphylaxie durch einen Erkennungsbias verzerrt sein könnte, da aufgrund der Schwere der Reaktion (beispielsweise mit neurologischer Beeinträchtigung oder Bewusstseinsverlust) der Patient sich nicht an eine Hautreaktion erinnern kann. Das Fehlen von Hautsymptomen wurde jedoch häufig von Umstehenden und vom medizinischen Personal bestätigt und dokumentiert, was diese Hypothese in Bezug auf Urtikaria und Angioödem unwahrscheinlich macht.

In unserem Patientenkollektiv von 500 Patienten konnte ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen dem Schweregrad der Anaphylaxie und dem Fehlen von Urtikaria/Angioödemen nachgewiesen werden (exakter Test nach Fisher, p=0,007, 2-seitig). Darüber hinaus waren das Fehlen einer Hautsymptomatik und die Erhöhung der MZT deutlich assoziiert (exakter Test nach Fisher, p<0,001, 2-seitig, s. 4.4.1.).

5.3.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Es wurde mehrmals in der Literatur berichtet, dass eine positive Anamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen einen Risikofaktor für schwere anaphylaktische Reaktionen darstellt (Sasvary et al., 1994; Triggiani et al., 2008; Müller, 2007; Greenberger et al. 2007). Eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang spielen vermutlich die kardialen Mastzellen. Es wurde gezeigt, dass die Anzahl und die Konzentration der kardialen Mastzellen bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und dilatativer Kardiomyopathie erhöht ist (Triggiani et al., 2008). Mediatoren, die aus aktivierten kardialen Mastzellen bei der Anaphylaxie freigesetzt werden, beeinflussen stark die ventrikuläre Funktion, den Herzrhythmus und den Tonus der Koronararterien. Histamin, Cysteinyl-Leukotriene und der plättchenaktivierende Faktor (PAF) üben negative inotrope Wirkungen aus und induzieren eine Myokarddepression, die signifikant zur Pathogenese des anaphylaktischen Schocks beiträgt. Darüber hinaus setzen die kardialen Mastzellen Chymase und Renin frei, die das Angiotensin-System lokal aktivieren, wodurch die arteriolare Vasokonstriktion induziert wird. Dieser Mechanismus führt insgesamt zu zunehmender kardialer Ischämie und lebensbedrohlichem anaphylaktischen Schock (Triggiani et al., 2008).

Diese Assoziation zwischen dem Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen (n=184) und der Schwere der Anaphylaxie wurde in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt (exakter Test nach Fisher: p=0,287, 2-seitig). Dies kann daran liegen, dass die Patienten in unserem Kollektiv relativ jung (Medianalter 51 Jahre) waren, die Diagnose Hypertonie (n= 172) überwiegend vorlag und insbesondere schwere kardiovaskuläre Erkrankungen wie KHK (n=5) oder Herzinsuffizienz (n=2) selten waren. Unser Ergebnis entspricht den Befunden von anderen vergleichbaren Studien (Ruëff et al., 2009; Stoevesandt et al., 2012). Dies könnte die Hypothese stützen, dass nur bestimmte schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien) als Prädiktoren für schwere Anaphylaxie sein könnten. Zukünftige Studien sind erforderlich, um diese Frage definitiv zu beantworten.

Andererseits können anaphylaktische Reaktionen mit kardiovaskulären Symptomen und Fehlen einer Hautsymptomatik als akute kardiale Ereignisse, (die tatsächlich zusammenfallen können, Müller, 2007), fehldiagnostiziert werden. Folglich besteht die Gefahr, dass bei dieser Patientengruppe tendenziell eine entsprechende allergologische Abklärung und Therapie vernachlässigt wird.

5.3.4. Kardiovaskuläre Ko-Medikation

Obwohl Beta-Blocker und ACE-Hemmer die Inzidenz von anaphylaktischen Reaktionen nicht beeinflussen, ist es bereits beschrieben, dass sie die Schwere der Anaphylaxie verstärken und die medikamentöse Behandlung der Reaktion beeinträchtigen können, indem

sie die Mediatorfreisetzung induzieren und die Wirkung von endogen freigesetztem und therapeutisch verabreichtem Epinephrin hemmen (Müller et al., 2005; Cox et al., 2011). Ein statistisch signifikanter Effekt der kardiovaskulären Medikamente auf die Schwere der Reaktion konnte in unserem Patientenkollektiv in Übereinstimmung mit anderen Studien (Stoevesandt et al., 2012) nicht aufgezeigt werden. Ruëff et al. 2009 zeigten in einer großen multizentrischen Beobachtungsstudie, dass die Medikation mit ACE-Hemmern der einzige unabhängige pharmakologische Prädiktor für ein erhöhtes Risiko für eine schwere Reaktion war (p= 0,019). Dennoch zeigte sich die Häufigkeit systemischer Reaktionen auf eine SIT unter ACE-Hemmertherapie nicht erhöht (Ruëff et al., 2010).

Unsere Befunde stützen die Hypothese, dass allgemeine kardiovaskuläre Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie nicht mit schweren anaphylaktischen Reaktionen assoziiert sind. Ansonsten wäre eine Assoziation zwischen allen Antihypertensiva und der Schwere der Reaktion zu erwarten. Spezifische schwere kardiale Komorbiditäten, die mit dem Alter zunehmen sind wahrscheinlich relevanter, was auch den signifikanten Effekt des Alters (siehe 4.3.5.) erklären könnte.

Dass keine signifikante Korrelation zwischen der ACE-Hemmer-Medikation und dem Schweregrad der Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich in unserem Patientenkollektiv gezeigt werden konnte, kann auf die relativ kleine Stichprobengröße und geringe Rate schwerer Reaktionen zurückzuführen sein. Es wird jedoch die Notwendigkeit betont, das Problem kritisch zu reflektieren, bevor eine definitive Aussage gemacht wird. Es sollte abschließend in Betracht gezogen werden, dass mehrfach divergente Ergebnisse bezüglich der Assoziation zwischen der ACE-Hemmer-Medikation und dem Auftreten von schweren Reaktionen während der SIT-Einleitungsphase publiziert wurden (White et al., 2008; Ruëff et al., 2010; Bernkopf et al., 2016).

Zusammengefasst und angesichts der nachgewiesenen positiven Wirkung der Betablocker (Freemantle et al. 1999; Foody et al., 2002) und ACE-Hemmer (Stojiljkovic et al., 2007) auf die Überlebensraten bei zahlreichen kardiovaskulären und renalen Erkrankungen sollte eine Nutzen-Risiko-Erwägung vor einem potenziellen Absetzen dieser kardiovaskulären Medikamente bei Patienten mit Hymenopterengiftallergie erfolgen.

5.3.5. Pulmonale Erkrankungen

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen pulmonalen Vorerkrankungen und der Schwere der Reaktion (exakter Test nach Fisher: p=0,802, 2-seitig). Dies ist in Übereinstimmung mit anderen Studien aus der Literatur (Ruëff et al., 2009; Stoevesandt et al., 2012), die ebenfalls zeigten, dass die vorbestehenden

Lungenerkrankungen nicht direkt mit schweren Systemreaktionen verbunden sind. Dennoch wurde bereits eine signifikante Assoziation zwischen den pulmonalen Vorerkrankungen und dem Auftreten von Hypoxie während der anaphylaktischen Reaktion sowie der Komplikationsraten während der stationären Überwachung nach der Anaphylaxie beschrieben (Brown, 2004; Mulla et al., 2013).

Andererseits fanden Worm et al. 2018, dass Patienten mit Asthma ein niedrigeres Risiko für schwere Anaphylaxie haben. Diese Beobachtung könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass Asthma-Patienten regelmäßig antiallergische Medikamente erhalten oder einen besseren Zugang zu antiallergischen Notfallmedikamenten haben (Worm et al., 2018).

Die Aussagekraft unserer Daten ist wegen der niedrigen Inzidenz der pulmonalen Erkrankungen in unserem Patientenkollektiv eingeschränkt (4,4% des gesamten Kollektivs, 22 Patienten mit Asthma, 2 Patienten mit COPD).

5.3.6. Alter

Alter stellt einen etablierten Risikofaktor für schwere Anaphylaxie nicht nur bei Insektengiftallergien dar (van der Linden et al., 1994; Sasvary et al., 1994; Brown, 2004; Ruëff et al., 2009; Blum et al., 2010; Worm et al., 2018), sondern auch bei anderen Ursachen von lebensbedrohlicher Anaphylaxie mit Ausnahme bestimmter Arten von Nahrungsmittelallergien (z. B. Kuhmilch und Erdnuss), die Säuglinge und Jugendliche häufiger betreffen (Pumphrey et al., 2004; Simon et al., 2008). Eine plausible Erklärung wäre, dass ältere Menschen häufig an koexistierenden schweren kardiopulmonalen Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien) leiden, die die endogene Gegenregulation bei der Anaphylaxie beeinträchtigen können (siehe 4.3.4.). Das Alter ist ein starker Prädiktor für schwere unerwünschte Ereignisse nach akuten Koronarsyndromen: Nach Berücksichtigung anderer Faktoren steigt die Wahrscheinlichkeit im Krankenhaus zu versterben pro Zunahme des Alters um 10 Jahre linear um 70% (Granger et al., 2003). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der MZT-Spiegel kontinuierlich mit dem Alter ansteigt, was zumindest teilweise mit der zunehmenden Schwere der anaphylaktischen Reaktion zusammenhängen könnte (Kucharewicz et al., 2007; Blum et al., 2010; Guenova et al., 2010; Schliemann et al., 2012) (siehe 4.3.8.). Die zugrundeliegenden Mechanismen (z. B. erhöhte Inzidenz myeloproliferativer Syndrome) bleiben jedoch spekulativ. Nguyen et al. 2005 zeigten, dass die Degranulationswege der Mastzellen sich mit dem Alter ändern, was eine mögliche Erklärung sein könnte.

