

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Direktor: Prof. Dr. Schwarz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

**HYPOSENSIBILISIERUNGSTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT EINER
WESPENGIFTALLERGIE: ERFOLGSQUOTE UND PARAMETER ZUR
BESTIMMUNG DES THERAPIEERFOLGES**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

TZANKA MAIDUSCH

aus Lovetch, Bulgarien

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Brasch
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Schütze
Tag der mündlichen Prüfung: 11. 06. 2010
Zum Druck genehmigt: Kiel, den 11.06. 2010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung und Fragestellung.....	1
B. Patienten und Methoden.....	3
I. Patienten.....	3
II. Methoden.....	4
1. Diagnostik.....	4
1.1 Anamnese.....	5
1.2 Hauttest	5
1.3 Laborwerte	5
1.3.1 Bestimmung von Gesamt-IgE sowie spezifischem IgE, IgG und IgG4.....	6
1.3.2 Bestimmung der Basophilen-Aktivierung durch Durchflusszytometrie.....	6
1.3.3 Western-Blot-Analyse.....	7
1.4 Stichprovokation.....	7
2. Indikation für Hyposensibilisierung.....	8
3. Statistische Methoden.....	9
C. Ergebnisse.....	11
I. Laborwerte vor der Hyposensibilisierung.....	11
1. Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und Laboruntersuchungen der Patienten mit einer klinisch relevanten Wespengiftallergie (Gruppe A) vor dem Beginn der Hyposensibilisierung.....	11
1.1 Vergleich der Ausgangswerte der Patienten mit abgeschlossener und laufender Therapie innerhalb der Gruppe A.....	14
1.1.1 Hauttest.....	16
1.1.2 Gesamt-IgE.....	16
1.1.3 Spezifisches IgE.....	17
1.1.4 Spezifisches IgG.....	18
1.1.5 Spezifisches IgG4.....	18
1.1.6 Western-Blot-Analyse.....	19
1.2 Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A mit und ohne Atopie vor der Hyposensibilisierung.....	19
1.2.1 Hauttest.....	21
1.2.2 Gesamt-IgE.....	22

1.2.3 Spezifisches IgE.....	22
1.2.4 Spezifisches IgG.....	23
1.2.5 Spezifisches IgG4.....	23
1.2.6 Western-Blot-Analyse.....	23
2. Erste Kontrollgruppe (Gruppe B): Patienten mit einer klinisch nicht relevanten Wespengiftsensibilisierung oder nicht bestätigtem Verdacht auf eine Wespengiftallergie.....	24
3. Zweite Kontrollgruppe (Gruppe C): Patienten mit keinen nachweisbaren sIgE-Antikörpern im Serum (CAP-Klasse 0 der sIgE-Konzentration).....	26
4. Vergleich der Ausgangswerte der Gruppen A, B und C.....	28
4.1 Hauttest.....	28
4.2 Gesamt-IgE.....	29
4.3 Spezifisches IgE.....	30
4.4 Spezifisches IgG.....	31
4.5 Spezifisches IgG4.....	32
4.6 Western-Blot-Analyse.....	32
 II. Laborwerte nach Hyposensibilisierung.....	 33
1. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen und der Laboruntersuchungen der 89 Patienten der Gruppe A nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung.....	33
2. Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und Laboruntersuchungen vor dem Beginn und nach dem Abschluss einer Hyposensibilisierungstherapie bei den Patienten mit einer klinisch relevanten Wespengiftallergie (Gruppe A).....	35
2.1 Hauttest.....	35
2.2 Gesamt-IgE.....	36
2.2.1 Vergleich aller vorhandenen Gesamt-IgE-Werte vor und nach Hyposensibilisierung.....	36
2.2.2 Vergleich der Gesamt-IgE-Werte vor und nach Hyposensibilisierung nur bei den Patienten mit abgeschlossener Therapie.....	37
2.3 Spezifisches IgE.....	38
2.3.1 Vergleich aller vorhandenen sIgE-Werte vor und nach Hyposensibilisierung.....	38
2.3.2 Vergleich der sIgE Werte vor und nach Hyposensibilisierung nur bei den Patienten mit abgeschlossener Therapie.....	39
2.4 Spezifisches IgG.....	41
2.4.1 Vergleich aller vorhandenen IgG-Werte vor und nach Hyposensibilisierung.....	41

2.4.2 Vergleich der IgG-Werte vor und nach Hyposensibilisierung nur bei den Patienten mit abgeschlossener Therapie.....	42
2.5 Spezifisches IgG4.....	42
2.6 Western-Blot-Analyse.....	43
3. Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A mit und ohne Atopie nach der Hyposensibilisierung.....	44
3.1 Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A ohne Atopie vor und nach der Hyposensibilisierung.....	44
3.1.1 Hauttest.....	44
3.1.2 Gesamt-IgE.....	45
3.1.3 Spezifisches IgE.....	45
3.1.4 Spezifisches IgG.....	46
3.1.5 Spezifisches IgG4.....	46
3.1.6 Western-Blot-Analyse.....	46
3.2 Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A mit Atopie vor und nach der Hyposensibilisierung.....	46
3.2.1 Hauttest	46
3.2.2 Gesamt-IgE.....	47
3.2.3 Spezifisches IgE.....	47
3.2.4 Spezifisches IgG.....	48
3.2.5 Spezifisches IgG4.....	48
3.2.6 Western-Blot-Analyse.....	48
3.3 Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A mit und ohne Atopie nach der Hyposensibilisierung.....	49
3.3.1 Hauttest.....	49
3.3.2 Gesamt-IgE	50
3.3.3 Spezifisches IgE.....	50
3.3.4 Spezifisches IgG.....	52
3.3.5 Spezifisches IgG4.....	52
3.3.6 Western-Blot-Analyse.....	53
4. Patienten der Gruppe A mit einem erneuten Stichereignis nach Hyposensibilisierung.....	54
4.1 Vergleich der Daten der Patienten ohne Reaktion nach erneutem Stich vor und nach Hyposensibilisierung.....	56

4.1.1 Hauttest.....	57
4.1.2 Gesamt-IgE.....	58
4.1.3 Spezifisches IgE.....	58
4.1.4 Spezifisches IgG.....	59
4.1.5 Spezifisches IgG4.....	60
4.1.6 Western-Blot-Analyse.....	60
4.1.7 Vergleich der Reaktionen vor und nach Hyposensibilisierung.....	60
4.2 Krankengeschichte des Patienten mit einer Grad-IV-Reaktion nach Hyposensibilisierung.....	61
D. Diskussion.....	63
1. Effektivität der Therapie.....	63
2. Parameter.....	65
2.1 Hauttest.....	65
2.2 Gesamt-IgE.....	66
2.3 Spezifisches IgE.....	68
2.4 Spezifisches IgG.....	70
2.5 Spezifisches IgG4.....	71
2.6 Western-Blot-Analyse.....	73
E. Schlussfolgerung.....	74
F. Zusammenfassung.....	77
1. Effektivität der Hyposensibilisierungstherapie.....	77
2. Methoden.....	77
3. Ergebnisse.....	77
4. Schlussfolgerung	78
G. Literaturverzeichnis.....	79

A. Einleitung und Fragestellung

Allergische Reaktionen, ausgelöst durch Insektenstiche, sind nicht selten. In der deutschen Bevölkerung erleiden 0,8-5 % jährlich eine systemische allergische Reaktion, nachdem sie von einem Insekt gestochen wurden; bis zu 19 % sind von einer lokalen Reaktion betroffen. Diese Allergie ist nicht zu unterschätzen, da eine übermäßige anaphylaktische Reaktion dramatische Folgen haben kann. Jährlich wird von 10 bis 40 Todesfällen in Deutschland und von 40 bis 50 in den USA infolge einer Insektenstichüberreaktion berichtet (32, 14, 21).

Die Hauptverursacher einer Insektengiftallergie im mitteleuropäischen Raum sind die Honigbiene (*Apis mellifera*) aus der Familie der Apidae und die *Vespula germanica* und *Vespula vulgaris* aus der Familie der Vespidae. Sie gehören zur Klasse der Hymenoptera (Hautflügler).

Die Zusammensetzung der Gifte dieser Insekten ist bekannt. Sie bestehen aus drei gut erforschten Hauptallergenen und einer Reihe von Proteinen und niedermolekularen Peptiden, deren Rolle weniger klar ist, sowie Toxinen, vasoaktiven Aminen, Acetylcholin und Kininen. (14, 30)

Während sich das Gift der Bienen und der Wespen deutlich unterscheidet, ähneln sich die Gifte von Wespen und Hornissen.

Die Hauptallergene in Wespengift sind Phospholipase A1, Hyaluronidase und Antigen 5. Verantwortlich für das Auftreten von Kreuzreaktivitäten zwischen den verschiedenen Wespenarten und Hornissen sind Hyaluronidase sowie Antigen 5 (3, 9, 11, 30). Außerdem ist eine Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Wespengift zu beobachten. Diese ist auf die Hyaluronidasen zurückzuführen, die etwa 50 % Sequenzhomologie aufweisen, und auf „cross-reactive carbohydrate determinants“ (CCDs) (22, 23).

Die Insektengiftallergie ist aus immunologischer Sicht eine typische IgE-vermittelte Reaktion des so genannten Soforttyps. Dabei wird der Organismus bei Kontakt mit dem Insektengift zunächst sensibilisiert. Es bilden sich spezifische IgE-Antikörper, die sich bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Allergen als Allergen-Antikörper-Komplexe an die Oberfläche der Mastzellen und basophilen Granulozyten binden. Diese Zellen setzen dann eine Reihe von Mediatoren (Histamin, Leukotriene, Prostaglandine) frei, die eine entzündliche Reaktion im Körper auslösen und für die anaphylaktischen Symptome verantwortlich sind (11).

Die einzige derzeit bekannte Maßnahme, die langfristig einen Schutz vor den so ausgelösten schweren und lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen gewährleisten kann, ist eine spezifische Immuntherapie – die Hyposensibilisierung (5). Es gibt zahlreiche Protokolle zur Einleitung einer solchen Therapie. Hierzu zählen Rush Hyposensibilisierung, Ultra-Rush und konventionelle Hyposensibilisierung, wobei das Vorgehen bei allen Verfahren prinzipiell gleich ist. Der Patient bekommt aufsteigende Konzentrationen von Wespengift wiederholt injiziert, bis eine Erhaltungsdosis von üblicherweise 1 ml Wespengift mit einer Konzentration von 100 µg/ml erreicht wird. Dadurch wird das Immunsystem gegen die allergieauslösenden Substanzen desensibilisiert.

Die Mechanismen der Hyposensibilisierung werden immer noch untersucht. Während sich die früheren Arbeiten überwiegend mit der Rolle der zirkulierenden Antikörper beschäftigten (7, 15, 46, 47), zeigen die neueren Untersuchungen, dass eine Hyposensibilisierung die allergenspezifische Immunantwort auf zellulärem Niveau stark beeinflusst. Es findet eine Verschiebung des Th1/Th2-Gleichgewichtes in Richtung Th1-Zellen sowie eine Induktion von IL-10-produzierenden CD4-T-Zellen statt. Es kommt des Weiteren zu einer Hemmung der allergeninduzierten T-Zell-Proliferation und zu einer Inhibition der Histamin- und Leukotrienfreisetzung aus Basophilen nach Allergenstimulation (2, 39).

Die Effektivität einer Hyposensibilisierungstherapie liegt laut verschiedenen Autoren zwischen 85-98 % (11, 14, 21, 32). Es gibt jedoch Schwierigkeiten bei der Erfolgskontrolle. Man sucht immer noch nach aussagekräftigen Kriterien, die das Erreichen eines immunologischen Schutzes zuverlässig anzeigen, sodass die Therapie nicht unnötig lange angewendet werden muss und der Patient sicher sein kann, dass bei einem erneuten Stich keine lebensbedrohliche Reaktion entsteht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand der Auswertung der Befunde von Wespengiftallergikern die Erfolgsquote der Therapie bei diesen Patienten festzustellen und Parameter zu ermitteln, die diesen Erfolg anzeigen könnten.

Im Einzelnen werden die folgenden Fragen untersucht:

1. Wie hoch ist die Erfolgsquote bei Hyposensibilisierung?
2. Beeinflusst eine atopische Disposition des Patienten den Erfolg einer Hyposensibilisierung?
3. Welche Parameter können den Erfolg einer Hyposensibilisierung anzeigen?

B. Patienten und Methoden

I. Patienten

In dieser retrospektiven Studie wurden drei Gruppen von Patienten berücksichtigt:

Die erste Gruppe (Gruppe A) besteht aus 226 Patienten, die in den Jahren zwischen 1993 und 2005 eine anaphylaktische Reaktion nach einem Wespenstich erlitten haben. Bei diesen Patienten wurde eine klinisch relevante Wespengiftallergie diagnostiziert. Die Diagnose stützte sich auf die ausführliche Anamnese, eine positive Hautreaktion bei der Intrakutantestung mit verschiedenen Verdünnungsstufen des Wespengifts, den Nachweis wespengiftspezifischer IgE-Antikörper im Serum und einen Nachweis der IgE-Reaktivität gegen die im Wespengift enthaltenen Allergene mittels Western-Blot-Analyse. Eine Hyposensibilisierung wurde bei allen 226 Wespengiftallergikern eingeleitet. Bei 89 Patienten wurde die Therapie nach drei Jahren abgeschlossen. Zum Vergleich der Ergebnisse aus dem Hauttest und den Laborwerten vor und nach Hyposensibilisierung wurden die Werte genommen, die unmittelbar nach der Beendigung der Therapie gemessen worden waren. Eine Ausnahme stellt das spezifische IgG4 dar. Die Bestimmung der Konzentrationen dieses Antikörpers bei den Wespengiftallergikern wurde erst seit dem Jahr 2004 durchgeführt, wodurch es nicht möglich war, die Werte vor und nach Hyposensibilisierung von denselben Patienten zu vergleichen. Bei IgG4 wurden die Ergebnisse aus den Laboruntersuchungen von zwei verschiedenen Patientengruppen – eine am Anfang und eine nach der Beendigung der Therapie – verglichen.