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich in Übereinstimmung mit diesen Berichten bei den älteren Patienten (>40 Jahre alt) mehr schwergradige Reaktionen (30,5%) verglichen zu den

jüngeren Patienten (≤40 Jahre alt) (12%) und dieser Unterschied zeigte sich hochsignifikant (exakter Test nach Fisher: p<0,001). Darüber hinaus konnten wir ebenfalls eine hochsignifikante MZT-Erhöhung bei älteren Patienten (>40 Jahre alt) feststellen (Mann-Whitney-U-Test, p<0,001, 2-seitig).

5.3.7. Geschlecht

Es wurde bereits in der Literatur berichtet, dass das männliche Geschlecht einen unabhängigen Risikofaktor für schwere anaphylaktische Reaktionen nach Hymenopterenfeldstich darstellt (Ruëff et al., 2009; Worm et al., 2018). Diese Assoziation steht im Gegensatz zu anderen Soforttyp-Allergien, bei denen Geschlechtshormone das Risiko für anaphylaktische Reaktionen bei weiblichen Probanden erhöhen (Chen et al., 2008). Der Einfluss des männlichen Geschlechts auf die Schwere der Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich resultiert laut Ruëff et al. 2009 vermutlich aus einem Selektionseffekt. Erwachsene Männer werden aufgrund der dokumentierten erhöhten Exposition häufiger gestochen als Frauen und haben daher ein höheres Risiko für eine Sensibilisierung und schwere allergische Reaktionen (Lockey et al., 1988; Ruëff et al., 2009). In der multizentrischen Studie von Worm et al. 2018 konnte jedoch gezeigt werden, dass männliches Geschlecht ein vom Auslöser unabhängiger Risikofaktor für eine schwere Anaphylaxie gegen Nahrungsmittel, Arzneimittel, Insektengift und übrige Auslöser darstellt. (Worm et al., 2018).

Diese Assoziation zwischen dem Geschlecht und der Schwere der Reaktion wurde in unserem Patientenkollektiv bestätigt (exakter Test nach Fisher: p=0,007, 2-seitig). Obwohl die Anzahl der weiblichen Probanden größer als die der männlichen Probanden war (285 gegenüber 215), zeigten sich anteilig signifikant mehr Grad III/IV Reaktionen bei den männlichen Patienten als bei den weiblichen (31,6% gegenüber 20,7%).

5.3.8. Erhöhte Mastzelltryptase und Mastozytose

Eine starke Assoziation der MZT mit der Schwere der Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich wurde seit vielen Jahren beobachtet und anschließend in großen Studien bestätigt (Oude Elberink et al., 1997; Haeberli et al., 2003; Kucharewicz et al., 2007; Brockow et al., 2008; Ruëff et al., 2009; Blum et al., 2010; Bonadonna et al., 2010; Guenova et al., 2010; Stoevesandt et al., 2012). Bei gesunden Erwachsenen liegt der Medianwert der MZT bei etwa 5 µg/l. Als erhöht definiert ist ein Tryptaselevel über 11,4 µg/l. Werte über 20,0 µg/l werden als Nebenkriterium für die Diagnose einer systemischen Mastozytose von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingestuft (Bains et al., 2010). Ein signifikanter Anteil der Patienten (5-19%), die eine Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich aufweisen,

haben eine erhöhte MZT (> 11,4 µg/l) (Brockow & Akin, 2017, Alfaya et al., 2017). Einige dieser Patienten können jedoch eine familiäre Hypertryptasemie haben, die aus einer autosomal-dominanten Vererbung von Duplikationen oder Triplikationen eines a-Tryptasegens ohne Mastozytose resultiert (Lyons et al., 2016). Andere Gründe der Hypertryptasemie könnten eine akute myeloische Leukämie, verschiedene myelodysplastische Syndrome, ein hypereosinophiles Syndrom im Zusammenhang mit der FLP1L1-PDGFRA-Mutation, ein Nierenversagen im Endstadium und die Behandlung von Onchozerkose sein (Schwartz, 2006). MZT-Erhöhung stellt dennoch auch bei Patienten ohne Mastozytose einen unabhängigen Risikofaktor für eine schwere Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich dar (Guenova et al., 2010).

Ruëff et al. 2009 zeigten, dass selbst geringfügige Erhöhungen der MZT (über 5 µg/l) unabhängig von anderen prognostischen Variablen mit schweren anaphylaktischen Reaktionen nach einem Hymenopterenfeldstich verbunden sind. Sturm et al. zeigten ebenfalls, dass auch Patienten mit Tryptasespiegeln zwischen 6,6 und 11,4 µg / l ein erhöhtes Risiko für schwere Stichreaktionen haben (Sturm et al., 2007). Damit kann kein definierter Cutoff-Wert der MZT bei der Risikobewertung festgelegt werden (Ruëff et al., 2009). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine klonale Mastzellerkrankung bei Patienten mit schwerer Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich und normwertiger MZT nicht ausgeschlossen werden kann (Metcalfe & Schwartz, 2009).

Unsere Studie bestätigte die signifikante Korrelation der MZT (metrisch und dichotomisiert) mit der Schwere der Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich (jeweils Mann-Whitney-U-Test, p=0,004, 2-seitig, exakter Test nach Fisher: p=0,013, 2-seitig). Die Rate der Patienten mit einer erhöhten MZT in unserer Studie betrug 22,6% in der Subgruppe der Patienten mit einer schweren Anaphylaxie und 11,2% in der gesamten Studiengruppe. Diese Daten stimmen mit den Berichten von Kucharewicz et al. überein, die erhöhten Tryptase-Spiegel bei 11% der Patienten mit Anaphylaxie zeigten (Kucharewicz et al., 2007).

5.3.9. Systemische Mastozytose (SM) und klonale Mastzellerkrankungen

Die systemische Mastozytose ist eine seltene Erkrankung, deren Inzidenz in dermatologischen Ambulanzen im einstelligen Promille-Bereich liegt (Sagher et al., 1967). In der Klinik kann es schwierig sein, die Patienten mit hohem Risiko für SM zu identifizieren und die Hautläsionen im Fall einer kutanen Beteiligung sind häufig so mild, dass sie übersehen werden können (Biedermann et al., 1999).

Der derzeit am weitesten verbreitete Labortest bei Verdacht auf SM ist die Bestimmung der MZT im Serum. Dennoch kann eine SM nur mittels invasiver Untersuchungen (Biopsie des

Knochenmarks oder anderer innerer Organe) bestätigt oder ausgeschlossen werden (WHO, Valent et al., 2001). In der Leitlinie von Hartmann et al. 2009 wird eine entsprechende Mastozytose-Diagnostik mittels Knochenmarkpunktion (KMP) ab einem Tryptasewert von über 20 µg/l empfohlen, da Werte über 20,0 µg/l als Nebenkriterium für die Diagnose einer SM von der Weltgesundheitsorganisation (WHO, Valent et al., 2017) eingestuft werden.

Die epidemiologische Assoziation zwischen Hymenopterengiftallergie und klonalen Mastzellenerkrankungen ist bekannt (Bonadonna et al., 2009) und stellt sowohl für Allergologen als auch für Hämatologen eine diagnostische Herausforderung dar. In 2 großen Studien wurde eine Hymenopterengiftallergie jeweils bei 5% und 19% der Patienten mit SM berichtet (Gonzales de Olano et al., 2007, Brockow et al., 2008) und die Häufigkeit der klonalen Mastzellkrankheit (systemische Mastozytose oder Mastzellenaktivierungssyndrom) bei Patienten mit Hymenopterengiftallergie lag zwischen 1% und 7,9% (Bonadonna et al., 2014). Dies ist viel höher als die der Allgemeinbevölkerung. Die Mehrheit der SM-Fälle ohne kutane Manifestation wird bei Patienten mit erhöhter MZT im Rahmen der Betreuung von Patienten mit Hymenopterengiftallergie diagnostiziert (Brockow & Akin, 2017).

Die Assoziation zwischen dem Schweregrad der Anaphylaxie und dem Vorliegen einer SM scheint mit der gesamten Mastzellenanzahl bei Patienten mit SM in Zusammenhang zu stehen, was sich in den MZT-Werten niederschlagen kann (Brockow et al., 2008, Ruëff et al., 2009). Die ausgedehnte perivaskuläre Aggregation von Mastzellen bei der SM ist wahrscheinlich ein wesentlicher Grund für die schnelle Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren intravaskulär, die folgend zur Hypotonie während der Anaphylaxie führt (Castells et al., 2015). Hymenopterengift kann die Mastzellen auch durch nicht-IgE-abhängige Mechanismen aktivieren (McNeil et al., 2015).

Die inhärente Hyperreaktivität der Mastzellen bei einer SM wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer kürzlichen Studie wurde gezeigt, dass die Reaktion auf die lokale Aktivierung von Hautmastzellen durch Morphin und von Atemwegsmastzellen durch Mannit ähnlich bei gesunden Probanden und Probanden mit systemischer Mastozytose war (Gulen et al. 2017; Brockow & Akin, 2017). Andererseits wurde durch experimentelle Daten gestützt, dass das Adaptormolekül NTAL (LAT 2) im Ruhezustand durch eine D816V-KIT-Mutation in den Mastzellen phosphoryliert werden kann. Die Hyperphosphorylierung von NTAL trug dann zu einer verstärkten IgE-vermittelten Mastzellaktivierung bei (Iwaki et al., 2008; Akin et al., 2010). Diese Daten weisen darauf hin, dass die KIT-Mutation, die mit dem Vorliegen einer systemischen Mastozytose korreliert, das Reaktionsniveau der Mastzellen ändern könnte.