Eine weitere Schwierigkeit ergab sich dadurch, dass die vorliegende Arbeit retrospektive Patientendaten auswertet, die vor mehreren Jahren erhoben wurden. Nicht bei allen Patienten waren immer alle Ergebnisse aus allen untersuchten Parametern vor bzw. nach Therapie dokumentiert. Deswegen stimmt die Anzahl der Patienten, deren Werte anhand der verschiedenen Parameter verglichen wurden, nicht immer mit der Gesamtzahl der Patienten überein, die in dieser Studie berücksichtigt wurden. Bei jedem einzelnen Parameter ist im Rahmen dieser Arbeit die Zahl der Patienten angegeben, deren Daten vorhanden waren.

Diese Gruppe A wurde in zwei Untereinheiten unterteilt: Allergiker mit und ohne Atopie.

Laut Definition ist die Atopie eine Veranlagung für die klinische Manifestation von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp. Atopiker werden leicht sensibilisiert und produzieren IgE-Antikörper als Antwort auf verschiedene Allergene, in der Regel Proteine. Daraus resultieren als typische Symptome oft Asthma, Rhinokonjunktivitis oder atopisches Ekzem (35).

Ein Vergleich der Ergebnisse bei den Patienten der Gruppe A mit und ohne Atopie zeigt, ob eine Hyposensibilisierung bei Atopikern mit dem gleichen Erfolg angewendet werden kann wie bei Nichtatopikern.

Eine weitere Einteilung der Gruppe A wurde in Untergruppen von Patienten mit abgeschlossener Therapie und mit noch laufender Therapie vorgenommen. Bei diesen zwei Untergruppen wurde die

Ausgangssituation – also die Anamnese, die Reaktionen nach Wespenstichen, klinische Befunde und Laborbefunde – verglichen.

Alle Patienten mit abgeschlossener Therapie wurden telefonisch kontaktiert und befragt, ob weitere Stichereignisse aufgetreten sind und was für eine Reaktion diese verursacht haben. 24 Patienten haben über erneut aufgetretene Wespenstiche berichtet.

Um die Rolle der Subklasse IgG4 der wespengiftspezifischen IgG-Antikörper zu ermitteln, wurden die Befunde der Allergiker mit zwei Kontrollgruppen verglichen.

Die erste Kontrollgruppe bestand aus 51 Patienten mit einer klinisch nicht relevanten Sensibilisierung gegen Wespengift. Zur Abgrenzung wird sie im Folgenden als Gruppe B bezeichnet. Die Patienten der Gruppe B wiesen eine übermäßige Reaktion nach einem Wespenstich auf und hatten eine erhöhte Serumkonzentration an wespengiftspezifischen IgE-Antikörpern. Dennoch zeigte sich bei der Intrakutantestung oder Stichprovokation eine physiologische Reaktion, sodass man nicht von einer klinisch relevanten Sensibilisierung ausgehen konnte. Bei diesen Patienten wurde keine Hyposensibilisierungstherapie eingeleitet.

Die zweite Kontrollgruppe (Gruppe C) bestand aus 26 Patienten ohne Sensibilisierung, mit einer nicht nachweisbaren oder vernachlässigbar kleinen Konzentration des wespengiftspezifischen IgE-Antikörpers im Blut.

Die Besonderheit der Gruppe C war, dass nicht alle Patienten gestochen worden waren. 15 Patienten zeigten nach einem Wespenstich verschiedene Reaktionen – von einer leichten lokalen Reaktion (sechs Patienten) bis hin zum Schock mit Kreislaufdisregulation (ein Patient). Es wurden aber keine wespengiftspezifischen IgE-Antikörper in ihren Seren nachgewiesen. Bei den übrigen elf Patienten der Gruppe C wurde aus verschiedenen Gründen eine Antikörperbestimmung im Rahmen einer Allergietestung durchgeführt. Die wespenspezifische IgE-Konzentration im Serum aller Patienten der Gruppe C war unter der 0,35 kU/l, was einer CAP-Klasse 0 entspricht.

II. Methoden

1. Diagnostik

Die Diagnostik stützte sich auf die Anamnese, den Hauttest und die Bestimmung der Serumkonzentration von Gesamt-IgE sowie wespenspezifischem IgE, IgG und IgG4. Zusätzlich wurden Western-Blot-Nachweise für Majorallergene und eine Stimulation basophiler Granulozyten mit Wespengift durchgeführt.

1.1 Anamnese

Die ausführliche Anamnese spielt eine wichtige Rolle bei der Erfassung von Risikopatienten.

Es wurde eine allgemeine und eine spezielle Anamnese erhoben. Die Allgemeinanamnese beinhaltet das Alter beim Sticheignis, das Geschlecht, vorhandene andere Erkrankungen und Dauermedikation.

Bei der speziellen Anamnese wurden folgenden Daten abgefragt:

- Anzahl der Stiche und Identifikation des auslösenden Insekts
- Körperteil, in welches der Patient gestochen wurde
- aufgetretene Reaktion
- Zeitraum, nach welchem die Reaktion aufgetreten ist

Das Vorhandensein einer Atopie oder andere Allergien wurden vermerkt.

1.2 Hauttest

Für den Hauttest wird reines Wespengift in lyophilisierter Form verwendet (Reless, Firma Scherax, Hamburg, DE). Er wird als Intrakutantest an der Unterarmbeugeseite durchgeführt. Mit einer Konzentrationsreihe wird die Reaktionsschwelle ermittelt. Die Testung wird synchron mit Wespengiftkonzentrationen von 0,0001 µg/ml bis 1 µg/ml vorgenommen. Als positive Kontrolle dient eine Injektion von 0,05 ml Histaminlösung mit einer Konzentration von 0,1 mg/ml, als negative Kontrolle wird physiologische Natriumchlorid-Lösung verwendet. Der Test ist als positiv zu bewerten, wenn die Flächenausdehnung der resultierenden Quaddel 50 % der Größe der Histamin-Kontrolle beträgt. Eine positive Reaktion ab einer Konzentration $\geq 0,1$ µg/ml Wespengift ist als physiologisch zu betrachten.

1.3 Laborwerte

Als Laborwerte wurden Gesamt-IgE und wespenspezifische IgE- und IgG-Antikörper im Serum bestimmt. Seit 2004 wurde auch die Subklasse IgG4 der IgG-Antikörper bestimmt als ein Parameter, dessen Entwicklung während und nach einer Hyposensibilisierungstherapie möglicherweise eine Aussagekraft für den erreichten immunologischen Schutz eines Patienten haben könnte. Zusätzlich wurden Western-Blot-Nachweise für Majorallergene und eine Stimulation basophiler Granulozyten mit Wespengift durchgeführt.

1.3.1 Bestimmung von Gesamt-IgE sowie spezifischem IgE, IgG und IgG4

Das Gesamt-IgE sowie die spezifischen IgE-, IgG- und IgG4-Konzentrationen wurden nach dem Prinzip des Fluoreszenz-Enzym-Immuno-Assays bestimmt (Materialien und Geräte der Firma Pharmacia Diagnostics).

Das Prinzip des Verfahrens kann am Beispiel Gesamt-IgE folgendermaßen dargestellt werden:

Das untersuchte Allergen, welches kovalent an das ImmunoCAP-Conjugat gebunden ist, reagiert mit den IgE-Antikörpern im Serum des Patienten und bildet einen Komplex. Die nicht gebundenen Antikörper werden ausgewaschen. Mit β -Galactosidase gekoppelte monoklonale Anti-IgE-Antikörper von der Maus werden hinzugefügt und bilden einen Komplex mit dem gebundenen IgE. Nicht gebundene Enzym-Antikörper-Komplexe werden ausgewaschen. Der gebundene Komplex wird mit einer Entwickler-Lösung inkubiert und die Fluoreszenz des Eluats wird gemessen. Zur Auswertung der Testergebnisse wird das Signal mithilfe einer Eichkurve in Konzentrationen umgerechnet.

Nach demselben Prinzip werden auch die Konzentrationen von wespengiftspezifischen IgE-, IgG- und IgG4-Antikörpern gemessen.

Das Gesamt-IgE wird in kU/l (Kilounits pro Liter) gemessen. Als normal gilt für Erwachsene ein Wert bis 100 kU/l.

Das wespengiftspezifische IgE (sIgE) wird ebenfalls in kU/l gemessen und in CAP-Klassen angegeben. Die gemessenen Konzentrationen werden in sechs CAP-Klassen eingeteilt:

- Eine Konzentration von < 0,35 kU/l entspricht CAP-Klasse 0;
- von 0,36 bis 0,69 kU/l CAP-Klasse 1;
- von 0,70 bis 3,49 kU/l CAP-Klasse 2;
- von 3,50 bis 17,49 kU/l CAP-Klasse 3;
- von 17,50 bis 49,99 kU/l CAP-Klasse 4;
- von 50 bis 100 kU/l CAP-Klasse 5;
- > 100 kU/l CAP-Klasse 6.

Die Einheit für die Konzentration spezifischer IgG- und IgG4-Antikörper ist mgA/l (mg Antikörper pro Liter).

1.3.2 Bestimmung der Basophilen-Aktivierung durch Durchflusszytometrie

Basophile Granulozyten exprimieren das Oberflächenprotein Ekto-Nukleotid-Pyrophosphatase/Phosphodiesterase-3 (E-NPP3). Nach einer Stimulation mit Wespengiftallergenen (IOtest, Beckmann Coulter) steigt die Expressionsdichte dieses Proteins (CD 203c) auf der Oberfläche der basophilen Granulozyten von Wespengiftallergikern stark an. Nach einer Inkubation mit PE- (R-Phycoerythrin – orange fluoreszierender Farbstoff) markierten Antikörpern gegen CD203c steigt die Fluoreszenzintensität der markierten basophilen Granulozyten bei einer Wellenlänge von

488 bis 575 nm. Nach Anregung durch einen Argon-Ionen-Laser emittieren die PE-Marker Licht einer bestimmten Wellenlänge, die dann vermessen wird. Dadurch kann die Reaktion der basophilen Granulozyten quantifiziert werden.

1.3.3 Western-Blot-Analyse

Durch Western-Blot-Analyse wird die IgE-, IgG- und IgG4-Reaktivität gegen die in Wespengift enthaltenen Majorallergene bestimmt (AlaBLOT, DPC Biermann).

Für den AlaBLOT zum Nachweis spezifischer IgE-, IgG- und IgG4- Majorallergene sind die Allergenextrakte in einem 4-20 % Gradienten-Polyacrylamidgel elektrophoretisch aufgetrennt. Die so erhaltenen Einzelkomponenten eines Extraktes werden auf eine Nitrozellulose-Membran übertragen und dort gebunden. Die Nitrozellulose-Streifen werden mit dem Patientenserum inkubiert. Während der Inkubation binden sich die wespengiftspezifischen IgE-, IgG- und IgG4-Antikörper und werden immobilisiert. Die nicht gebundenen Antikörper werden ausgewaschen. Danach werden mit alkalischer Phosphatase gekoppelte monoklonale anti-IgE-, -IgG- und -IgG4-Antikörper mit den Nitrozellulose-Streifen inkubiert und bilden einen Komplex mit dem spezifischen IgE, IgG und IgG4. Die nicht gebundenen Anti-Antikörper werden ausgewaschen. Mithilfe eines chromogenen Substrates, welches enzymatisch umgesetzt wird, werden schließlich die von den Antikörpern erkannten Banden sichtbar gemacht.

Der Unterschied zu den anderen Methoden (s. oben beschriebenes Verfahren zur Bestimmung des Gesamt-IgE, spezifischen IgE, IgG und IgG4) ist, dass mit diesem Verfahren nicht die Gesamtreaktivität, sondern die spezifische Antikörperreaktivität gegen die im Wespengift enthaltenen Majorallergene nachweisbar ist.

Vor der Hyposensibilisierung wurde nur die IgE-Reaktivität gegen die in Wespengift enthaltenen Allergene bestimmt. Nach der Therapie wurde die IgE-, IgG- und IgG4-Reaktivität ermittelt.

1.4 Stichprovokation

Bei einer Diskrepanz zwischen der nach einem Wespenstich aufgetretenen Reaktion, den gemessenen Laborwerten und der Hauttestung wird eine Stichprovokation empfohlen. Es gibt zwei verschiedene Arten der Durchführung. Die erste Variante ist eine Injektion von 1 ml Wespengift mit einer Konzentration von 100 µg/ml (entspricht etwa der Dosis von zwei Wespenstichen) in den Unterarm des Patienten.

Bei der zweiten Variante wird der Patient durch eine lebende Wespe gestochen.

Beide Arten der Stichprovokation finden unter klinischen Bedingungen statt.

Die nachfolgende Reaktion ist ausschlaggebend bei der Entscheidung, ob eine Hyposensibilisierung durchgeführt werden muss oder ob das Ausmaß der Sensibilisierung klinisch nicht relevant ist.

2. Indikation für Hyposensibilisierung

Um die Indikation für eine Hyposensibilisierung zu bestimmen, müssen der Schweregrad der Reaktion nach dem Stich, das sIgE und die Hauttestergebnisse im Zusammenhang gesehen werden. Zur besseren Übersicht sind die am häufigsten auftretenden Symptome bei einer Stichreaktion in vier Schweregrade zusammengefasst und in Tabelle 1 dargestellt. Hinzu kommen eine Reihe zusätzlicher Faktoren wie Wespenexposition des Patienten, Alter und gesundheitlicher Zustand des Patienten.

Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen

Grad	Symptome
I	Schwere lokale Reaktion >2 cm im Durchmesser
II	Grad I und/oder systemische Reaktion wie Urtikaria oder Quincke-Ödem
III	Grad II und/oder Dyspnoe, Kreislaufdysregulation
IV	Grad III und/oder Bewusstlosigkeit, Schock

Die Indikationen für eine Hyposensibilisierungstherapie sind in dem Positionspapier der Europäischen Akademie für Allergie und klinische Immunologie (4) beschrieben und in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Indikationen für eine Hyposensibilisierungstherapie

Reaktion	Labordiagnostik/Hauttest	Indikation
Grad III und IV – systemische Reaktion	positiv	ja
	negativ	weitere Testung/nein
Grad II – Urtikaria, Angioödem	positiv	nein/ja (bei besonderer Exposition)
	negativ	nein
Grad I – lokale Reaktion	positiv	nein
	negativ	nein

Etwa 30 bis 60 % der Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion nach Insektenstich und nachweisbaren sIgE-Antikörpern im Serum haben nach einem erneuten Stich wieder eine systemische Reaktion (32). Laut anderen Autoren werden bis zu 75 % der Patienten mit einer systemischen anaphylaktischen Reaktion nach einem erneuten Stich nochmals eine ähnliche Reaktion haben (3).

Hyposensibilisierung ist indiziert und dringend empfohlen, wenn anamnestisch eine systemische Reaktion mit Atembeschwerden und Kreislaufschwäche vorliegt (Reaktion Grad III oder IV in Tabelle 1), eine erhöhte Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper im Serum nachgewiesen wird (ab CAP-Klasse 2) und die Hauttestung positiv ausfällt.

Bei einer schweren systemischen Reaktion, die nicht durch die Labordiagnostik erklärt werden kann, sind weitere Tests wie Aktivierung und Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten durchzuführen. Eine Wiederholung des Hauttests nach 4-6 Wochen wäre hier ebenfalls sinnvoll (12, 20, 32). Von einer Hyposensibilisierungstherapie ohne den Beweis, dass es sich um eine IgE-vermittelte Allergie handelt, ist abzuraten (4).

Bei milder systemischer Reaktion (Urtikaria, Angioödem), Nachweis einer Sensibilisierung durch eine höhere CAP-Klasse des sIgE und positive intrakutane Testung wird die Durchführung einer Hyposensibilisierung empfohlen, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient noch einmal gestochen wird, sehr groß ist – z.B. Landwirte, Forstarbeiter etc. – oder wenn andere Faktoren für die Therapie sprechen.

Eine bessere Prognose haben Kinder unter 16 Jahren mit milder, nur auf die Haut beschränkter systemischer Reaktion von Grad II. Die Mehrheit von ihnen zeigten keine Reaktion bei einem erneuten Stich, und selbst diejenigen, die allergisch reagierten, hatten nach einem erneuten Stich nur eine leichte Reaktion, die symptomatisch behandelt werden konnte. Aufgrund dessen ist bei Kindern mit solchen Reaktionen eine Hyposensibilisierungstherapie meist nicht indiziert (16, 32).

3. Statistische Methoden

Im Anschluss an die Datenerhebung aus den Akten der Hautklinik wurden diese soweit möglich vervollständigt, codiert und in einer EXCEL-Tabelle erfasst. Die statistische Bearbeitung erfolgte mit dem Programm SPSS V.15 am Institut für Medizinische Informatik und Statistik.

Die Auswertung orientierte sich dabei an der primären Einteilung der Patientengruppen (A, B und C). Im Rahmen der Datenbeschreibung wurden für qualitative Beobachtungen (nominal skaliert) die absoluten und relativen Häufigkeiten bestimmt und in Tabellen zusammengefasst. Für die Messwerte (kardinal skaliert), also insbesondere die Gesamt-IgE- und spezifischen IgE-, IgG- und IgG4-Antikörperkonzentrationen, wurden die folgenden Maßzahlen ermittelt: Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Quartile. Da die Daten nicht symmetrisch verteilt waren, wurde für die grafische Darstellung das Verfahren der Box-Whisker-Plots gewählt. Aus einem Boxplot können deskriptive Aussagen über die Daten gemacht werden. Aus dem Median kann die Lage der Daten bestimmt werden. Die Länge des Kästchens gibt die Variabilität der Daten wieder. Befindet sich der Median nicht im Zentrum des Kästchens, bedeutet das, dass die Werte asymmetrisch verteilt sind. Wenn der Median dem unteren Rand des Kästchens näher ist als dem oberen, sind die Daten positiv schief (rechtsschief). Ist der Median dem oberen Rand näher als dem unteren, ist das Gegenteil der Fall – die Verteilung ist negativ schief (linksschief). Die Länge der Verteilungsenden wird durch die Länge der Linien und durch die entlegenen und extremen Punkte angezeigt.

In der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie an einem ausgewählten Patientengut der Hautklinik. Daher erfolgt die statistische Analyse rein deskriptiv und

wird nur in ausgewählten Aspekten – Gesamt-IgE und spezifisches IgE, IgG und IgG4 – explorativ durch ein Rangtestverfahren ergänzt.

Eine statistische vergleichende Bewertung dieser Daten erfolgte entsprechend mit Rangtestverfahren, da nicht von einer Normalverteilung der vorliegenden Werte ausgegangen werden konnte (Kolmogoroff-Smirnoff-Test). Somit wurde der Vergleich zwischen den Gruppen A, B und C, Atopikern und Nichtatopikern, sowie die Ausgangswerte der Patienten mit abgeschlossener und laufender Therapie mit dem Rangsummentest nach Wilcoxon (U-Test) beurteilt. Der intraindividuelle Vergleich vor und nach Hyposensibilisierung wurde mit dem Wilcoxon-Paardifferenzen-Test beurteilt. Wenn in den Ergebnissen die p-Werte aus den statistischen Tests zitiert werden, wird ein einheitliches Signifikanzniveau von 0,05 angenommen; Unterschiede oder Veränderungen werden als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ ist.

C. Ergebnisse

I. Laborwerte vor der Hyposensibilisierung

1. Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und Laboruntersuchungen der Patienten mit einer klinisch relevanten Wespengiftallergie (Gruppe A) vor dem Beginn der Hyposensibilisierung

Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen eine Hyposensibilisierungstherapie indiziert war, betrug 226. Das Verhältnis von Männern zu Frauen belief sich auf 100 zu 126, davon 38 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren und 188 Erwachsene. Das durchschnittliche Alter betrug 40,3 Jahre; der älteste Patient war 77 Jahre alt, der jüngste 3 Jahre jung.

Bei 89 Patienten wurde die Hyposensibilisierungstherapie abgeschlossen.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Daten der 226 Patienten mit einer klinisch relevanten Wespengiftallergie

n Patienten	226
Altersgrenzen	3 – 77
Mittleres Alter	40,3
< 16 Jahre	38
> 16 Jahre	188
Männer	100 (44,2 %)
Frauen	126 (55,8 %)
Werte vor Hyposensibilisierung – n Patienten	226
Werte nach abgeschlossener Hyposensibilisierung – n Patienten	89

Nach Patientenangaben wurden 148 von ihnen einmal gestochen, 55 Patienten hatten zwei Stiche erlitten, neun Patienten hatten drei Stiche erlebt und elf Patienten berichteten über mehr als drei Stiche. Von den gesamten Stichereignissen befanden sich 58 im Kopf- und Halsbereich.

Die Patienten hatten folgende anaphylaktische Symptome: Quincke-Ödem war bei 101 (45,1 %) und Urtikaria bei 120 Patienten (53,8 %) aufgetreten; 86 Patienten (38,6 %) hatten respiratorische Symptome, eine Kreislaufdysregulation trat bei 77 Patienten (34,4 %) auf. Einen anaphylaktischen Schock hatten 54 Patienten (24,4 %) erlitten; Bewusstlosigkeit war bei 23 Patienten (10,3 %) aufgetreten. Eine Beziehung zwischen dem Alter des Patienten und dem Schweregrad der Symptomatik war nicht zu beobachten.

Die Allgemeinanamnese ergab:

- 21 von den Patienten der Gruppe A litten unter Herz- und Kreislaufproblemen;

- 36 befanden sich unter Dauermedikation;
- 40 Patienten hatten allergische Rhinitis und Konjunktivitis;
- 26 Patienten hatten Asthma;
- 106 Patienten (46,7 %) hatten eine erhöhte bienengiftspezifische IgE-Konzentration in Serum. Ein möglicher Grund für diese hohe Zahl ist eine Kreuzreaktivität zwischen Wespen- und Bienengift.
- 59 Patienten waren Atopiker.

Die Ergebnisse aus der Hauttestung mit Wespengift waren von 213 Patienten vorhanden. Bei sechs Patienten (2,8 %) zeigte sich eine positive Reaktion bei einer Konzentration von 0,0001 µg/ml; 88 Patienten (41,1 %) reagierten bei einer Konzentration von 0,001 µg/ml, 112 Patienten (52 %) bei 0,01 µg/ml und sieben (3,3 %) bei 0,1 µg/ml.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Intrakutantestung vor Hyposensibilisierung bei den 213 Patienten der Gruppe A

Konzentration in µg/ml	0,0001	0,001	0,01	0,1
n Patienten	6 (2,8 %)	88 (41,1 %)	112 (52 %)	7 (3,3 %)

Die Laboruntersuchungen, die für die Diagnostik einer klinisch relevanten und behandlungsbedürftigen Wespengiftallergie für notwendig erachtet wurden, waren eine Bestimmung der Gesamt-IgE-Serumspiegel, der spezifischen IgE- und IgG-Serumspiegel und seit 2004 der spezifischen IgG4-Konzentration im Serum, außerdem die Basophilenstimulation (seit 2003) und die Bestimmung der IgE-Antikörperreaktivität gegen die in Wespengift enthaltenen Allergene mit der Westernblot-Analyse. Die gemessenen Ausgangswerte der Patienten der Gruppe A sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Ausgangslaborwerte der Patienten mit einer klinisch relevanten Wespengiftallergie (Gruppe A) vor Hyposensibilisierung. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Werte vorhanden waren, sind für jeden einzelnen Parameter eingetragen.

Parameter	Gesamt-IgE in kU/l	sIgE in CAP-Klasse	IgG in mgA/l	IgG4 in mgA/l
Median	133,5	3	5,6	0,53
n Patienten	226	222	170	42

Die Gesamt-IgE-Werte zeigten eine breite Streuung von minimal 2 kU/l bis maximal 3190 kU/l.

Die Werte der sIgE-Konzentration waren von 222 Patienten vorhanden. Im Durchschnitt lag das sIgE bei CAP-Klasse 3 (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: sIgE-Konzentrationen in CAP-Klassen bei den 222 Patienten der Gruppe A vor Hyposensibilisierung

CAP-Klasse	1	2	3	4	5	6
n Patient	3	49	112	35	15	8

Die IgG-Konzentration hatte einen Median von 5,6 mgA/l. Weil die Konzentration der Subklasse IgG4 erst seit Ende 2004 erhoben wurde, ist dieser Parameter nicht bei allen Patienten untersucht worden. Deswegen weicht die Zahl der Patienten mit untersuchter IgG4-Konzentration von der Gesamtzahl der Patienten dieser Gruppe ab. IgG4 wurde als Ausgangswert vor Hyposensibilisierung bei 42 Patienten gemessen und ergab einen Median von 0,53 mgA/l. Der minimale Wert lag bei 0,15 mgA/l und der maximale bei 16,6 mgA/l.

Die Basophilenstimulation wurde seit 2003 durchgeführt. Vor Hyposensibilisierung zeigten sich bei 60 Patienten positive Ergebnisse, bei 43 negative. Bei einigen Patienten waren die Basophilen nicht oder nur schlecht stimulierbar.

Die Ergebnisse aus der Western-Blot-Analyse waren von 169 Allergikern vor Hyposensibilisierung vorhanden.

Bei dieser Laboruntersuchung wurde die IgE-Antikörperbindung von drei in Wespengift enthaltenen Majorallergenen (Antigen 5, Phospholipase A1 und Hyaluronidase) und von Minorallergenen ermittelt, da für den Erfolg einer Therapie eine IgG4-Abdeckung der zuvor IgE-positiven Allergenbänder sprechen könnte. Die Ergebnisse aus der Western-Blot-Analyse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Western-Blot bei den 169 Patienten der Gruppe A vor Hyposensibilisierung – IgE-Bindung der drei Majorallergene

Majorallergene mit IgE-Bindung	0	1	2	3
n Patienten	24 (11,7 %)	43 (21 %)	44 (26 %)	58 (34,3 %)

In der Western-Blot-Analyse wurden bei 58 Patienten (34,3 %) IgE-Antikörper gegen alle drei Hauptallergene von Wespengift nachgewiesen; bei 44 Patienten war gegen zwei Hauptallergene und bei 43 gegen ein Hauptallergen eine Reaktivität feststellbar.

Bei 24 Patienten (11,7 %) war die Western-Blot-Analyse negativ – es wurden keine IgE-Antikörper gegen die Hauptallergene von Wespengift nachgewiesen.

Bei allen 226 Patienten der Gruppe A wurde eine Schnellhyposensibilisierung mit Reless-Wespengift eingeleitet. Während der Einleitung wurde innerhalb von fünf Tagen beginnend mit einer Dosis von

0,1 ml bei einer Konzentration von 0,00001 µg/ml Wespengift eine Erhöhung auf eine Dosis von 1 ml und eine Konzentration von 100 µg/ml erreicht.

Diese Konzentration entspricht in etwa dem in zwei Wespenstichen erhaltenen Gift. Danach bekamen die Patienten zweimal im Abstand von einer Woche, zweimal im Abstand von zwei Wochen, zweimal im Abstand von drei Wochen und weiterhin alle vier Wochen über drei Jahre hinweg die gleiche Dosis von 1 ml bei einer Konzentration von 100 µg/ml.

Die Therapie wurde von den meisten Patienten gut vertragen; schwere systemische Reaktionen während der Einleitung traten nicht auf.