Im Fall einer schweren Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich mit erhöhtem MZT-Spiegel wird eine Knochenmarkpunktion empfohlen, um das Vorhandensein einer systemischen

Mastozytose auszuschließen (Bonadonna et al., 2009). Der Fall ist komplexer, wenn trotz der Schwere und Anzahl der Reaktionen die MTZ-Spiegel normal sind (<11,4 ng / ml) und keine Zeichen einer kutanen Mastozytose vorliegen. In einer Studie von 44 Patienten wurde vorgeschlagen, dass eine Knochenmarkpunktion bei Patienten mit Anaphylaxie und niedrigen MZT-Werten (<10 µg/l) nicht erforderlich ist, obwohl Daten über Hymenopterengiftallergie nicht berichtet wurden (Van Doormaal et al., 2012). Dennoch zeigten Zanotti et al., wie bereits erwähnt, dass Anaphylaxie mit Hypotonie nach Hymenopterenfeldstich ohne Auftreten von Urtikaria / Angioödem einen signifikanten Faktor für die Identifizierung von klonalen Mastzellerkrankungen darstellen können, unabhängig von den MZT-Spiegeln (Zanotti et al., 2015) (s. 4.3.2.).

In unserer Studie wurde eine ambulante Knochenmarkbiopsie bei Patienten mit Serumtryptasespiegeln über 20 µg/l entsprechend der Mastozytose-Leitlinie routinemäßig empfohlen (n=26) (Hartmann et al., 2009). Jedoch erfolgte nur bei 8 Patienten die Diagnosesicherung bis zum Zeitpunkt der Auswertung. Die restlichen Patienten mit MZT>20µg/l aber ohne die entsprechende SM-Diagnostik wurden als Patienten mit V.a. SM behandelt. Die Patienten mit normwertiger MZT und Fehlen einer kutanen Mastozytose stellten unsere Kontrollgruppe “ohne Anhalt für eine SM” in der Auswertung dar. Laut den o.g. kürzlich publizierten Studien ist es jedoch möglich, dass bei einigen Patienten mit MZT Leveln bis 20 µg /l eine klonale Mastzellerkrankung übersehen wurde. Außerdem wurde bereits in der Literatur berichtet, dass eine Knochenmarkbiopsie ohne pathologische Befunde und eine normwertige MZT eine Mastozytose auch nicht sicher ausschließen können (Ispas et al., 2001). Schließlich wurde gezeigt, dass Patienten mit Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich und negativen Allergietests (Prick, I.C.,sIgE) eine nicht erkannte Mastozytose haben könnten (Kränke et al., 2004). Bei diesen Patienten empfahlen Sonneck et al. ebenfalls die Durchführung einer entsprechenden Diagnostik zum Ausschluss einer SM, unabhängig von der MZT oder dem Vorhandensein von Hautläsionen (Sonneck et al., 2007). Zusammengefasst sollten in zukünftigen Studien die Indikation zur SM-Diagnostik erweitert werden und darüber hinaus die Sensitivität sowie die Spezifität der diagnostischen Methoden verbessert werden, um die Zahl der unterdiagnostizierten SM-Fällen zu reduzieren.

In unserem Patientenkollektiv fanden wir signifikant mehr Grad III/IV Reaktionen in der Subgruppe mit Patienten mit gesicherter SM -trotz der eingeschränkten Anzahl- im Vergleich zu der Subgruppe mit Patienten ohne Anhalt für eine SM (mit MZT<11,4µg/l und Fehlen einer kutanen Mastozytose) (exakter Test nach Fisher: p=0,004, 2-seitig). Dennoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit von Grad III/IV Reaktionen zwischen den Gruppen mit erhöhter MZT (sowohl zwischen 11,4 und 20µg/l als auch >20µg/l) ohne SM-Diagnosesicherung und der Gruppe ohne Anhalt für eine Mastozytose. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch aufgrund der o.g. niedrigen Sensitivität und Spezifität der MZT-

Spiegel für die Erkennung von SM eingeschränkt.

5.3.10. Reaktionsschwelle im Prick-/Intracutan-Test

Mittels Hauttests lässt sich die individuelle Reaktionsschwelle eines Patienten auf unterschiedlich stark konzentrierte wässrige Allergenzubereitungen, die geprickt und intracutan injiziert werden, ermitteln. Bei den Hauttests handelt es sich aufgrund ihrer hohen Sensitivität und nachgewiesenen Sicherheit um Standardtests der Allergiediagnostik (Hamilton, 2004; Golden, 2007).

Das Ergebnis der Hauttests (und des spezifischen IgE) spiegelt nicht verlässlich den Grad der systemischen Reaktion auf einen Hymenopterenstich wider (Warrington, 2006; Golden, 2007; Möbs et al., 2018). Die Tests sind nur zur Diagnostik der Hymenopterengiftallergie geeignet und nicht gedacht zur Vorhersage der Schwere der Reaktion (Gattinger et al., 2018). Die eindeutigsten Reaktionen bei den Hauttests treten häufig bei Patienten auf, die nur eine übersteigerte lokale Reaktion nach Feldstich hatten und ein sehr geringes Anaphylaxierisiko aufweisen, während einige Patienten, die einen schweren anaphylaktischen Schock erlitten, nur eine schwache Hauttestsensibilisierung zeigen. In der Tat weisen etwa 25% der Patienten, die eine Anaphylaxie nach Feldstich hatten, einen positiven I.C.-Test nur bei einer Konzentration von 1,0 µg / ml auf (Golden, 2007). Darüber hinaus weisen epidemiologisch über 30% aller Erwachsenen, die in den letzten 3 Monaten ein Stichereignis hatten, ohne hierauf eine systemische allergische Reaktion entwickelt zu haben, sowohl eine Sensibilisierung im Hauttest als auch sIgE gegen Hymenopterengift im Serum auf. Weitere Studien zeigten, dass 25% der erwachsenen Bevölkerung und 50% der Kinder gegen Insektengift sensibilisiert sind (Golden et al., 1989; Schäfer und Przybilla, 1996).

Andererseits sind die Ergebnisse der Hauttests nur bei 65-85% der Patienten mit Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich eindeutig. Bei der Interpretation von Hauttests ist das zeitliche Verhältnis zur anaphylaktischen Stichreaktion sehr wichtig. Falsch negative Hauttests können auf einen Empfindlichkeitsverlust (bei weit zurückliegenden Stichereignissen) oder auf die "Anergie"-Refraktärzeit (bei kürzlichen Stichereignissen) zurückzuführen sein und sollten daher nach 1 bis 6 Monaten wiederholt werden (Goldberg und Confino-Cohen, 1997). Die zuverlässigsten Hauttest-Ergebnisse zeigen sich 1–6 Wochen nach dem Stichereignis, wahrscheinlich durch das Boosting der relevanten giftspezifischen Ig-Antikörper. In der Literatur wird die Rate des Sensibilisierungsverlusts bei Hauttests mit 12% pro Jahr nach dem Stichereignis angegeben, wobei 33% der Hauttests nach 2,5 Jahren negativ werden (Jakob et al., 2017). Eine aktuelle Studie zeigte jedoch, dass weder der Schweregrad der anaphylaktischen Stichreaktion noch das Zeitintervall zwischen der Reaktion und der Durchführung der Hauttests einen Einfluss auf das Ergebnis der Tests hatten (Möbs et al.,

2018). Außerdem kann die Einnahme von Medikamenten wie Kortikosteroiden, Antihistaminika und Antipsychotika die Reaktionsschwelle der Hauttests unterdrücken und damit zu falsch negativen Ergebnissen führen (Jakob et al., 2017).

In unserer Auswertung zeigte sich in allen Subgruppen (Patienten mit Bienen-, Wespen- und Doppelsensibilisierung), dass die vor der SIT erhobene Reaktionsschwelle im Prick- und Intrakutantest nicht mit der Schwere der systemischen Stichreaktion vor der Therapie assoziiert ist (s. 4.4.3.). Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit den o.g. Berichte aus der Literatur überein, dass die Höhe der Prick- und I.C.-Stufe vor der SIT keinen verlässlichen Rückschluss auf den Schweregrad der stattgefundenen allergischen Stichreaktion erlaubt.

5.3.11. Höhe des spezifischen IgE

Spezifisches IgE beschreibt diejenige Fraktion des Gesamt-IgE, deren Spezifität gegenüber bestimmten Allergenen mit Hilfe von in-vitro-Testverfahren, z.B. dem ImmunoCAP, nachgewiesen werden kann. Eine Untersuchung an 36 Patienten mit Hymenopterengiftallergie konnte zeigen, dass das im RAST gemessene sIgE zwar eine Sensibilisierung des Patienten nachweist, jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis im RAST und der Schwere der Anaphylaxie besteht (Warrington, 2006).