1.1 Vergleich der Ausgangswerte der Patienten mit abgeschlossener und laufender Therapie innerhalb der Gruppe A

Die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Ausgangslaborwerte gehören zu den 137 Patienten mit laufender Hyposensibilisierung und 89 Patienten mit schon abgeschlossener Therapie der Gruppe A. Ein Vergleich zwischen den beiden Untergruppen wurde gemacht, um zu überprüfen, ob die Ausgangssituation bei den Patienten mit laufender Therapie vergleichbar ist mit der Ausgangssituation der Patienten mit abgeschlossener Therapie. Falls zwischen den klinischen Ausgangswerten und Laborbefunden der 137 Patienten mit laufender und der 89 Patienten mit abgeschlossener Therapie keine signifikanten Unterschiede zu beobachten sind, kann angenommen werden, dass der Therapieerfolg ebenfalls ähnlich ausgehen wird.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Daten der 226 Patienten mit einer klinisch relevanten Allergie (Gruppe A), unterteilt in 137 Patienten mit laufender und 89 Patienten mit abgeschlossener Therapie

	Patienten mit abgeschlossener Therapie	Patienten mit laufender Therapie
Patientenanzahl	89	137
Altersgrenzen	3-70	4 – 77
Mittleres Alter	40	40
< 16 Jahre	12	26
> 16 Jahre	77	111
Männer	36	66
Frauen	53	71

Die Altersverteilung der Patienten mit laufender Therapie war in etwa vergleichbar mit der von Patienten mit abgeschlossener Therapie.

Bezüglich der Allgemeinanamnese waren keine relevanten Unterschiede zu vermerken.

Tabelle 9: Anamnese der 89 Patienten mit abgeschlossener Therapie und der 137 Patienten mit laufender Therapie

Anamnese	Abgeschlossene Therapie n Patienten	Laufende Therapie n Patienten
Herz-Kreislauf-Probleme	11 (12,4 %)	10 (7,3 %)
Dauermedikation	19 (21,3 %)	17 (12,4 %)
Rhinitis, Konjunktivitis	14 (15,7 %)	26 (19 %)
Asthma	9 (10,1 %)	15 (10,9 %)
Atopie	21 (23,6 %)	38 (27,7 %)
Hymenoptera-Allergie	41 (46 %)	65 (47,4 %)

Wie aus Tabelle 9 erkennbar ist, war die Ausgangssituation bei den Patienten mit abgeschlossener und denjenigen mit laufender Therapie etwa gleich. Ein kleiner Unterschied war bei der Dauermedikation zu beobachten. Zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung standen 8,9 % Patienten mehr aus der Gruppe mit abgeschlossener Therapie unter Dauermedikation.

Tabelle 10: Vergleich der Reaktionen der Patienten mit abgeschlossener Therapie und mit laufender Therapie

Reaktion	Abgeschlossene Therapie n Patienten	Laufende Therapie n Patienten
Dyspnoe	28 (31,5 %)	55 (40,1 %)
Kreislaufdisregulation	35 (39,3 %)	42 (30,7 %)
Bewusstlosigkeit	10 (11,2 %)	13 (9,5 %)
Anaphylaktischer Schock	27 (30,3 %)	26 (19 %)

In Tabelle 10 wurden nur die schwerwiegenden Reaktionen berücksichtigt, die eine lebensbedrohliche Situation auslösen könnten.

Ein Vergleich dieser Reaktionen zeigte, dass die beiden Untergruppen etwa gleiche Stich-Vorgeschichten hatten. Geringe Unterschiede waren bei einigen Reaktionen zu beobachten. So wiesen 8,6 % Patienten mehr, die sich immer noch in Therapie befanden, respiratorische Probleme bei dem Stich auf, im Vergleich zu den Patienten mit abgeschlossener Therapie. 11,3 % mehr Patienten aus der Untergruppe mit abgeschlossener Therapie hatten einen anaphylaktischen Schock als Reaktion vor der Therapie, im Vergleich zu den Patienten mit noch laufender Hyposensibilisierung.

1.1.1 Hauttest

Die Ergebnisse aus der Intrakutantestung von 213 Patienten standen zur Verfügung. Bei 82 Patienten wurde die Hyposensibilisierung abgeschlossen, die übrigen 131 Patienten waren noch in der Therapie.

Tabelle 11: Zusammenfassung der positiven Reaktionen bei der Hauttestung vor Hyposensibilisierung bei den 82 Patienten mit abgeschlossener und den 131 Patienten mit laufender Therapie innerhalb der Gruppe A

Konzentration in µg/ml	0,0001	0,001	0,01	0,1
Patienten mit abgeschlossener Therapie	4 (4,9 %)	28 (31,4 %)	48 (58,5 %)	2 (2,4 %)
Patienten mit laufender Therapie	2 (1,5 %)	60 (45,8 %)	64 (48,9 %)	5 (3,8 %)

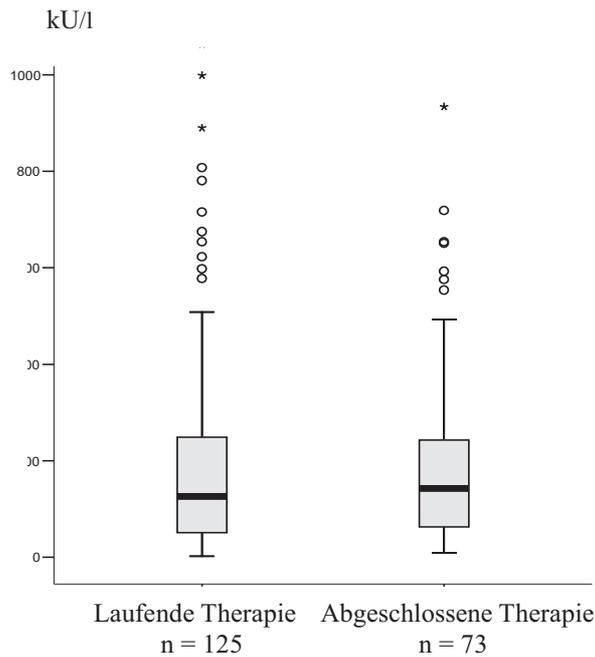
Bei 36,3 % der Patienten mit abgeschlossener Therapie zeigte sich eine Hautsensibilität als Ausgangsbefund bei niedrigen Konzentrationen von Wespengift (0,001 und 0,0001 µg/ml). Bei diesen Konzentrationen reagierten 47,3 % der Patienten, die noch in Therapie sind.

1.1.2 Gesamt-IgE

Es bestand kein signifikanter statistischer Unterschied zwischen den Gesamt-IgE-Werten der Patienten mit laufender und den Patienten mit abgeschlossener Therapie innerhalb der Gruppe A vor Hyposensibilisierung ($p=0,60$).

Die Gesamt-IgE-Konzentration lag bei den Patienten mit abgeschlossener Therapie bei 126 kU/l (Median). Bei den Patienten mit noch nicht abgeschlossener Therapie lag der Median bei 143 kU/l. Bei beiden Untergruppen wurde eine unsymmetrische Verteilung beobachtet. Bei den Gesamt-IgE-Ausgangswerten der Patienten mit abgeschlossener Therapie war eine höhere Streuung zu beobachten, mit einem Minimalwert von 9,2 kU/l und einem Maximalwert von 3190 kU/l.

Der Minimalwert bei den Patienten mit nicht abgeschlossener Therapie lag bei 2 kU/l, der Maximalwert bei 2177 kU/l.



Grafik 1: Gesamt-IgE vor Hyposensibilisierung bei den Patienten mit laufender und abgeschlossener Therapie innerhalb der Gruppe A. Kein signifikanter Unterschied ($p=0,60$).

1.1.3 Spezifisches IgE

Die vor der Hyposensibilisierung gemessenen sIgE-Konzentrationen lagen sowohl bei den Patienten mit abgeschlossener als auch bei den Patienten mit laufender Therapie im Durchschnitt bei CAP-Klasse 3 (Median). Die Verteilung der CAP-Klassen bei den beiden Untergruppen ist in Tabelle 12 dargestellt.

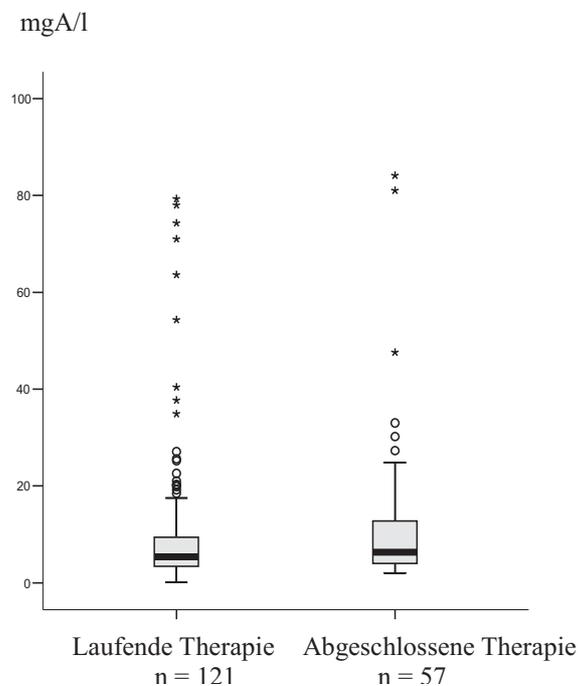
Tabelle 12: Vergleich der vor der Therapie gemessenen sIgE-Konzentrationen bei den 83 Patienten mit abgeschlossener Therapie und den 137 Patienten mit laufender Therapie. Kein signifikanter Unterschied ($p=0,199$).

sIgE in CAP-Klasse	Abgeschlossene Therapie n Patienten	Laufende Therapie n Patienten
1	1 (1,2 %)	2 (1,5 %)
2	16 (19,3 %)	33 (24 %)
3	43 (51,8 %)	68 (49,6 %)
4	16 (19,3 %)	18 (13,1 %)
5	5 (6 %)	10 (7,3 %)
6	2 (2,4 %)	6 (4,4 %)

Die vor der Hyposensibilisierung gemessenen sIgE-Konzentrationen bei den Patienten, die die Therapie erfolgreich abgeschlossen haben, heben sich nicht statistisch signifikant ($p=0,199$) von den Konzentrationen der Patienten ab, die sich immer noch in der Therapie befanden.

1.1.4 Spezifisches IgG

Die gemessenen Ausgangskonzentrationen der IgG-Antikörper vor Hyposensibilisierung standen von 57 Patienten mit abgeschlossener und 121 Patienten mit laufender Therapie zur Verfügung. Bei den Patienten mit abgeschlossener Therapie wurde eine Konzentration von durchschnittlich 6,3 mgA/l gemessen. Der Median der IgG-Konzentration vor Hyposensibilisierung bei der Untergruppe, die sich immer noch in Therapie befand, lag bei 5,4 mgA/l. Es ergab sich ein Unterschied in den Medianen von 0,9 mgA/l, der statistisch unbedeutend war ($p=0,144$).



Grafik 2: IgG vor Hyposensibilisierung. Vergleich der Ausgangswerte zwischen den Allergikern mit abgeschlossener und denjenigen mit noch laufender Therapie. Kein signifikanter Unterschied ($p=0,144$).

1.1.5 Spezifisches IgG4

Die IgG4-Werte wurden erst seit Ende 2004 gemessen. Ein Vergleich der Ausgangswerte ist nicht möglich, da keine IgG4-Ausgangswerte von den Patienten mit abgeschlossener Hyposensibilisierung vor der Therapie vorlagen (Therapieanfang vor dem Jahr 2004).

1.1.6 Western-Blot-Analyse

Die Daten der Western-Blot-Analyse vor der Hyposensibilisierung standen von 40 Patienten mit abgeschlossener und 121 Patienten mit laufender Therapie zur Verfügung.

Tabelle 13: Western-Blot vor Hyposensibilisierung – IgE bei den 129 Patienten der Gruppe A mit laufender und 40 mit abgeschlossener Therapie. Signifikant höhere IgE-Reaktivität vor Therapie bei den Patienten mit einer inzwischen abgeschlossenen Hyposensibilisierung ($p=0,028$).

n Majorallergene mit IgE-Bindung	0	1	2	3
Patienten mit abgeschlossener Therapie	4 (10 %)	9 (22,5 %)	5 (12,5 %)	22 (55 %)
Patienten mit laufender Therapie	20 (15,5 %)	34(26,3 %)	39 (30,2 %)	36 (28 %)

Die Western-Blot-Analyse vor Hyposensibilisierung war bei 90 % der getesteten Allergiker mit inzwischen abgeschlossener Therapie positiv. Bei 55 % zeigte sich eine IgE-Reaktivität gegen alle drei Hauptallergene und gegen ein bis mehrere Minorallergene.

Bei 84,5 % der Patienten mit noch laufender Therapie wurde vor Hyposensibilisierung eine IgE-Reaktivität nachgewiesen. Bei nur 28 % der Patienten wurden alle drei Hauptallergenbanden abgedeckt; 30,2 % hatten eine IgE-Reaktivität gegen zwei Hauptallergenbanden. Eine IgE-Reaktivität gegen Minorallergene wurde ebenfalls nachgewiesen.

Ein Vergleich der Western-Blot-Ergebnisse vor Hyposensibilisierung zwischen den beiden Untergruppen zeigte einen prozentual leicht höheren Anteil an Patienten mit IgE-Reaktivität gegen die im Wespengift enthaltenen Allergene bei der Untergruppe mit inzwischen abgeschlossener Therapie. Mit 55 % war der Anteil der Patienten mit abgeschlossener Therapie, die vor der Behandlung eine IgE-Abdeckung aller drei in Wespengift enthaltenen Hauptallergene zeigten, signifikant höher als der von Patienten mit noch laufender Therapie, welcher bei 28 % lag ($p=0,028$).