Zu ebendieser Schlussfolgerung führten auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit: Bei den Patienten mit Wespengiftsensibilisierung und Doppelsensibilisierung konnte zwischen den jeweils vor der SIT-Einleitung erhobenen Ergebnissen im ImmunoCAP und dem Anaphylaxiegrad keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden (s. 4.4.4.2, 4.4.4.3). Bei den Patienten mit Bienengiftsensibilisierung zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der niedrigen sIgE-Konzentration vor der SIT-Einleitung und dem Auftreten einer Anaphylaxie Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich (Mann-Whitney-U-Test, p=0,01, 2-seitig). Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist aufgrund der zu geringen Fallzahlen von Patienten mit schwerer Bienengiftanaphylaxie in unserem Patientenkollektiv (Grad III/IV Reaktionen, n=7) stark eingeschränkt.

5.3.12. Schwere der Reaktion in der Einleitungsphase der SIT

In Übereinstimmung mit anderen Studien (Ruëff et al., 2010; Bernkopf et al., 2016; Sturm et al., 2018) wiesen unsere Patienten mit einer Grad III/IV-Reaktion nach Hymenopterenfeldstich nicht häufiger schwere Systemreaktionen während der SIT-Einleitungsphase als Patienten mit Grad I/II Reaktionen auf (Mann-Whitney-U-Test, p= 1,00, 2-seitig).

5.4. Multiple logistische Regressionsanalyse

Die multiple logistische Regressionsanalyse testet, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Variablen und einer abhängigen binären Variable besteht.

In unserer Studie wurde der Einfluss bestimmter Faktoren (s. Tab. 8) auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich geprüft. Zusätzlich wurde die Art der Insektengiftallergie als möglicher Confounder in das Regressionsmodell aufgenommen.

Zusammengefasst war das Risiko für eine Reaktion Grad III oder IV nach Hymenopterenfeldstich signifikant erhöht bei Patienten im Alter von über 40 Jahren, bei Männern, bei fehlender Hautsymptomatik und bei Reaktionen, die innerhalb der ersten 5 min nach Hymenopterenfeldstich aufgetreten waren. Das stimmt mit den Berichten aus der Literatur (Ruëff et al., 2009; Blum et al., 2011; Przybilla et al., 2011; Stoevesandt et al., 2012) und mit den o.g. bivariaten Auswertungen dieser Studie überein. Bei Berücksichtigung der Art der Insektengiftallergie als Confounder änderte sich das Ergebnis nicht wesentlich. Damit bestehen die vier Risikofaktoren in unserer Studie unabhängig von der Art der Insektengiftallergie. Stoevesandt et al. konnten ebenfalls keine signifikante Korrelation der Art der Hymenopterengiftallergie mit der Schwere der Anaphylaxie identifizieren (Stoevesandt et al., 2012). Im Gegensatz dazu beschrieben Ruëff et al. 2009, dass die Wespengiftallergie ein unabhängiger Prädiktor für ein höheres Risiko nach Hymenopterenfeldstich ist. Zusammengefasst wird der Einfluss der Art der Insektengiftallergie auf die Schwere der Reaktion kontrovers diskutiert.

Obwohl bivariate Mittelwertsvergleiche in unserer Studie zeigten, dass die MZT bei Patienten mit einer Reaktion Grad III oder IV signifikant erhöht war gegenüber Patienten mit einer Reaktion Grad I oder II (s. 4.8.), war eine erhöhte MZT (>11,4µg/l) hingegen im Regressionsmodell kein signifikanter Faktor, um eine Reaktion Grad III oder IV vorherzusagen. Obwohl also bei schwereren Reaktionen eine höhere MZT zu erwarten ist, kann umgekehrt laut diesem Modell nicht davon ausgegangen werden, dass das Risiko für eine schwerere Reaktion steigt, wenn die MZT über den Normbereich von >11,4µg/l liegt. Dieses Ergebnis widersprach anderen multizentrischen Berichten z.B. dem von Ruëff et al. 2009, die die MZT als unabhängiger Risikofaktor im Regressionsmodell darstellten. Daraufhin wurden weitere Regressionsanalysen berechnet, um den Einfluss der MZT zu klären und mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren.

In den weiterführenden Analysen konnte gezeigt werden, dass die fehlende Hautsymptomatik als Effektmodifikator auf den Einfluss der MZT in unserem Patientenkollektiv wirkt. Darauf beziehend war die signifikante Assoziation zwischen der MZT und dem Schweregrad der Reaktion im gesamten Patientenkollektiv (s. Kapitel 4.4.1.) das Ergebnis der signifikanten

Korrelation zwischen den zwei Variablen im Subset mit den Patienten ohne Hautsymptomatik und nicht im Subset mit Hautsymptomatik (s. Diagr. 25). Ein weiterer Grund könnte unsere etwas niedrigere Patientenanzahl sein. Darüber hinaus zeigte sich die Assoziation zwischen der Mastzelltryptaseerhöhung (>11,4µg/l) und dem Fehlen einer Hautsymptomatik in unserem Kollektiv hochsignifikant (exakter Test nach Fisher: $p<0,001$, 2-seitig, s. 4.4.1.). Im Regressionsmodell von Ruëff et al. 2009 war das Fehlen/Vorliegen einer Hautsymptomatik nicht eingeschlossen.

Es wurde bereits beschrieben, dass das Fehlen einer Hautsymptomatik bei der Anaphylaxie ein Risikofaktor für das Vorliegen einer Mastzellkrankheit ist (Potier et al., 2009; Brockow und Akin, 2017). Wir fanden ebenfalls in unserer Studie, dass in dem gesamten Kollektiv nur 38% der Patienten Fehlen einer Hautsymptomatik angaben, während in der Subgruppe mit gesicherter Mastozytose (insgesamt 8 Patienten) alle Patienten (100%). In der Studie von Zanotti et al. (s. 4.3.2.) schließen die Autoren daraus, dass das Fehlen von Urtikaria oder Angioödem bei Patienten mit schwerer Anaphylaxie (mit Hypotonie) nach Hymenopterenfeldstich der relevanteste Faktor bei der Identifizierung von Patienten mit Mastozytose sein könnte (Zanotti et al., 2015).

Für diese klinische Korrelation des Fehlens einer Hautsymptomatik in Form von Urtikaria/Angioödem mit dem Vorliegen einer Mastzellkrankheit bzw. einer MZT-Erhöhung (Fricker et al, 1997, Kraemer et al., 2004) kann aktuell keine definitive Erklärung gegeben werden. Es wurde berichtet, dass die Konzentration der kardialen (Müller, 2007; Triggiani et al., 2008) und der perivaskulären Mastzellen (Castells et al., 2015) bei systemischer Mastozytose erhöht ist. Die lokale intravasale Freisetzung kardiotoxischer und vasoaktiver Mediatoren im Rahmen einer Anaphylaxie kann direkt zu Kreislaufsymptomen führen und dadurch wesentlich zur Schwere der anaphylaktischen Reaktion in dieser Subgruppe von Patienten beitragen (Müller, 2007; Triggiani et al., 2008). Die Entwicklung von Urtikaria / Angioödemen könnte in der Folge der gegenregulierenden Freisetzung von endogenem Adrenalin, die zu einer peripheren Vasokonstriktion führt, gehemmt werden (Sturm et al. 2007; Potier et al., 2009) (s. 5.3.2.).

In den weiterführenden Analysen konnte im Regressionsmodell der Zusammenhang zwischen der MZT-Erhöhung, dem Fehlen einer Hautsymptomatik und dem Auftreten einer Anaphylaxie Grad III/IV gezeigt werden. Wie von Brockow et al 2017 gezeigt, legen auch unsere Daten nahe dass das Fehlen einer Hautsymptomatik und die MZT-Erhöhung Risikofaktoren für das Vorliegen einer Mastozytose oder eines monoklonalen Mastzellaktivierungssyndroms sein können (Brockow & Akin, 2017) und somit die Patienten in der Subgruppe mit MZT-Erhöhung und Fehlen einer Hautsymptomatik ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Mastzellerkrankung im Vergleich zu den anderen Subgruppen haben

können. Es ist bereits bekannt, dass das Vorliegen einer Mastozytose ein etablierter Risikofaktor für schwere anaphylaktische Reaktionen ist (Greenhawt et al., 2007; Bonadonna et al., 2009). Der molekulare Zusammenhang dieser Risikofaktoren sollte in zukünftigen Studien weiter abgeklärt werden.

5.5. Relatives Risiko

In unserem Kollektiv zeigte sich kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Anaphylaxie während der SIT-Einleitung bei den Patienten mit Grad III/IV Reaktion nach Hymenopterenfeldstich verglichen zu den Patienten mit Grad I/II Reaktion (RR=1,146, 95%KI:0,488-2,671). Die Unterteilung nach Mastzelltryptaseerhöhung änderte dieses Ergebnis nicht signifikant. Dies stimmt mit anderen Berichten aus der Literatur überein. Ruëff et al. 2010 konnten ebenfalls kein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen oder Notwendigkeit einer Intervention während der SIT-Einleitung zwischen den zwei Gruppen finden (p=0,149, 95%KI:0,874-2,310) (Ruëff et al. 2010; Stoevesandt et al., 2014b; Sturm et al., 2017).

Zusammengefasst sind auf der Basis der aktuell zur Verfügung stehenden Evidenz neben der üblichen Notfallbereitschaft weitere erhöhte Vorsichtsmaßnahmen während der SIT-Einleitung für die Patienten mit Grad III/IV Reaktionen nach Hymenopterenfeldstich nicht erforderlich.

6. Zusammenfassung/Summary

6.1. Zusammenfassung

Die Hymenopterengiftallergie betrifft etwa 3% der erwachsenen Bevölkerung in westlichen Ländern und ist eine Hauptursache schwerer und möglicherweise tödlicher Anaphylaxie. Man geht in Europa von jährlich etwa 200 Todesfällen durch schwerste Stichreaktionen aus. Patienten, die eine Anaphylaxie nach einem Hymenopterenfeldstich erlitten haben, haben ein erhöhtes Risiko für Folgereaktionen, die wahrscheinlich einem ähnlichen klinischen Muster wie das vorherige folgen. Infolgedessen und angesichts der oft kontroversen Ergebnisse in der Literatur ist eine eindeutige Identifikation der Risikofaktoren für eine schwere Anaphylaxie nach Feldstich von großer Bedeutung.

Eine schwere Anaphylaxie bei einer Hymenopterengiftallergie (HVA) ist mit einer Reihe von Risikofaktoren verbunden. Die erhöhte Mastzelltryptasekonzentration im Serum (MZT), das Vorliegen einer systemischen Mastozytose (SM) und das Alter sind bekannte Risikofaktoren, während andere Faktoren wie das Geschlecht, Komorbiditäten, Ko-Medikation und anaphylaxieassoziierte Befunde (z. B. Zeitintervall zwischen Stich und Auftreten von Symptomen, Hautsymptome) wurden ebenfalls in der Literatur vorgeschlagen, um bei der individuellen Risikobewertung berücksichtigt zu werden. Ihr Einfluss auf die Schwere der anaphylaktischen Reaktion ist jedoch ungenügend definiert und wird oft in der Literatur kontrovers diskutiert.

Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, welche Faktoren das Risiko einer schweren anaphylaktischen Reaktion Grad III und IV (nach Ring und Messmer, 1977) nach einem Feldstich bei Patienten mit Hymenopterengiftallergien signifikant erhöhen, um Risikokonstellationen zu identifizieren und Patienten besser beraten zu können. Darüber hinaus wurde untersucht, ob bei Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen Grad III und IV nach einem Feldstich vermehrt schwere systemische anaphylaktische Reaktionen während der Einleitungsphase der SIT auftreten.

Die vorliegende Arbeit stellt eine Auswertung der in der Zeit von Januar 2007 bis April 2018 in der allergologischen Abteilung der Klinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Dresden abgeschlossenen Hyposensibilisierungen bei Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie dar. Das Patientenkollektiv wurde bezüglich unterschiedlicher Patienten- und Anaphylaxiemerkmale untersucht. Eine mögliche Assoziation der erhobenen Parameter mit der Schwere der Anaphylaxie wurde geprüft.

Sechs Faktoren korrelierten signifikant mit der Schwere der Anaphylaxie nach Hymenopterenfeldstich: (1) kurzes Zeitintervall zwischen Stich und Auftreten von Symptomen (P = 0,004), (2) Fehlen von Urtikaria oder Angioödem während der Anaphylaxie (P = 0,007), (3) hohes Alter (P <0,001), (4) männliches Geschlecht (P = 0,007), (5) MZT-Erhöhung (P = 0,004) und (6) Vorliegen einer systemischen Mastozytose (P = 0,004). Darüber hinaus war die MZT-Erhöhung signifikant mit dem Fehlen von Urtikaria / Angioödem (P <0,001) und dem höheren Alter (p <0,001) verbunden.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Anaphylaxie und Komorbiditäten, der gleichzeitigen kardiovaskulären Medikation, der Konzentration von sIgE oder der Reaktionsschwelle von Hauttests gezeigt werden. Der Schweregrad der systemischen Reaktion während der SIT-Einleitung korrelierte ebenfalls nicht mit dem Schweregrad der Anaphylaxie nach dem Feldstich.

Das hohe Alter, das Fehlen von Urtikaria/Angioödem, das kurze Zeitintervall zwischen Stich und Anaphylaxie und das männliche Geschlecht erhöhten signifikant das Risiko einer schweren anaphylaktischen Reaktion nach Hymenopterenfeldstich im logistischen Regressionsmodell. Als möglicher Confounder wurde die Art der Insektengiftallergie ins Modell aufgenommen, die die Ergebnisse nicht veränderte. Dennoch wurde gezeigt, dass das Fehlen von Hautsymptomen (Urtikaria/Angioödem) als Effektmodifikator auf den Einfluss der MZT im Regressionsmodell wirkt. Schließlich war das relative Risiko einer systemischen anaphylaktischen Reaktion während der SIT-Einleitungsphase bei den Patienten mit milder und schwerer Anaphylaxie nach Feldstich gleich.

Unter den sechs Variablen, die mit dem Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion nach Feldstich korrelierten, sind die MZT-Erhöhung, das Vorliegen einer systemischen Mastozytose und das hohe Alter gut bekannte Risikofaktoren, während das kurze Zeitintervall (≤ 5 Minuten) zwischen Feldstich und Anaphylaxie nur in einer anderen großen Studie gezeigt wurde. Das männliche Geschlecht, dessen Wirkung in verschiedenen Studien bisher kontrovers diskutiert wurde, war ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für eine schwere Anaphylaxie. In Übereinstimmung mit anderen Studien fanden wir keine Korrelation zwischen dem Vorliegen von kardiovaskulären Nebenerkrankungen im Allgemeinen und dem Schweregrad der Anaphylaxie. Dies könnte darauf hinweisen, dass nur schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie) Prädiktoren für eine schwere Anaphylaxie sind. Zukünftige Studien sind erforderlich, um diese Frage definitiv zu beantworten. Darüber hinaus ergaben unsere Studiendaten keine Hinweise auf eine Zunahme der Schwere der Anaphylaxie durch Einnahme von Beta-Blockern oder ACE-Hemmern.

Darüber hinaus konnten wir eine starke Korrelation des Fehlens von Hautsymptomen (Urtikaria/Angioödem) nicht nur mit der Schwere der Anaphylaxie, sondern auch mit der Erhöhung der MZT feststellen, die bekanntermaßen mit dem Vorliegen einer systemischen Mastozytose oder eines Mastzellaktivierungssyndroms korreliert. Neuere Studien haben gezeigt, dass das Fehlen von Hautsymptomen auch ein unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen einer Mastzellerkrankung ist. Dies erlaubt die Annahme, dass das Fehlen von Hautsymptomen nach einem Feldstich in Kombination mit einer erhöhten MZT ein hochsignifikanter Prädiktor für eine schwere Anaphylaxie ist, vermutlich aufgrund des hohen Risikos des Vorliegens einer systemischen Mastozytose. Zur weiteren Abklärung dieser Annahme sollten in zukünftigen Studien die Indikation zur SM-Diagnostik erweitert werden und darüber hinaus die Sensitivität sowie die Spezifität der diagnostischen Methoden verbessert werden, um die Zahl der unterdiagnostizierten SM-Fällen zu reduzieren.

Schließlich zeigten die Patienten mit schwerer Anaphylaxie nach Feldstich in unserer Kohorte kein erhöhtes Risiko für systemische Reaktionen während der SIT-Einleitungsphase im Vergleich zu den Patienten mit milder Anaphylaxie. Daher sind erhöhte Vorsichtsmaßnahmen bei der SIT-Einleitung für diese Patienten nicht erforderlich.

6.2. Summary

Hymenoptera venom allergy affects approximately 3% of the adult population in Western countries and represents a predominant cause of severe and potentially fatal anaphylaxis. The incidence of insect sting related mortality in Europe caused by anaphylaxis is estimated around 200 fatalities per year. Patients who suffered anaphylaxis following a hymenoptera field sting are at increased risk for subsequent reactions that will most likely follow a similar clinical pattern to the previous one. As a result and regarding the often controversial findings in the literature, a definitive identification of the risk factors for severe anaphylaxis after field sting is of great significance.

Severe anaphylaxis in hymenoptera venom allergy (HVA) is associated with a number of risk factors. Increased basal serum tryptase concentration (BST), systemic mastocytosis (SM), and old age are well-known risk factors, while other factors such as gender, comorbidities, co-medication, and anaphylaxis-associated findings (e.g. time interval between field sting and onset of anaphylaxis, skin symptoms) have also been proposed in the literature to be considered in the individual risk assessment. However, their influence on the severity of the anaphylactic reaction is poorly defined and is often discussed controversially among different studies.

The aim of this study was to investigate which factors significantly increase the risk of a severe anaphylactic reaction grade III and IV (according to Ring and Messmer, 1977) after field sting in patients with hymenoptera venom allergy in order to identify risk constellations and to improve the consultation of the patients. In addition, it was investigated, whether systemic anaphylactic reactions during the initiation phase of specific immunotherapy (SIT) occur more frequently in patients with severe anaphylactic reactions grade III and IV after field sting.

The present study constitutes an evaluation of patients with bee and wasp venom allergy, who underwent hyposensitization in the Allergy Center of the Dermatology Department at the University Hospital Dresden from January 2007 to April 2018. The patient collective was examined for different patient and anaphylaxis characteristics. A possible association of those parameters with the severity of anaphylaxis was examined.

Six factors correlated significantly with the severity of anaphylaxis after hymenoptera field sting: (1) short interval between sting and onset of symptoms ($P = 0.004$), (2) absence of urticaria or angioedema during anaphylaxis ($P = 0.007$), (3) old age ($P < 0.001$), (4) male sex ($P = 0.007$), (5) BST elevation ($P = 0.004$), and (6) presence of systemic mastocytosis (P

= 0.004). In addition, the elevated BST was significantly associated with the absence of urticaria/angioedema (P <0.001) and old age (P <0.001).

No association was found between the severity of anaphylaxis and comorbidities, concomitant cardiovascular medication, sIgE-concentration and the threshold concentration of skin tests. The severity of the systemic reactions during SIT initiation also did not correlate with the severity of anaphylaxis after field sting.