1.2 Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A mit und ohne Atopie vor der Hyposensibilisierung

In einer weiteren Einteilung der Gruppe A (Allergiker) wurden Patienten mit Atopie und Patienten ohne Atopie verglichen. Ziel dieser Einteilung war es, zu ermitteln, ob die Hyposensibilisierungstherapie bei Atopikern und Nichtatopikern gleich wirksam sein könnte. Vor der Therapie standen die Hauttest- und Laborergebnisse von 150 Patienten ohne Atopie zur Verfügung. Sie wurden mit den Ergebnissen aus den Laboruntersuchungen und den Hauttests von 59 Patienten mit Atopie, die verfügbar waren, verglichen. 65 Nichtatopiker und 23 Atopiker hatten eine abgeschlossene Hyposensibilisierung.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Daten der Patienten mit einer klinisch relevanten Allergie (Gruppe A), unterteilt in 150 Patienten ohne Atopie und 59 Patienten mit Atopie

	Patienten ohne Atopie	Patienten mit Atopie
Patientenanzahl	150	59
Altersgrenzen	3-77	4 – 77
Mittleres Alter	40,1	36,2
< 16 Jahre	12 (8 %)	11 (18,6 %)
> 16 Jahre	138	48
Männer	73 (48,7 %)	24 (40,7 %)
Frauen	77	35

Das mittlere Alter lag bei den Patienten mit Atopie bei 36,2 Jahren. Die Nichtatopiker hatten ein durchschnittliches Alter von 40,1 Jahren.

Die Anzahl der Jugendlichen, die eine allergische Reaktion beim Stich zeigten, lag bei der Gruppe der Atopiker mit 18,6 % höher als bei der Gruppe der Nichtatopiker mit 8 %.

Frauen und Männer waren bei den Nichtatopikern etwa gleich verteilt. Bei den Atopikern waren 10 % mehr Frauen vertreten als Männer.

Die erhobene Allgemeinanamnese zeigte einige Unterschiede zwischen den Untergruppen der Atopiker und Nichtatopiker (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Anamnese der 59 Patienten mit Atopie und der 150 Patienten ohne Atopie

Anamnese	Patienten mit Atopie	Patienten ohne Atopie
Herz-Kreislauf-Probleme	3 (5 %)	16 (10,7 %)
Dauermedikation	9 (15,3 %)	12 (8 %)
Rhinitis, Konjunktivitis	22 (37,3 %)	23 (15,3 %)
Asthma	12 (20,3 %)	11 (7,3 %)
Hymenoptera-Allergie	30 (50,8 %)	66 (44 %)

Die vorhandenen Unterschiede in der Allgemeinanamnese sind mit dem Vorliegen einer Atopie zu erklären, die oft von allergischer Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma bronchiale begleitet wird. So war prozentual die doppelte Zahl Atopiker von den oben genannten Leiden betroffen. Eine prozentuale Mehrheit der Patienten mit Atopie zeigte sich ebenfalls bei der Dauermedikation und dem Vorhandensein weiterer Allergien.

Tabelle 16: Vergleich der Reaktionen der Patienten mit und ohne Atopie

Reaktion	Atopiker	Nichtatopiker
Dyspnoe	17 (28,8 %)	62 (41,3 %)
Kreislaufdysregulation	19 (32,2 %)	50 (33,3 %)
Bewusstlosigkeit	5 (8,5 %)	17 (11,3 %)
Anaphylaktischer Schock	14 (23,7 %)	37 (24,7 %)

In Tabelle 16 sind nur die schwerwiegenden Reaktionen berücksichtigt, die eine lebensbedrohliche Situation zur Folge haben könnten.

Die beiden Untergruppen hatten mit nur einer Ausnahme etwa die gleichen Reaktionen. Der Unterschied lag darin, dass 41,3 % der Nichtatopiker nach dem Stich respiratorische Probleme zeigten, während nur 28,8 % der Atopiker solche Probleme hatten.

Bei den 150 Patienten ohne Atopie und den 59 Patienten mit Atopie wurden vor Beginn der Therapie folgende Laborwerte gemessen (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Laborwerte der Patienten der Gruppe A mit und ohne Atopie vor der Hyposensibilisierung. n = Anzahl der Patienten.

Laborparameter	Gesamt-IgE in kU/l	sIgE in CAP-Klassen	IgG in mgA/l	IgG4 in mgA/l
Patienten ohne Atopie	125 n = 140	3 n = 145	5,5 n = 128	0,33 n = 28
Patienten mit Atopie	172 n = 57	3 n = 59	6,1 n = 50	0,74 n = 14

1.2.1 Hauttest

Die Ergebnisse aus der Intrakutantestung von 141 Patienten ohne Atopie und 55 Patienten mit Atopie standen zur Verfügung.

Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Hauttestung vor Hyposensibilisierung bei den 141 Patienten ohne Atopie und den 55 Patienten mit Atopie innerhalb der Gruppe A

Konzentration in µg/ml	0,0001	0,001	0,01	0,1
Nichtatopiker	4 (2,8 %)	60 (42,6 %)	71 (50,4 %)	6 (4,2 %)
Atopiker	1 (1,8 %)	21 (38 %)	32 (58,9 %)	6 (10,9 %)

Die Verteilung der Konzentrationen, bei denen eine Hautreaktion bei den Allergikern ausgelöst wurde, war bei den beiden Untergruppen etwa gleich. Sowohl bei den Atopikern als auch bei den Nichtatopikern zeigte die Mehrheit der Patienten eine Hautreaktion bei Konzentrationen von 0,001 µg/ml (42,6 % der Nichtatopiker und 38 % der Atopiker) und 0,01 µg/ml (50,4 % der Patienten ohne Atopie und 58,9 % der Patienten mit Atopie).

1.2.2 Gesamt-IgE

Die Gesamt-IgE-Werte vor Hyposensibilisierung von 140 Patienten ohne Atopie und 57 Patienten mit Atopie standen zur Verfügung.

Der Median der vor der Therapie gemessenen Gesamt-IgE-Konzentrationen bei den 140 Allergikern ohne Atopie lag bei 125 kU/l. Der minimale Wert lag bei 8,17 kU/l, der maximale bei 1757 kU/l.

Im Einzelnen hatten vor der Therapie 63 Patienten (45 %) einen Gesamt-IgE-Wert, der innerhalb der normalen Grenzen lag. Bei 75 Patienten (53,6 %) der Nichtatopiker war der gemessene Gesamt-IgE-Wert vor Hyposensibilisierung erhöht.

Die Gesamt-IgE-Konzentration bei den 57 Allergikern mit Atopie lag vor der Therapie bei 172 kU/l (Median). Die minimale Gesamt-IgE-Konzentration betrug 2 kU/l, die maximale 3190 kU/l. Ein erhöhter Gesamt-IgE-Spiegel bei den Atopikern ist mit dem Vorliegen einer Atopie zu erklären. Bei 32 Patienten (54,4 %) war sie erhöht und bei 25 (42,1 %) lag sie innerhalb der normalen Grenzen.

1.2.3 Spezifisches IgE

Sowohl die Untergruppe der Nichtatopiker, wo Werte von 145 Patienten vorliegen, als auch die der Patienten mit Atopie hatten im Durchschnitt vor der Hyposensibilisierung eine CAP-Klasse 3 der sIgE-Konzentrationen.

Tabelle 19: Vergleich der vor Therapie gemessenen sIgE-Konzentrationen in CAP-Klassen bei 145 Patienten ohne Atopie (bei fünf Patienten ohne Atopie waren keine sIgE-Werte vor Therapie vorhanden) und 59 Patienten mit Atopie

sIgE in CAP-Klasse	Patienten mit Atopie	Patienten ohne Atopie
1	1 (1,7 %)	2 (1,4 %)
2	12 (20,3 %)	31 (21,4 %)
3	29 (49,2 %)	76(52,4 %)
4	7 (11,8 %)	26 (17,9 %)
5	5 (8,5 %)	7 (4,8 %)
6	5 (8,5 %)	3 (2,1 %)

Die Verteilung in CAP-Klassen der sIgE-Konzentrationen bei den beiden Untergruppen war in etwa gleich. Am häufigsten vertreten bei den beiden Gruppen war die CAP-Klasse 3 bei 52,4 % der Nichtatopiker und 49,2 % der Atopiker. Die höheren CAP-Klassen 4, 5 und 6 waren bei 28,8 % der Atopiker und 24,8 % der Nichtatopiker zu beobachten.

1.2.4 Spezifisches IgG

Die IgG-Konzentrationen wurden vor Hyposensibilisierung bei 128 Patienten ohne Atopie und bei 50 Atopikern gemessen. Bei den Patienten ohne Atopie ergab sich eine durchschnittliche Konzentration von 5,5 mgA/l. Der Median der IgG-Konzentration vor Hyposensibilisierung bei der Untergruppe der Atopiker lag bei 6,1 mgA/l.

1.2.5 Spezifisches IgG4

Die Ausgangswerte der Subklasse IgG4-Antikörper lagen vor Hyposensibilisierung durchschnittlich bei 0,74 mgA/l bei den Atopikern, mit einer minimalen Konzentration von <0,15 mgA/l und maximal 6,05 mgA/l. Bei den Patienten ohne Atopie wurde eine durchschnittliche Konzentration von 0,33 mgA/l gefunden, wobei das Minimum bei <0,15 mgA/l und das Maximum bei 16,6 mgA/l lag.

1.2.6 Western-Blot-Analyse

Die Western-Blot-Analysen vor Hyposensibilisierung von 54 Patienten mit Atopie und 118 Patienten ohne Atopie standen zur Verfügung.

Tabelle 20: Western-Blot-Analyse vor Hyposensibilisierung. IgE-Reaktivität bei 118 Patienten der Gruppe A ohne Atopie und bei 54 mit Atopie.

n Majorallergene mit IgE-Bindung	0	1	2	3
Patienten ohne Atopie	17 (14,4 %)	26 (22 %)	29 (24,6 %)	46 (39 %)
Patienten mit Atopie	5 (9,3 %)	28 (51,9 %)	12 (22,1 %)	9 (16,7 %)

Ein positives Ergebnis bei der Western-Blot-Analyse vor Hyposensibilisierung zeigte sich bei 85,6 % der Nichtatopiker und 90,7 % der Atopiker. Ein Unterschied zeigte sich bei der IgE-Abdeckung der Allergenbanden. Während die Nichtatopiker zu 65,6 % eine Reaktivität gegen zwei oder drei Hauptallergene und ein bis mehrere Minorallergene zeigten, war bei den Atopikern die IgE-Reaktivität zu 51,9 % gegen nur eine Allergenbande gerichtet. Eine IgE-Reaktivität bestand bei 22,1 % der Patienten gegen zwei und bei 16,7 % gegen drei Allergene.

2. Erste Kontrollgruppe (Gruppe B): Patienten mit einer klinisch nicht relevanten Wespengiftsensibilisierung oder nicht bestätigtem Verdacht auf eine Wespengiftallergie.

Die Patienten dieser Gruppe zeigten eine übermäßige Reaktion nach einem Wespenstich. Bei den Laboruntersuchungen wurde bei einigen dieser Patienten eine erhöhte Serumkonzentration von spezifischen IgE-Antikörpern nachgewiesen.

Tabelle 21: Zusammenfassung der 51 Patienten mit einer klinisch nicht relevanten Wespengiftsensibilisierung oder nicht bestätigtem Verdacht auf Wespengiftallergie

Patientenanzahl	51
Altersgrenzen	1- 71
Mittleres Alter	40,2
< 16 Jahre	9
> 16 Jahre	42
Männer	16 (31,4 %)
Frauen	35 (68,6 %)

Die Gruppe bestand aus 51 Patienten im Alter zwischen einem und 71 Jahren, davon neun Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren und 42 Erwachsene. Das mittlere Alter betrug 40,2 Jahre. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 16 (31,4 %) zu 35 (68,6 %).

Eine lokale Reaktion wiesen 25 (58,1 %) dieser Patienten auf; neun Patienten (20,9 %) hatten eine systemische, auf die Haut beschränkte Reaktion (Grad II), sechs (14 %) eine Reaktion Grad III. Ein Patient hatte eine Reaktion Grad IV angegeben.

Die Anamnese dieser Patienten zeigte, dass sieben davon Herz- und Kreislaufkrankungen hatten; 20 Patienten hatten andere Erkrankungen, neun standen unter Dauermedikation. Asthma hatten fünf Patienten, 17 Patienten (33,3 %) waren Bienengiftallergiker und 16 (31,4 %) hatten andere Allergien angegeben. Eine Atopie hatten 17 Patienten dieser Gruppe.

Frühere Wespenstiche gaben 46 Patienten der Gruppe B mit folgenden Reaktionen an: Eine systemische kutane Reaktion hatten drei Patienten, 13 Patienten hatten nur eine lokale Reaktion und bei 30 Patienten blieben die Stiche ohne Reaktion.

Tabelle 22: Ergebnisse der Intrakutantestung bei 48 Patienten der Gruppe B (die Ergebnisse der übrigen drei Patienten waren nicht verfügbar)

Konzentration in µg/ml	0,001	0,01	0,1	1
n Patienten	1 (2,1 %)	18 (37,5 %)	19 (39,6 %)	10 (20,8 %)

Bei 29 Patienten (60,4 %) lag die Hauttestreaktion im physiologisch normalen Bereich. Bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml reagierten 19 Patienten und bei zehn Patienten war der Test negativ. Bei 19 Patienten (39,6 %) zeigte sich eine positive Reaktion bei niedrigeren Konzentrationen. 18 (37,5 %) davon reagierten bei einer Konzentration von 0,01 µg/ml und ein Patient (2,1 %) reagierte bei 0,001 µg/ml.

Tabelle 23: Ergebnisse der Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe B. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Werte vorhanden waren, sind für jeden einzelnen Parameter eingetragen.

Parameter	Gesamt-IgE in kU/l	sIgE in CAP-Klasse	IgG in mgA/l	IgG4 in mgA/l
Median	69,1	2	6,7	0,55
n Patienten	51	51	51	29

Die Gesamt-IgE-Konzentration lag bei 69,1 kU/l, wobei die niedrigste gemessene Konzentration 5,99 kU/l und die höchste 4075 kU/l betrug.

Die CAP-Klasse des sIgE lag bei CAP-Klasse 2.

Die Konzentration des spezifischen IgG lag im Durchschnitt bei 6,7 mgA/l und in der Subklasse IgG4 bei 0,55 mgA/l.

Eine Stimulation der basophilen Granulozyten wurde bei 38 Patienten mit neun positiven und 29 negativen Ergebnissen durchgeführt.