The old age, the absence of urticaria/angioedema, the short time interval between field sting and anaphylaxis and the male sex significantly increased the risk of a severe anaphylactic reaction after hymenoptera field sting in the logistic regression model. As a possible confounder, the type of insect venom allergy was included in the model, which did not change the results. Nevertheless, it was shown that the absence of skin symptoms (urticaria/angioedema) acts as an effect modifier on the influence of BST in the regression model. Finally, the relative risk of systemic anaphylactic reaction during the SIT initiation was the same in patients with mild and severe anaphylaxis after field sting.

Among the six variables that correlated with the severity of the anaphylactic reaction after field sting, the BST elevation, the presence of systemic mastocytosis, and old age are well-known risk factors, while the short time interval (≤ 5 minutes) between field sting and anaphylaxis was only shown in one other major study. The male sex, whose effect has been controversially discussed in several studies, was also an independent risk factor for severe anaphylaxis. In accordance to other studies, we found no correlation between the presence of cardiovascular diseases in general and the severity of anaphylaxis. This could indicate that only severe cardiovascular diseases (e.g. coronary heart disease, cardiomyopathy) are predictors of severe anaphylaxis. Future studies are needed to definitively answer this question. In addition, our study data did not show any increase in the severity of anaphylaxis due to therapy with beta-blockers or ACE inhibitors.

In addition, we found a strong correlation of the absence of skin symptoms (urticaria/angioedema) not only with the severity of anaphylaxis but also with the BST elevation, which is known to correlate with the presence of systemic mastocytosis or mast cell activation syndrome. Recent studies have shown that the absence of skin symptoms is also an independent risk factor for the presence of mast cell disease. This suggests that the absence of skin symptoms after field sting in combination with elevated BST is a highly significant predictor of severe anaphylaxis, presumably because of the high risk of systemic mastocytosis. To further clarify this speculation, the indication for SM diagnostics should be

expanded in future studies and, in addition, the sensitivity and specificity of the diagnostic methods should be improved in order to reduce the number of underdiagnosed SM cases.

Finally, the patients with severe anaphylaxis after field sting in our cohort showed no increased risk of systemic reactions during the SIT initiation compared to the patients with mild anaphylaxis. Therefore, increased precautionary measures during SIT initiation are not required for these patients.

7. Literaturverzeichnis

Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, Metcalfe DD. 2007. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with “idiopathic” anaphylaxis. Blood 110:2331–2333.

Akin C, Valent P, Metcalfe DD. 2010. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. J Allergy Clin Immunol 126:1099-1104.e4.

Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, Vega Castro A, Vega Gutiérrez JM, Alonso Llamazares A, Antolín Amérigo D, Carballada Gonzalez FJ, Dominguez Noche C, Gutierrez Fernandez D, Marques Amat L, Martinez Arcediano A, Martinez San Ireneo M, Moreno Ancillo A, Puente Crespo Y, Ruiz Leon B, Sánchez Morillas L, Hymenoptera Allergy Committee of the SEAIC. 2017. Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update. J Investig Allergol Clin Immunol 27:19–31.

Altmann F. 2016. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. Allergo J Int 25:98–105.

Altmeyer P, Reuter S. 2019. Insektengiftallergie. Altmeyers Enzyklopädie [aktualisiert am: 08.02.2019, Aufruf am: 01.06.2019] URL: https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/allergologie/insektengiftallergie-1965

Bains SN, Hsieh FH. 2010. Current approaches to the diagnosis and treatment of systemic mastocytosis. Ann Allergy Asthma Immunol 104:1–10; quiz 10–12, 41.

Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. 2006. [Mechanisms of specific immunotherapy]. Hautarzt 57:855–859.

Bernkopf K, Rönsch H, Spornraft-Ragaller P, Neumeister V, Bauer A. 2016. Safety and tolerability during build-up phase of a rush venom immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 116:360–365.

Biedermann T, Ruëff F, Sander CA, Przybilla B. 1999. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. Br J Dermatol 141:1110–1112.

Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. 2005. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 60:1339–1349.

Blank S, Seismann H, Bockisch B, Braren I, Cifuentes L, McIntyre M, Rühl D, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW, Grunwald T, Spillner E. 2010. Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. J Immunol 184:5403–5413.

Blank S, Bilò MB, Ollert M. 2018. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine. Clin Exp Allergy 48:354–364.

Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. 2011. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. Allergy 66:222–228.

Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. 2005. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Allergy 60:1459–1470.

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

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

Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. 2014. Mastocytosis and allergic diseases. J Investig Allergol Clin Immunol 24:288–297; quiz 3 p preceding 297.

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

Brockow K, Akin C. 2017. Hymenoptera-induced anaphylaxis: is it a mast cell driven hematological disorder? Curr Opin Allergy Clin Immunol 17:356–362.

Brown SGA. 2004. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 114:371–376.

Castells MC, Hornick JL, Akin C. 2015. Anaphylaxis after hymenoptera sting: is it venom allergy, a clonal disorder, or both? J Allergy Clin Immunol Pract 3:350–355.

Caviglia AG, Passalacqua G, Senna G. 2010. Risk of severe anaphylaxis for patients with Hymenoptera venom allergy: Are angiotensin-receptor blockers comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitors? Journal of Allergy and Clinical Immunology 125:1171.

Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. 2008. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. Allergy 63:1418–1427.

Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, Nelson M, Weber R, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. 2011. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. Journal of Allergy and Clinical Immunology 127:S1–S55.

Doormaal JJ van, Arends S, Brunekreeft KL, Wal VB van der, Sietsma J, Voorst Vader PC van, Oude Elberink JNG, Kluin-Nelemans JC, Veer E van der, Monchy JGR de. 2013. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. J Allergy Clin Immunol 131:1429-1431.e1.

Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, Jara-Acevedo M, Teodósio C, García-Cosío M, Bellas C, Orfao A. 2009. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. J Allergy Clin Immunol 124:514–521.

Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. 2002. beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. JAMA 287:883–889.

Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. 1999. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 318:1730–1737.

Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U. 1997. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. J Allergy Clin Immunol 100:11–15.

Gattinger P, Lupinek C, Kalogiros L, Silar M, Zidarn M, Korosec P, Koessler C, Novak N, Valenta R, Mittermann I. 2018. The culprit insect but not severity of allergic reactions to bee and wasp venom can be determined by molecular diagnosis. PLoS ONE 13:e0199250.

Goldberg A, Confino-Cohen R. 1997. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 100:182–184.

Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, Lichtenstein LM. 1989. Epidemiology of insect venom sensitivity. JAMA 262:240–244.

Golden DBK. 2007. Insect sting anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 27:261–272, vii.

González de Olano D, Hoz Caballer B de la, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, Alvarez Twose I, Castells MC, Escribano Mora L. 2007. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). Clin Exp Allergy 37:1547–1555.

Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KAA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. 2003. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 163:2345–2353.

Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. 2007. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. Ann Allergy Asthma Immunol 98:252–257.

Greenhawt M, Akin C. 2007. Mastocytosis and allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 7:387–392.

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

Gülen T, Möller Westerberg C, Lyberg K, Ekoff M, Kolmert J, Bood J, Öhd J, James A, Dahlén S-E, Nilsson G, Dahlén B. 2017. Assessment of in vivo mast cell reactivity in patients with systemic mastocytosis. Clin Exp Allergy 47:909–917.

Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. 2003. 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 33:1216–1220.

Hamilton RG. 2004. Diagnostic methods for insect sting allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 4:297–306.

Hartmann K, Biedermann T, Brockow K, Grabbe J, Horny HP, Lippert U, Maurer M, Raithel M, Rietschel E, Ruëff F, Sotlar K. 2009. Mastozytose. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Allergo J 18: 196–207. - Google-Suche.

Heinig JH, Engel T, Weeke ER. 1988. Allergy to venom from bee or wasp: the relation between clinical and immunological reactions to insect stings. Clin Allergy 18:71–78.

Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R. 2001. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. J Allergy Clin Immunol 108:1045–1052.

Hemmer W. 2009. Kreuzreaktionen zwischen Hymenopterengiftallergenen. Allergo J 18:359–372.

Hoffman DR, Miller JS, Sutton JL. 1980. Hymenoptera venom allergy: a geographic study. Ann Allergy 45:276–279.

Holgate ST, Polosa R. 2008. Treatment strategies for allergy and asthma. Nat Rev Immunol 8:218–230.

Horny H-P, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. 2008. Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. Dtsch Arztebl Int 105:686–692.

Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. 1978. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. N Engl J Med 299:157–161.

Ispas L, Henriksen RA, Metzger WJ. 2001. The many faces of systemic mastocytosis. Ann Allergy Asthma Immunol 87:6–14; quiz 15, 67.

Iwaki S, Spicka J, Tkaczyk C, Jensen BM, Furumoto Y, Charles N, Kovarova M, Rivera J, Horejsi V, Metcalfe DD, Gilfillan AM. 2008. Kit- and Fc epsilonRI-induced differential phosphorylation of the transmembrane adaptor molecule NTAL/LAB/LAT2 allows flexibility in its scaffolding function in mast cells. Cell Signal 20:195–205.

Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. 2017. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. Allergo J Int 26:93–105.

Jin C, Hantusch B, Hemmer W, Stadlmann J, Altmann F. 2008. Affinity of IgE and IgG against cross-reactive carbohydrate determinants on plant and insect glycoproteins. J Allergy Clin Immunol 121:185-190.e2.

Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kühr J, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Renz H, Saloga J, Simon J. 2001. [Allergen immunotherapy - a position paper of the German society for allergology and clinical immunology]. Pneumologie 55:438–444.

Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp M, Lässig W, Merk H, Niggemann B, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Virchow JC. 2010. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. AL 33:3–33.

Kraemer DM, Grunewald SM, Kolb-Mäurer A. 2004. [Systemic mastocytosis. Classification, symptoms, therapy]. Med Klin (Munich) 99:131–136.

Kränke B, Sturm G, Aberer W. 2004. Negative venom skin test results and mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 113:180–181.

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

Linden PW van der, Hack CE, Struyvenberg A, Zwan JK van der. 1994. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 94:151–159.

Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, Bukantz SC. 1988. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. J Allergy Clin Immunol 82:370–381.

Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, Ho N, Zhao M, Liu Y, O'Connell MP, Trivedi NN, Nelson C, DiMaggio T, Jones N, Matthews H, Lewis KL, Oler AJ, Carlson RJ, Arkwright PD, Hong C, Agama S, Wilson TM, Tucker S, Zhang Y, McElwee JJ, Pao M, Glover SC, Rothenberg ME, Hohman RJ, Stone KD, Caughey GH, Heller T, Metcalfe DD, Biesecker LG, Schwartz LB, Milner JD. 2016. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. Nat Genet 48:1564–1569.

MacQueen G, Marshall J, Perdue M, Siegel S, Bienenstock J. 1989. Pavlovian conditioning of rat mucosal mast cells to secrete rat mast cell protease II. Science 243:83–85.

McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X. 2015. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. Nature 519:237–241.

Metcalfe DD, Schwartz LB. 2009. Assessing anaphylactic risk? Consider mast cell clonality. J Allergy Clin Immunol 123:687–688.

Mueller HL. 1966. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res 3:331–333.

Mueller UR. 2007. Cardiovascular disease and anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 7:337–341.

Mulla ZD, Simons FER. 2013. Concomitant chronic pulmonary diseases and their association with hospital outcomes in patients with anaphylaxis and other allergic conditions: a cohort study. BMJ Open 3:.

Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R. 1979. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. Allergy 34:369–378.

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

Müller UR, Haeberli G. 2005. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. J Allergy Clin Immunol 115:606–610.

Müller UR. 2010. Insect venoms. Chem Immunol Allergy 95:141–156.

Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rancé F, EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. 2007. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy 62:857–871.

Murphy KM, Travers P, Walport M. 2014. Janeway Immunologie. Berlin Heidelberg: Springer Spektrum. 1093 p.

Nguyen M, Pace AJ, Koller BH. 2005. Age-induced reprogramming of mast cell degranulation. J Immunol 175:5701–5707.

Okano M, Nishizaki K, Satoskar AR, Yoshino T, Masuda Y, Harn DA. 1999. Involvement of carbohydrate on phospholipase A2, a bee-venom allergen, in in vivo antigen-specific IgE synthesis in mice. Allergy 54:811–818.

Oude Elberink JNG, Heide S van der, Guyatt GH, Dubois AEJ. 2009. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. Clin Exp Allergy 39:883–889.

Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Ruëff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderon MA. 2015. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. Allergy 70:897–909.

Potier A, Lavigne C, Chappard D, Verret JL, Chevailler A, Nicolie B, Drouet M. 2009. Cutaneous manifestations in Hymenoptera and Diptera anaphylaxis: relationship with basal serum tryptase. Clin Exp Allergy 39:717–725.

Przybilla B, Müller U, Jarisch R, Ruëff F. 2004. Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). Allergo J 13: 440–2.

Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Räwer H-C, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs T, Hamelmann E, Jacob T, Jarisch R, Mark HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B. 2011. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Allergo J 20:318–339.

Przybilla B, Ruëff F. 2012. Insect stings: clinical features and management. Dtsch Arztebl Int 109:238–248.

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

Pumphrey R. 2004. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? Curr Opin Allergy Clin Immunol 4:285–290.

Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B, Aberer W. 1999. Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. Int Arch Allergy Immunol 120:166–168.

Ring J, Messmer K. 1977. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 1:466–469.

Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I, Kapp A, Klimek L, Müller U, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Rebien W, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Tryba M, Worm M, Sitter H, Schul G. 2007. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. AL 30:469–486.

Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. 1996. 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 51:216–225.

Ruëff F., Przybila B., Fuchs T., et al. . 2001a. Positionspapier der Arbeitsgruppe Insektengiftallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Allergo Jsowie auch Allergologie 924:45878–47292.

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

Ruëff F, Placzek M, Przybilla B. 2006. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 6:284–288.

Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling N, Sturm GJ, Wüthrich B. 2009. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 124:1047–1054.

Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. 2010. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. Allergo J 19:402–415.

Sasvary T, Müller U. 1994. [Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987]. Schweiz Med Wochenschr 124:1887–1894.

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

Schäfer T. 2009. Todesfälle durch Insektengiftallergie. Allergo J 32:292-7.

Schliemann S, Seyfarth F, Hipler U-C, Elsner P. 2012. Impact of age and heterophilic interference on the basal serum tryptase, a risk indication for anaphylaxis, in 1,092 dermatology patients. Acta Derm Venereol 92:484–489.

Schwartz LB. 2006. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am 26:451–463.

Simon MR, Mulla ZD. 2008. A population-based epidemiologic analysis of deaths from anaphylaxis in Florida. Allergy 63:1077–1083.

Simons FER. 2010. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 125:S161-181.

Smith N, Broadley KJ. 2007. Optimisation of the sensitisation conditions for an ovalbumin challenge model of asthma. Int Immunopharmacol 7:183–190.

Solley GO. 2004. Stinging and biting insect allergy: an Australian experience. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 93:532–537.

Sonneck K, Florian S, Müllauer L, Wimazal F, Födinger M, Sperr WR, Valent P. 2007. Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: Monoclonal mast cell activation syndrome. Int Arch Allergy Immunol 142:158–164.

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

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

Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A. 2014b. Risk stratification of systemic allergic reactions during Hymenoptera venom immunotherapy buildup phase. J Dtsch Dermatol Ges 12:244–255, 244–256.

Stojiljkovic L, Behnia R. 2007. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: a lesson from clinical trials. Curr Pharm Des 13:1335–1345.

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

Sturm GJ, Jin C, Kranzelbinder B, Hemmer W, Sturm EM, Griesbacher A, Heinemann A, Vollmann J, Altmann F, Crailsheim K, Focke M, Aberer W. 2011. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. PLoS ONE 6:e20842.

Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Cichocka-Jarosz E, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E,17, Mitsias DI, Ollert M, Oude Elberink JNG, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Ruëff F, Sin BA, Agache I, Angier E, Arasi S, Calderón MA, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jutel M, Lau S, Pajno GB, van Ree R, Ryan D, Spranger O, van Wijk RG, Dhami S, Zaman H, Sheikh A, Muraro A. 2018. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 73:744–764.

Takeda H, Kogame A, Tanaka H, Nagai H. 1997. Time course study for airway inflammation and responsiveness by repeated provocation of aeroantigen in guinea pigs. Prostaglandins 54:805–820.

TenBrook JA, Wolf MP, Hoffman SN, Rosenwasser LJ, Konstam MA, Salem DN, Wong JB. 2004. Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. J Allergy Clin Immunol 113:977–982.

Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. 2008. Allergy and the cardiovascular system. Clin Exp Immunol 153 Suppl 1:7–11.

Toit GD. 2007. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. Pediatr Allergy Immunol 18:455-463.

Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluin Nelemans HC, Hamdy N a. T, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Niedoszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny HP, Metcalfe DD. 2007. Standards and standardization in mastocytosis:

Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. European Journal of Clinical Investigation 37:435–453.

Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, Castells M, Escribano L, Hartmann K, Lieberman P, Nedoszytko B, Orfao A, Schwartz LB, Sotlar K, Sperr WR, Triggiani M, Valenta R, Horny HP, Metcalfe DD. 2012. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol 157:215–225.

Valent P, Akin C, Metcalfe DD. 2017. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood 129:1420–1427.

Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM. 1990. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. N Engl J Med 323:1601–1603.

Warrington R. 2006. Lack of Correlation between Severity of Clinical Symptoms, Skin Test Reactivity, and Radioallergosorbent Test Results in Venom-Allergic Patients. Allergy Asthma Clin Immunol 2:62–67.

Wedi B, Kapp A. 2004. Specific immunotherapy. Hyposensitization with allergens. Hautarzt 55:399-407.

Wedi B, Kapp A. 2007. Allergien kausal behandeln. Urban & Vogel, München.

White KM, England RW. 2008. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 101:426–430.

Worm M, Hompes S. 2012. Das deutschsprachige Anaphylaxie-Register-Aktueller Stand und Perspektiven. Bundesgesundheitsbl 55:380-384

Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, Hompes S, Koehli A, Mahler V, Nemat K, Niggemann B, Pföhler C, Rabe U, Reissig A, Rietschel E, Scherer K, Treudler R, Ruëff F. 2014. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. Dtsch Arztebl Int 111:367–375.

Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, Köhli A, Bauer A, Christoff G, Cichocka-Jarosz E, Hawranek T, Hourihane JO 'b, Spindler T, Treudler R, Fernandez-Rivas M, Dölle S. 2018. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. Allergy 73:1322–1330.

Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, Caimmi C, Bonifacio M, De Matteis G, Perbellini O, Rossini M, Schena D, Busa M, Marcotulli MC, Bilò MB, Franchini M, Marchi G, Simioni L, Bonadonna P. 2015. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. J Allergy Clin Immunol 136:135–139.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle	Bezeichnung	Seite
1	Tabelle 1: Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Meßmer. Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen (kein Symptom ist obligat)	7
2	WHO-Kriterien. Die Diagnose einer systemischen Mastozytose wird gestellt, wenn das Hauptkriterium und eines der Nebenkriterien oder wenn nur drei der Nebenkriterien vorhanden sind	12
3	Risikofaktoren für schwere Stichreaktionen (nach Przybilla et al., 2011). *In der Studie von Rueff et al. waren auch leichtere frühere Stichreaktionen ein unabhängiger Risikofaktor für später schwere Anaphylaxie (Rueff et al., 2009)	13
4	ImmunoCAP spezifisches IgE: Beurteilung der Testergebnisse	15
5	Übersicht der gängigen Therapieschemata zur Venom-Immutherapie (Altmeyers Enzyklopaedie)	22
6	Semiquantatives Bewertungsschema von Prick- und Intradermaltest anhand des mittleren Quaddeldurchmessers. Beurteilung des Ergebnisses: (+) fraglich positive Reaktion; +,++,+++,++++ ein- bis vierfach positive Reaktion	28
7	Häufigkeitsverteilung der Schweregrade der anaphylaktischen Reaktion (nach Ring und Meßmer)	37
8	Multiple logistische Regressionsanalyse: Einfluss der o.g. Variablen auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich, n= 411 Patienten (Signifikanzlevel: p-Wert: 0,001***, 0,01**, 0,05*)	55
9	Multiple logistische Regressionsanalyse: Einfluss der o.g. Variablen auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich nach Einschluss des möglichen Confounder “Art der Insektengiftallergie” (Referenzkategorie: Wespengiftallergie, Signifikanzlevel: p-Wert: 0,001***, 0,01**, 0,05*)	56
10	Bivariate logistische Regressionsanalyse: Einfluss der MZT (dichotomisiert) auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich	56
11	Bivariate logistische Regressionsanalyse: Einfluss der MZT (dichotomisiert) auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion Grad III/IV nach Hymenopterenfeldstich im Subset mit Patienten mit Hautsymptomatik und im Subset mit Patienten	57

	ohne Hautsymptomatik, (Signifikanzlevel: p-Wert: 0,05*)	
12	Häufigkeitsverteilung der Schweregrade nach Hymenopterenfeldstich (I/II und III/IV) auf die Schwere der Reaktion während der SIT-Einleitungsphase (Lokalreaktion/Systemreaktion)	59

9. Abbildungs- und Diagrammverzeichnis

Abbildung	Bezeichnung	Seite
1	Immunologische Veränderungen während SIT (Holgate und Polosa, 2008)	19
2	Dokumentationsformular der Insektengiftallergie im Orbis	27
3	Dokumentation der Insektengifttestung im Orbis	29
4	Protokoll Insektengiftschnellhyposensibilisierung, mod. nach Brehler	30

Diagramm	Bezeichnung	Seite
1	Alters- und Geschlechterverteilung	34
2	Nebenerkrankungen und Ko-Medikation während SIT (Häufigkeitsverteilung)	35
3	Art der klinisch relevanten Hymenopterengiftallergie (links) und Hymenopterengiftsensibilisierung (rechts) (Häufigkeitsverteilung)	36
4	Fehlen/Vorliegen von Urticaria/Angioödem (Häufigkeitsverteilung)	36
5	Häufigkeitsverteilung der Schweregrade auf 4 (I,II,III,IV) und auf 2 Gruppen (I/II, III/IV)	37
6	Art der Hyposensibilisierung	38
7	Häufigkeitsverteilung der Reaktion während SIT	38
8	Zeit bis zur Reaktion in min (logarithmische Skala)	39
9	Verteilung des Fehlens/Vorliegens von Urtikaria/Angioödem auf die 4 Anaphylaxiegrade (I,II,III,IV) und auf die 2 Anaphylaxie-Gruppen (I/II und III/IV)	40
10	Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf das Vorliegen/Fehlen von kardiovaskulären Erkrankungen	41
11	Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf das Vorliegen/Fehlen von pulmonalen Erkrankungen (COPD,Asthma)	42
12	Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf das Alter (dichotom: ≤40 und >40 Jahre alt)	43
13	Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf das Geschlecht	44
14	Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf die Ko-Medikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.	44-45
15	Grafische Darstellung der Streuungsbreite der Mastzelltryptasekonzentrationen (µg/l) im Serum in Abhängigkeit vom Schweregrad der Stichreaktion (logarithmische Skala, ---- 11,4 µg/l, ... 20 µg/l).	46

16	Verteilung der Schweregrade (I/II und III/IV) auf die Risikogruppen für das Vorliegen einer SM. n.s.: nicht signifikant, **: signifikant auf 0,01-Niveau.	48
17	Positive Schwellenwertkonzentration beim Pricktest und Intrakutantest, Patientenkollektiv: Bienengiftsensibilisierung	49
18	Positive Schwellenwertkonzentration beim Prick- und Intrakutantest, Patientenkollektiv: Wespengiftsensibilisierung	49
19	Positive Schwellenwertkonzentration beim Prick- und Intrakutantest, Patientenkollektiv: Doppelsensibilisierung auf Bienen- und Wespengift	50
20	Streuungsbreite der sIgE-Konzentrationen (kU/l) gegen Bienengift im Serum bei Schweregrad I/II und III/IV, Patientenkollektiv: Bienengiftsensibilisierung.	51
21	Streuungsbreite der sIgE-Konzentrationen (kU/l) gegen Wespengift im Serum bei Schweregrad I/II und III/IV, Patientenkollektiv: Wespengiftsensibilisierung.	52
22	Streuungsbreite der sIgE-Konzentrationen (kU/l) gegen Bienen- und Wespengift im Serum bei Schweregrad I/II und III/IV, Patientenkollektiv: Doppelsensibilisierung.	52
23	Verteilung der Schweregrade nach Hymenopterenfeldstich (I/II und III/IV) auf den Schweregrad der Reaktion während der SIT-Einleitungsphase.	53
24	Faktoren, die mit der Schwere der Anaphylaxie korrelieren. Die Ergebnisse ergeben sich aus dem statistischen Vergleich von Patienten mit Anaphylaxie Grad I/II und Grad III/IV. Die gestrichelte Linie entspricht p=0,05 (definiert als Signifikanzniveau).	54

Danksagung

Für die Vergabe des Themas, die konstruktive Anleitung und die außerordentlich gute Betreuung danke ich sehr herzlich Frau Prof. Dr. med. habil. Andrea Bauer, Oberärztin und Leiterin des Allergiezentrums der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Dresden.

Mein besonderer Dank gebührt Frau Henriette Rönsch für Ihre wertvolle Beratung während der statistischen Auswertungen und Herr Mathias Langner für seine Hilfe während der Akteneinsicht.

Meinem Freund, Herrn Tobias Stirner, danke ich für die Unterstützung und die Begutachtung meiner Arbeit auf Form und sprachliche Korrektheit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, speziell meinen Eltern, Frau Sapfo Monina und Herrn Panagiotis Chapsas, auf deren ausnahmslose Unterstützung ich mich stets verlassen konnte.

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name:	Maria Chapsa
geboren:	27.01.1990 in Athen, Griechenland
Staatsangehörigkeit:	griechisch

Studium und Fachausbildung:

06/2007	Abitur, Experimentelles Lyzeum in Agii Anargiri, Athen, Attiki
09/2007 - 07/2013	Studium: Medizinische Fakultät der Universität Athen (Medical School of National and Kapodistrian University of Athens)
08/2013	Approbation als Ärztin in Griechenland
01/2014	Approbation als Ärztin in Deutschland

Berufliche Tätigkeit:

01.02.2014 - 31.03.2015	Assistenzärztin, Chirurgische Klinik, St. Josef-Stift Delmenhorst , Chefarzt: Dr. F. Starp
01.05.2015 - 15.06.2015	Assistenzärztin, dermatologische Praxis Dres. Herz, Quinkler, Jordan, Brühl, Köln
01.08.2015-28.02.2016	Assistenzärztin, Hautklinik, Klinikum Bremerhaven, Chefarzt: Dr. G. Wagner
Seit 01.03.2016	Assistenzärztin, Hautklinik, Universitätsklinikum Dresden, Chefarzt: Univ.-Prof. Dr. S. Beissert

Anhang

Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Promotionsordnung vom 24. Juli 2011

Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Prof. Dr. med. habil. Andrea Bauer, MPH

3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:
Chapsa M, Rönsch H, Langner M, Bernkopf K, Beissert S, Bauer A. Abstracts des 31. Mainzer Allergie-Workshops, 29./30. März 2019 (V08). Allergo J Int 2019; 28: 30–42

Vortrag: Chapsa M, Rönsch H, Langner M, Bernkopf K, Beissert S, Bauer A. Predictors of severe anaphylactic reactions in patients with hymenoptera venom allergy. 31. Mainzer Allergie-Workshop, 29./30. März 2019, Mainz.

Posterpräsentation: Chapsa M, Rönsch H, Langner M, Bernkopf K, Beissert S, Bauer A. Predictors of severe anaphylactic reactions in patients with hymenoptera venom allergy. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Allergy School, 11.-13. April 2019, Groningen.

6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.

7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.

8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.

Dresden, den 30.08.2019

Unterschrift des Doktoranden

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation

- das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen
  Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission:
  EK 107042010

- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes
  Aktenzeichen der Genehmigungsbehörde zum Vorhaben/zur Mitwirkung
  nicht zutreffend

- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes
  Projektnummer
  nicht zutreffend

- die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Dresden, den 30.08.2019

Unterschrift des Doktoranden