Die Western-Blot-Analyse lag von 48 Patienten vor. Sie war bei 13 Patienten negativ. Bei 18 Patienten wurde eine IgE-Reaktivität gegen ein Majorallergen, bei sechs gegen zwei und bei elf Patienten gegen alle drei Majorallergene des Wespengifts nachgewiesen.

Tabelle 24: Western-Blot-Analyse bei den 48 Patienten der Gruppe B – IgE-Bindung

Majorallergen mit IgE-Bindung	0	1	2	3
n Patienten	13 (27 %)	18 (37,5 %)	6 (12,5 %)	11 (23 %)

Bei 22 Patienten wurde nach dem Hauttest eine Stichprovokation empfohlen, um den Verdacht einer Wespengiftproteinallergie zu bestätigen oder auszuschließen. Eine Stichprovokation mit Reless-Wespengift wurde bei neun Patienten durchgeführt. Bei drei Patienten zeigte sich nur eine lokale Reaktion. Bei den übrigen sechs blieb die Stichprovokation ohne Reaktion.

Bei den Patienten der Gruppe B war keine Hyposensibilisierung indiziert; sie bekamen ein Notfallset, das sie bei Bedarf benutzen konnten.

3. Zweite Kontrollgruppe (Gruppe C): Patienten mit keinen nachweisbaren sIgE-Antikörpern im Serum (CAP-Klasse 0 der sIgE-Konzentration)

Die Patienten dieser Kontrollgruppe hatten keine nachweisbaren spezifischen IgE-Antikörper im Serum. Bei den Laboruntersuchungen ergab sich eine Konzentration, die niedriger war als 0,35 kU/l, was der CAP-Klasse 0 entspricht. Nicht alle Patienten dieser Gruppe sind gestochen worden. Bei 15 Patienten kam es nach einem Wespenstich zu einer Reaktion. Die Laboruntersuchungen konnten keine sIgE-Antikörper im Serum nachweisen. Bei den übrigen elf Patienten wurde aus verschiedenen individuellen anamnestischen Gründen eine Titerbestimmung durchgeführt.

Um die Folgen einer Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Wespengift auszuschließen, wurden nur Patienten ausgesucht, die keine weitere Hymenoptera-Allergie hatten.

Tabelle 25: Zusammenfassung der Daten der 26 Patienten mit CAP-Klasse 0 des sIgE – Kontrollgruppe C

Patientenanzahl	26
Altersgrenzen	4-49
Mittleres Alter	27
<16 Jahre	4
>16 Jahre	22
Männer	2 (7,7 %)
Frauen	24 (92,3 %)
davon gestochen	15

Die Kontrollgruppe bestand aus 26 Patienten. Das mittlere Alter betrug 27 Jahre. Der jüngste Patient war 4 und der älteste 49 Jahre alt. Vier Patienten waren unter 16 Jahren. 24 Patienten (92,3 %) dieser Gruppe waren Frauen und zwei Patienten waren Männer.

Die 15 gestochenen Patienten hatten folgende Reaktionen: Sechs Patienten hatten eine lokale Reaktion, zwei Patienten eine Reaktion Grad II, drei eine Reaktion Grad III und ein Patient hatte einen Schock erlitten. Die Reaktionen der Schweregrade Klasse III und IV bei den vier Patienten konnten durch die nachfolgenden klinischen Tests und Laboruntersuchungen nicht erklärt und bestätigt werden. Es handelte sich vermutlich um eine zeitliche Überlagerung des Wespenstichs mit anderen Faktoren, die die Ursache für die übermäßige Reaktion sein könnten. Alle vier Patienten haben anamnestisch systemische Erkrankungen angegeben, zwei davon Herz- und Kreislaufprobleme. Drei von diesen Patienten standen unter Dauermedikation.

Die allgemeine Anamnese der Patienten der Gruppe C zeigte, dass vier Patienten Herz- und Kreislaufprobleme hatten; sechs standen unter Dauermedikation. Vier Patienten hatten Asthma und

zwei eine Atopie; neun Patienten hatten andere Allergien. Patienten mit Bienengiftallergien wurden bei der Patientenauswahl ausgeschlossen.

Eine Intrakutantestung wurde nur bei den 15 Patienten durchgeführt, die einen Stich erlitten hatten. In der Hauttestung zeigten sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 26: Intrakutantestung bei den Patienten mit CAP-Klasse 0 des sIgE (Gruppe C)

Konzentrationen in µg/ml	0,001	0,01	0,1	1
n Patienten	0	2 (14,3 %)	1 (7,1 %)	11 (78,6 %)

Tabelle 27: Laborwerte der 26 Patienten der Gruppe C. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Werte vorhanden waren, sind für jeden einzelnen Parameter eingetragen.

Parameter	Gesamt-IgE in kU/l	sIgE in CAP-Klasse	IgG in mgA/l	IgG4 in mgA/l
Median	17,7	0	2	0,15
n Patienten	26	15	26	26

Das Gesamt-IgE lag zwischen 2 kU/l und 431 kU/l mit einem Median von 17,7 kU/l.

Die IgG-Antikörperkonzentration hatte einen Median von 2 mgA/l.

Die Konzentration der IgG4-Antikörper lag im Durchschnitt bei weniger als 0,15 mgA/l.

Eine Western-Blot-Analyse wurde bei fünf Patienten durchgeführt. Bei allen war die Analyse für alle Major- und Minorallergene negativ.

Die Durchflusszytometrie zeigte bei zehn Patienten negative und bei drei Patienten positive Ergebnisse.

4. Vergleich der Ausgangswerte der Gruppen A, B und C

4.1 Hauttest

Ein Vergleich der Ergebnisse aus der Hauttestung zwischen den drei Patientengruppen A, B und C ist in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Vergleich der Ergebnisse aus dem Hauttest (Reaktionsschwelle bei positiver Hauttestung) zwischen der Gruppe A vor Hyposensibilisierung und den Kontrollgruppen B und C

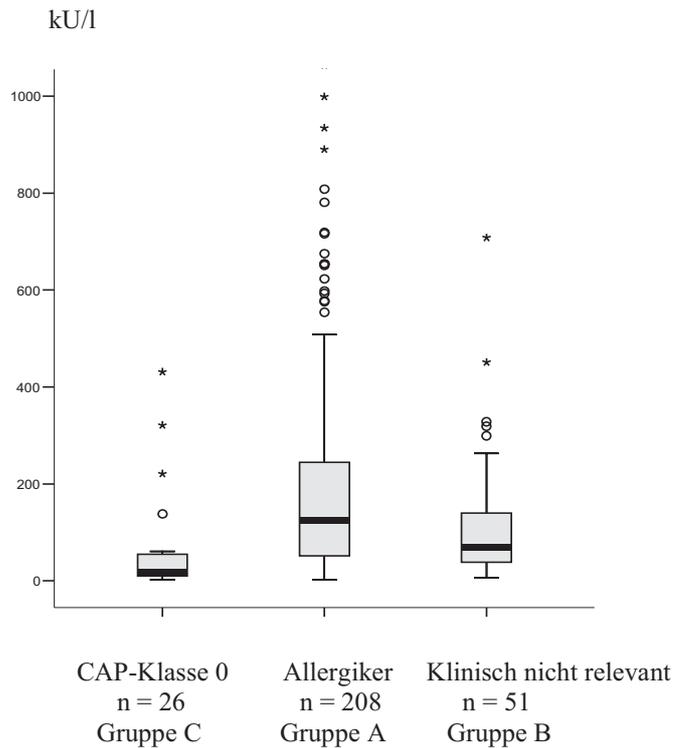
Konzentration in µg/ml	0,0001	0,001	0,01	0,1	1
n Patienten – Gruppe A, in %	6 (2,8 %)	88 (41,2 %)	112 (52 %)	7 (3,3 %)	0
n Patienten – Gruppe B, in %	0	1 (2,1 %)	18 (37,5 %)	19 (39,6 %)	10 (20,8 %)
n Patienten – Gruppe C, in %	0	0	2 (14,3 %)	1 (7,1 %)	11 (78,6 %)

Während 44 % der Patienten der Gruppe A bei sehr niedrigen Konzentrationen des Wespengiftes von 0,0001 µg/ml und 0,001 µg/ml eine positive Hautreaktion zeigten, war dies bei der Gruppe B nur bei 2,1 % der Fall. Keiner der Patienten der Gruppe C reagierte auf diese Konzentrationen.

Die Mehrheit (60,4 %) der Patienten der Gruppe B und 86,7 % der Gruppe C zeigten eine physiologische Reaktion (Reaktion erst bei Konzentrationen von 0,1 bzw. 1 µg/ml.)

Nur 3,3 % der Patienten der Gruppe A hatten eine Reaktion bei 0,1 µg/ml des Wespengiftes. Aufgrund der Ergebnisse aus den restlichen Untersuchungen und aufgrund der Krankheitsgeschichte (wiederholte systemische Reaktion bei einem Wespenstich) war bei diesen Patienten die Hyposensibilisierung dennoch indiziert und wurde eingeleitet.

4.2 Gesamt-IgE

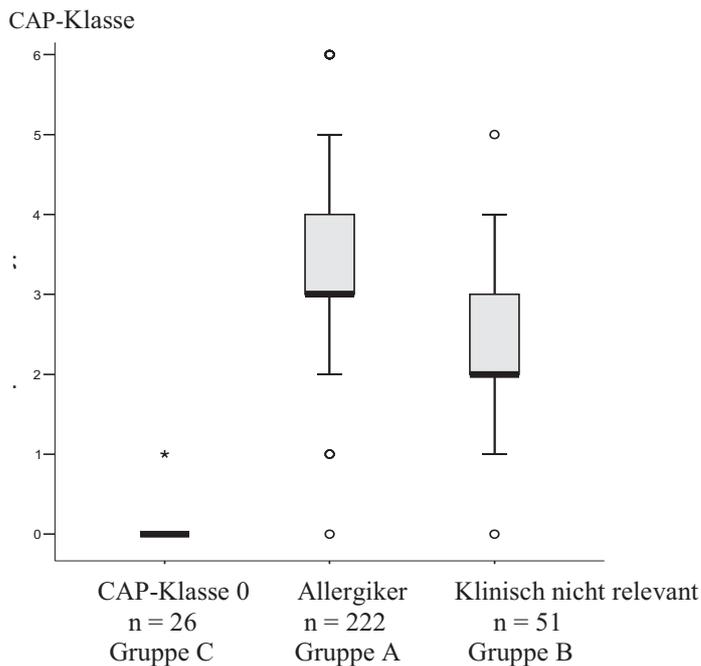


Grafik 3: Vergleich der Gesamt-IgE-Konzentrationen in kU/l zwischen Gruppe A, Gruppe B und Gruppe C. Signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A versus Gruppe B ($p=0,02$) und zwischen Gruppe A und Gruppe B versus Gruppe C ($p<0,001$).

Bei den 216 Allergikern der Gruppe A, deren Gesamt-IgE-Werte vor Hyposensibilisierung vorhanden waren, ergab sich ein Median von 133,5 kU/l, der also höher war als die Normgrenze. Von den 51 Patienten der Gruppe B lag der Median der Gesamt-IgE-Konzentrationen bei 69,1 kU/l, also unter der als normal angenommenen Grenze von 100 kU/l. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen A und B ist statistisch signifikant ($p=0,02$).

Die Ergebnisse der Gruppe A und B sind signifikant höher als der Median, der sich bei den Patienten der Gruppe C ergab ($p<0,001$). Die Patienten dieser Gruppe hatten im Durchschnitt eine Gesamt-IgE-Konzentration von 17,7 kU/l (Median).

4.3 Spezifisches IgE



Grafik 4: Vergleich des sIgE in CAP-Klassen zwischen den Gruppen A, B und C. Signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen A, B und C ($p < 0,001$).

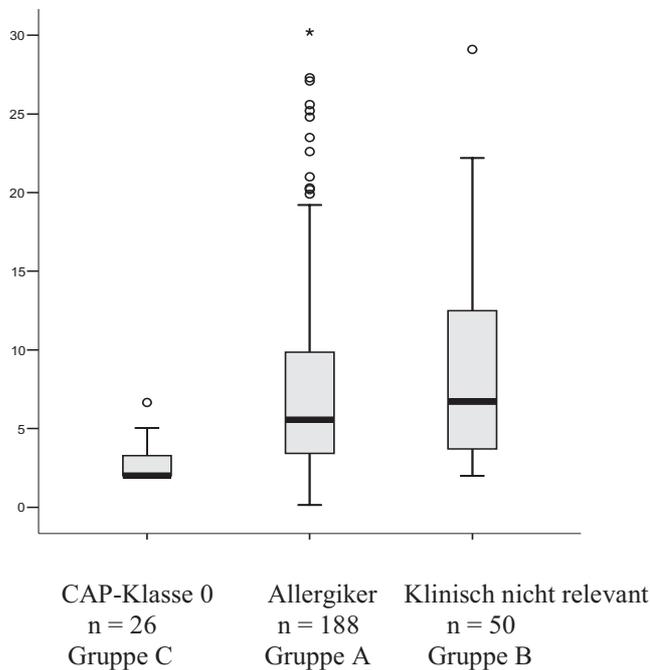
Die gemessenen sIgE-Konzentrationen bei den Allergikern der Gruppe A lagen im Durchschnitt bei CAP-Klasse 3 und waren damit signifikant höher als bei den Patienten der Gruppe B (CAP-Klasse 2) und Gruppe C (CAP-Klasse 0) ($p < 0,001$).

Bei den Patienten der Gruppe B ergab sich eine CAP-Klasse 2 des spezifischen IgE, die allein betrachtet auf eine Sensibilisierung hindeuten kann. Eine solche wurde aber durch die anderen durchgeführten Untersuchungen wie Hauttest, Western Blot und im Zweifelsfalle Stichprovokation ausgeschlossen.

Sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapiekontrolle muss auf die Gesamtheit der untersuchten Parametern geachtet werden.

4.4 Spezifisches IgG

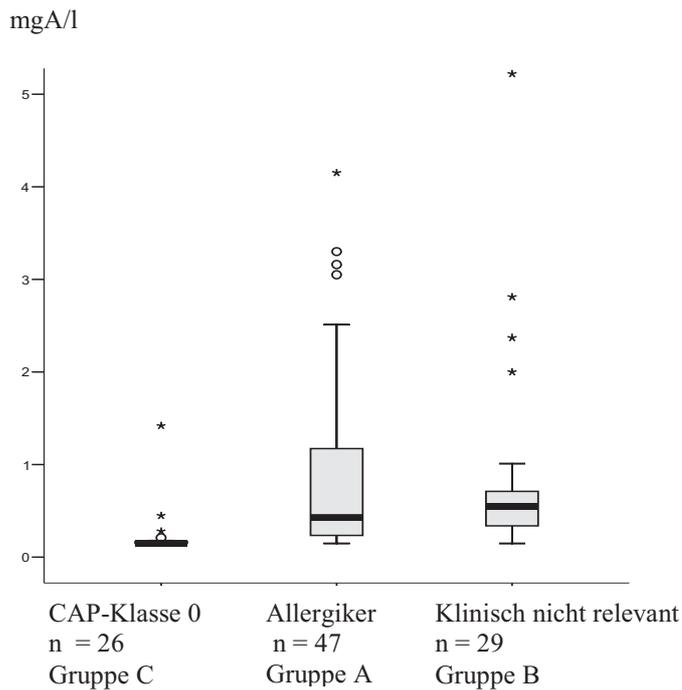
mgA/l



Grafik 5: Vergleich der IgG-Konzentration in mgA/l zwischen den Gruppen A (vor Hyposensibilisierung), B und C. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B ($p=0,4$), aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B einerseits und der Kontrollgruppe C andererseits ($p<0,001$).

Bei den 188 Patienten der Gruppe A vor Hyposensibilisierung wurde ein Median der IgG-Werte von 5,6 mgA/l beobachtet, der nah an der mittleren IgG-Konzentration von 6,7 mgA/l bei den 50 Patienten der Gruppe B lag. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B bezüglich dieses Parameters vor. Beide Gruppen (A und B) hatten einen signifikant höheren IgG-Median im Vergleich zur Gruppe C. Bei den Patienten der Kontrollgruppe C, die keine Sensibilisierung gegen Wespengift bei den Untersuchungen zeigten, lag der IgG-Median an der unteren Grenze von 2 mgA/l.

4.5 Spezifisches IgG4



Grafik 6: Vergleich der IgG4-Konzentrationen der Gruppe A (vor Hyposensibilisierung), Gruppe B und Gruppe C. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B, aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B einerseits und Gruppe C andererseits ($p < 0,001$)

Der Mittelwert des IgG4 lag bei den Allergikern der Gruppe A bei 0,53 mgA/l und bei den Patienten mit nicht bestätigtem Verdacht auf Allergie der Gruppe B bei 0,55 mgA/l. Der kleine Unterschied von 0,2 mgA/l ist ohne statistische Bedeutung. Es bestand dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen A und B einerseits und der Gruppe C der nicht sensibilisierten Patienten andererseits, bei welchen die IgG4-Konzentrationen mit einem Median von 0,15 mgA/l an der minimalen Grenze lagen, unabhängig davon, ob sie einen Stich angegeben hatten oder nicht ($p < 0,001$).

4.6 Western-Blot-Analyse

Tabelle 29: Western-Blot-Analyse der Patienten der Gruppe A (vor Hyposensibilisierung), Gruppe B und Gruppe C. IgE-Reaktivität

n Majorallergene mit IgE-Bindung	0	1	2	3
Patientenanzahl – Gruppe A	24 (11,7 %)	43 (21 %)	44 (26 %)	58 (34,3 %)
Patientenanzahl – Gruppe B	13 (27 %)	18 (37,5 %)	6 (12,5 %)	11 (23 %)
Patientenanzahl – Gruppe C	5	0	0	0

Die Ergebnisse aus der Western-Blot-Analyse unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen A, B und C.

Die Mehrheit der Gruppe A (60,3 % der Patienten) hatte eine IgE-Reaktivität gegen drei (34,3 %) oder zwei (26 %) Hauptallergene. Die Mehrheit der Gruppe B dagegen (64,5 % der Patienten) hatte eine nur schwache IgE-Reaktivität im Western Blot gezeigt.

Die Western-Blot-Analyse wurde nur bei fünf Patienten der Gruppe C, bei welchen sich eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der sIgE-Konzentration und der Hauttests ergeben hatte, durchgeführt. Alle hatten ein negatives Ergebnis.

II. Laborwerte nach Hyposensibilisierung

1. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen und der Laboruntersuchungen der 89 Patienten der Gruppe A nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung

Die Hyposensibilisierung wurde bei 89 Patienten abgeschlossen.

Ergebnisse aus der nachfolgenden Hauttestung nach Therapie waren von 84 Patienten vorhanden (s. Tabelle 30).

Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse von der Intrakutantestung bei 84 Patienten der Gruppe A nach Hyposensibilisierung

Konzentration in µg/ml	1	0,1	0,01	0,001
Patientenanzahl	20 (24,1 %)	45 (54,2 %)	18 (21,7 %)	1 (1,2 %)

Bei der Intrakutantestung zeigten 20 Patienten (24,1 %) eine negative Reaktion bei 1 µg/ml und 45 Patienten (54,2 %) reagierten positiv bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml. 19 Patienten (22,9 %) zeigten eine Reaktion bei 0,01 µg/ml und ein Patient bei 0,001 µg/ml.

Die durchgeführten Laboruntersuchungen nach Abschluss der Therapie zeigten die folgenden Ergebnisse:

Tabelle 31: Laborwerte der Patienten der Gruppe A nach der Hyposensibilisierung. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Werte vorhanden waren, sind für jeden einzelnen Parameter eingetragen.

Parameter	Gesamt-IgE in kU/l	sIgE in CAP-Klassen	IgG in mgA/l	IgG4 in mgA/l
Median	77,2	2	13,5	3,43
n Patienten	89	86	84	44

Die gemessene Gesamt-IgE-Konzentration hatte einen Median von 77,2 kU/l, wobei der kleinste Wert bei 4,87 kU/l und der höchste bei 1712 kU/l lag.

Das gemessene sIgE nach Therapie war bei 86 Patienten vorhanden.

Die sIgE-Konzentration zeigte sich im Durchschnitt mit einer CAP-Klasse niedriger als vor Hyposensibilisierung – sie lag bei CAP-Klasse 2. Im Einzelnen ist die CAP-Klassen-Verteilung bei den Patienten der Gruppe A mit einer abgeschlossenen Therapie in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: sIgE in CAP-Klassen bei 86 Patienten der Gruppe A mit abgeschlossener Hyposensibilisierung

CAP-Klasse	0	1	2	3	4	5
n Patienten	8	11	41	22	4	0

Die Mehrheit lag bei CAP-Klasse 2 mit 41 Patienten – das entspricht 44,2 % der Patienten mit abgeschlossener Therapie. 22 Patienten (25,6 %) hatten eine CAP-Klasse 3. CAP-Klasse 4 bestand immer noch bei vier Allergikern (4,6 %). CAP-Klasse 5 und 6 waren nicht mehr vertreten. CAP-Klasse 1 wurde von elf (12,8 %) und CAP-Klasse 0 von acht Patienten (9,3 %) erreicht. Das bedeutet, dass bei 22,1 % der Patienten mit abgeschlossener Therapie keine oder nur noch sehr niedrige Konzentrationen des sIgE-Antikörper gegen Wespengift nachweisbar waren.

Die spezifischen IgG-Konzentrationen zeigten einen Median von 13,5 mgA/l, die IgG4-Subklasse lag bei 3,43 mgA/l.

In der Western-Blot-Analyse wurden die IgE-, IgG- und IgG4-Antikörper ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 33 und 34 zusammengefasst.

Tabelle 33: Western-Blot-Analyse bei 74 Patienten der Gruppe A mit abgeschlossener Hyposensibilisierungstherapie: IgE-Reaktivität

Majorallergene mit IgE-Bindung	0	1	2	3
n Patienten	26	13	20	15

Tabelle 34: Western-Blot-Analyse bei 74 Patienten der Gruppe A mit abgeschlossener Hyposensibilisierungstherapie: IgG4-Reaktivität

Majorallergene mit IgG4-Bindung	0	1	2	3
n Patienten	0	6	13	55

Die Western-Blot-Analyse war bei 74 Patienten mit abgeschlossener Hyposensibilisierungstherapie vorhanden. Bei 26 Patienten waren keine IgE-Antikörper gegen die drei Hauptallergene vorhanden. Bei 13 Patienten war IgE-Reaktivität gegen ein Hauptallergen nachweisbar und bei 20 Patienten gegen

zwei. Bei 15 Patienten lag eine IgE-Reaktivität gegen alle drei in Wespengift enthaltenen Hauptallergene vor.

Eine IgG4-Bindung gegen alle drei Hauptallergene wiesen 55 Patienten auf (74,3 %); gegen zwei Allergene zeigten 13 Patienten (17,6 %) ein positives Ergebnis und sechs Patienten hatten IgG4-Antikörper gegen nur ein Hauptallergen gebildet. Keiner der Patienten zeigte eine komplett negative IgG4-Antikörperbildung in der Western-Blot-Analyse.

2. Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und Laboruntersuchungen vor dem Beginn und nach dem Abschluss einer Hyposensibilisierungstherapie bei den Patienten mit einer klinisch relevanten Wespengiftallergie (Gruppe A)

2.1 Hauttest

Es waren 84 Ergebnisse von Patienten nach Hyposensibilisierung vorhanden.

Eine physiologische Reaktion zeigte sich bei 77,1 % dieser Patienten; davon reagierten 44 (53 %) erst bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml des Wespengiftextrakts und bei 20 (24,1 %) war der Test negativ.

Zu einem direkten Vergleich (die Werte waren sowohl vor als auch nach der Therapie vorhanden) standen die Ergebnisse aus der Hauttestung von 76 Allergikern zur Verfügung.

Tabelle 35: Vergleich der Schwellenkonzentration bei der Hauttestung vor und nach Hyposensibilisierung bei 76 Patienten mit abgeschlossener Therapie.

Konzentration in µg/ml	Vor Hyposensibilisierung	Nach Hyposensibilisierung
0,0001	3	0
0,001	27	0
0,01	42	17
0,1	1	40
1	0	19

Nach der Beendigung der Hyposensibilisierung zeigte sich bei 59 Patienten (77,6 %) eine physiologische Reaktion und 17 Patienten (22,4 %) reagierten immer noch sensibel bei einer Wespengiftextraktkonzentration von 0,01 µg/ml.

Tabelle 36: Vergleich der Intrakutantest-Ergebnisse vor und nach Hyposensibilisierung

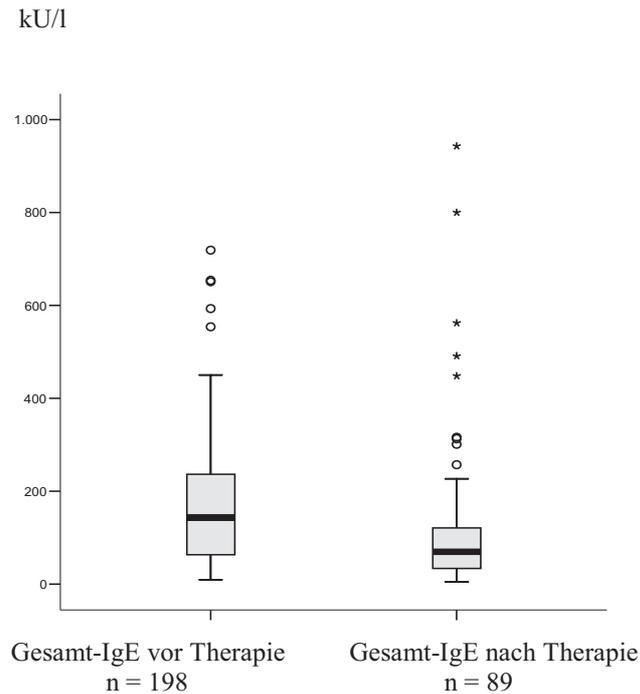
Konzentration vor Hyposensibilisierung	Konzentration nach Hyposensibilisierung	Anzahl Patienten	Veränderung in Konzentrationsstufen
0,0001	0,01	2	2
0,0001	0,1	1	3
0,0001	1	1	4
0,001	0,001	1	0
0,001	0,01	9	1
0,001	0,1	12	2
0,001	1	5	3
0,01	0,01	7	0
0,01	0,1	26	1
0,01	1	11	2
0,1	0	1	1

Ein Anstieg der Hautreaktionsschwelle war nach der Hyposensibilisierung im Vergleich zum Befund vor der Therapie bei 68 Allergikern zu beobachten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 89,5 %. Im Einzelnen hat sich die Reaktionsschwelle bei 36 Allergikern (47,4 %) um eine Stufe erhöht, bei 25 Patienten (32,9 %) um zwei Stufen, bei sechs (7,9 %) um drei und bei einem Patienten um vier Konzentrationsstufen. Bei acht Patienten (10,5 %) blieb die Konzentration, bei der eine positive Reaktion ausgelöst wurde, unverändert.

2.2 Gesamt-IgE

2.2.1 Vergleich aller vorhandenen Gesamt-IgE-Werte vor und nach Hyposensibilisierung

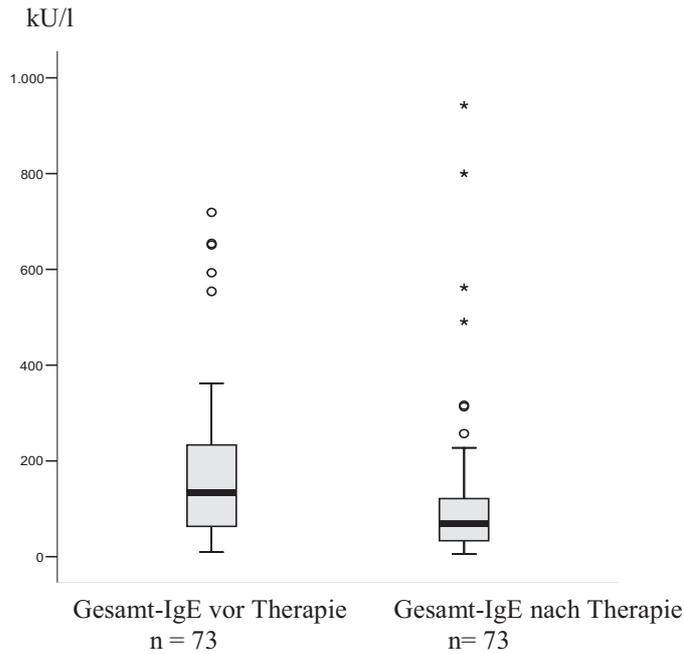
Der Vergleich der Gesamt-IgE-Wertentwicklung ist in Grafik 7 dargestellt und zeigt, dass die IgE-Antikörperkonzentration nach dem Abschluss der Therapie mit einer Konzentration von 77,2 kU/l (Median) niedriger war als vor dem Beginn mit einem Median von 133,5 kU/l.



Grafik 7: Vergleich der Gesamt-IgE-Konzentrationen vor und nach Hyposensibilisierung ($p < 0,001$).

2.2.2 Vergleich der Gesamt-IgE-Werte vor und nach Hyposensibilisierung nur bei den Patienten mit abgeschlossener Therapie

Wenn die Gesamt-IgE-Werte nur bei den Patienten berücksichtigt wurden, bei denen Werte vor und nach Abschluss der Therapie zur Verfügung standen, kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen. Von 73 Allergikern waren die Werte vor und nach Abschluss der Hyposensibilisierung vorhanden. Der Median bei diesen Patienten vor Hyposensibilisierung lag bei 143 kU/l. Nach der Therapie wurde bei denselben Patienten ein Wert von 71 kU/l gemessen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) der Gesamt-IgE-Konzentrationen vor und nach Therapie (s. Grafik 8).



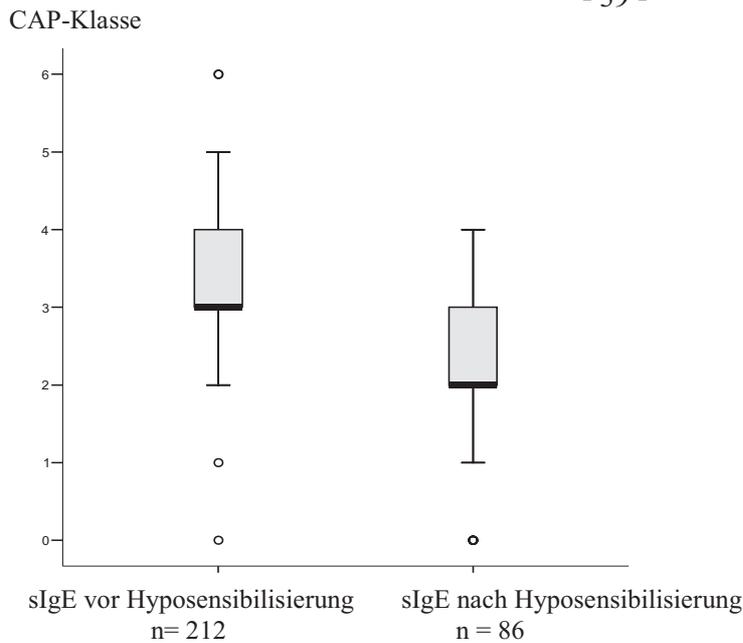
Grafik 8: Vergleich der Gesamt-IgE-Konzentrationen vor und nach Hyposensibilisierung bei den 73 Allergikern mit abgeschlossener Therapie ($p < 0,001$).

Die Abnahme des Gesamt-IgE kann nicht in allen Fällen nur mit einer Abnahme der sIgE-Konzentration erklärt werden. Da das Gesamt-IgE einen unspezifischen Parameter darstellt und eine geringere Sensitivität aufweist, spielt die Gesamt-IgE-Konzentration eine untergeordnete Rolle bei der Beurteilung des Erfolges einer Wespengiftallergie.

2.3 Spezifisches IgE

2.3.1 Vergleich aller vorhandenen sIgE-Werte vor und nach Hyposensibilisierung

Die sIgE lag bei den Patienten der Gruppe A vor der Hyposensibilisierung im Durchschnitt bei CAP-Klasse 3, nach der Therapie bei Klasse 2. Grafik 9 stellt den Vergleich zwischen den sIgE-Werten vor und nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung dar.



Grafik 9: Vergleich der sIgE-Konzentrationen in CAP-Klassen bei allen Patienten vor und nach Hyposensibilisierung.

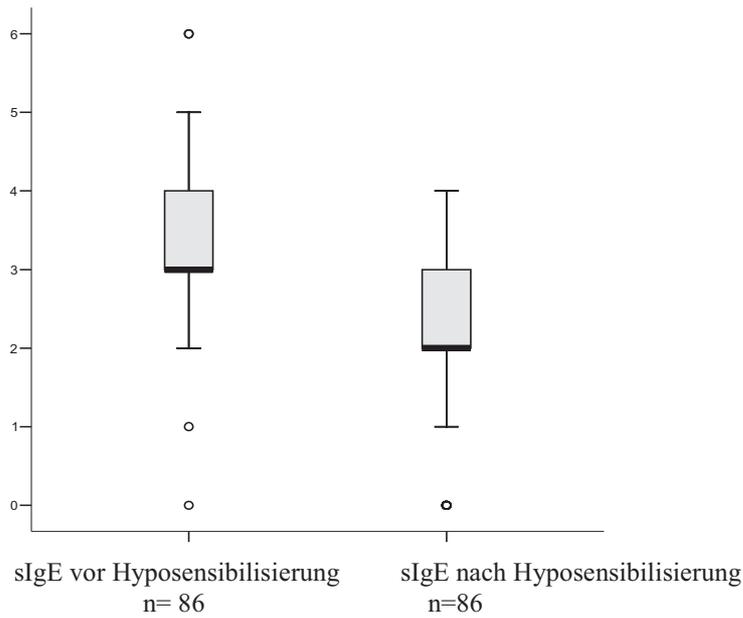
Aus Grafik 9 ist ersichtlich, dass die Mehrheit der Patienten vor Hyposensibilisierung Werte zwischen CAP-Klasse 2 und 5 hatte, wobei die CAP-Klassen 3 und 4 am häufigsten vertreten waren. Nach Abschluss der Therapie lagen die sIgE-Konzentrationen zwischen CAP-Klasse 1 und 4. Die Mehrheit der Patienten hatte CAP-Klasse 2 und 3. Eine CAP-Klasse 2 war bei 38 Patienten (48,1 %) nachweisbar. Eine CAP-Klasse 3 wiesen 23 Patienten (29,1 %) auf.

2.3.2 Vergleich der sIgE Werte vor und nach Hyposensibilisierung nur bei den Patienten mit abgeschlossener Therapie

Von 86 Patienten mit abgeschlossener Therapie standen die Werte der sIgE-Antikörperkonzentrationen vor und nach Hyposensibilisierung zur Verfügung.

Die am häufigsten vertretene CAP-Klasse vor Hyposensibilisierung war CAP-Klasse 3. Die durchschnittliche Konzentration lag bei 8,2 kU/l (Median). Nach der Therapie wies die Mehrheit der Patienten im Durchschnitt CAP-Klasse 2 auf. Es lag eine durchschnittliche Konzentration von 2,4 kU/l vor. Es ergab sich eine Differenz von 5,8 kU/l in den Medianen vor und nach der Hyposensibilisierung, die einem Übergang von Klasse 3 auf Klasse 2 entspricht (s. Grafik 10, $p < 0,001$).

CAP-Klasse



Grafik 10: Vergleich der sIgE-Konzentrationen in CAP-Klassen vor und nach Hyposensibilisierung bei den 86 Patienten mit abgeschlossener Therapie ($p < 0,001$).

Tabelle 37: Vergleich des sIgE in CAP-Klassen von 86 Patienten mit abgeschlossener Therapie der Gruppe A vor und nach der Hyposensibilisierung

CAP-Klasse vor Hyposensibilisierung	CAP-Klasse nach Hyposensibilisierung	n Patienten	Abnahme in CAP-Klassen
1	0	1	1
2	0	3	2
2	1	7	1
2	2	6	0
3	0	3	3
3	1	4	2
3	2	24	1
3	3	11	0
4	2	7	2
4	3	6	1
4	4	3	0
5	3	4	2
5	4	1	1
6	3	2	3

Ein Vergleich dieser Werte zeigte, dass die sIgE-Konzentration bei 20 Allergikern unverändert blieb, sich aber bei den übrigen Patienten reduziert hat.

Zur besseren Übersicht wird die Entwicklung der sIgE-Werte in Tabelle 38 zusammengefasst.

Tabelle 38: Abnahme der sIgE-Konzentration bei den 86 Patienten der Gruppe A nach Hyposensibilisierung in CAP-Klassen

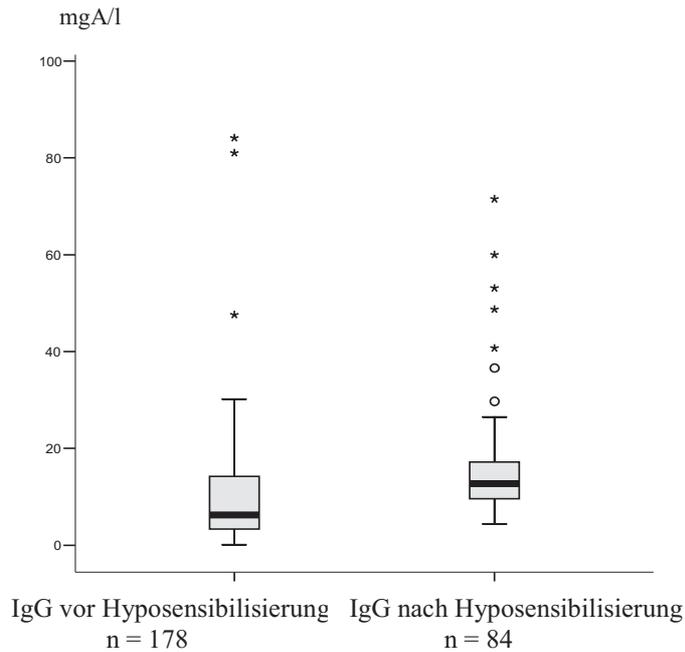
Abnahme der sIgE-Konzentration in CAP-Klassen	n Patienten
Keine	20
um 1 CAP-Klasse	39
um 2 CAP-Klassen	18
um 3 CAP-Klassen	5

Eine Verminderung der sIgE-Konzentration wurde bei 62 Patienten (75,6 %) beobachtet. Neununddreißig Allergiker (47,6 %) zeigten nach der Beendigung der Hyposensibilisierung eine Abnahme um eine CAP-Klasse. Bei 23 Patienten (28 %) war eine Verminderung von mehr als einer CAP-Klasse zu beobachten, davon war bei 18 Allergikern (22 %) eine Abnahme um zwei und bei fünf (6 %) um drei CAP-Klassen nachweisbar. Bei 20 Patienten (24,4 %) blieb die sIgE-Konzentration vor und nach der Therapie gleich.

2.4 Spezifisches IgG

2.4.1 Vergleich aller vorhandenen IgG-Werte vor und nach Hyposensibilisierung

Eine positive Entwicklung war auch bei den wespengiftspezifischen IgG-Antikörpern zu beobachten. Während vor der Hyposensibilisierung eine mittlere Konzentration von 5,6 mgA/l gemessen wurde, stieg der mittlere Wert des IgG auf 13,5 mgA/l nach der Beendigung der Therapie (s. Grafik 11).



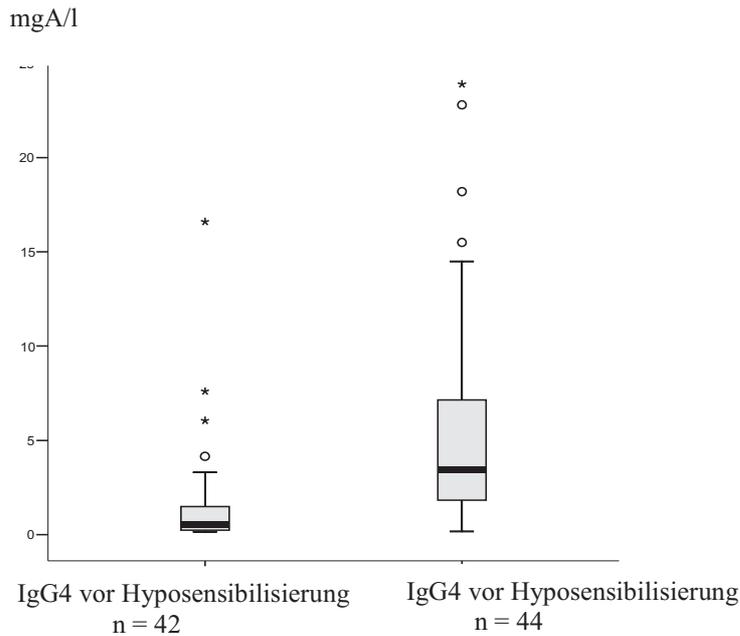
Grafik 11: Entwicklung des IgG bei den Patienten der Gruppe A in mgA/l vor und nach Hyposensibilisierung. Signifikanter Anstieg des IgG nach Hyposensibilisierung ($p=0,01$).

2.4.2 Vergleich der IgG-Werte vor und nach Hyposensibilisierung nur bei den Patienten mit abgeschlossener Therapie

Bezüglich dieser Parameter ergab sich auch ein Anstieg, wenn man nur die Patienten berücksichtigt, bei denen die Werte vor und nach Hyposensibilisierung vorhanden waren. Der vor der Therapie gemessene Median lag bei 6,3 mgA/l. Nach Hyposensibilisierung lag der Median bei 13,2 mgA/l. Bei 80,4 % der Patienten mit abgeschlossener Therapie war ein signifikanter Anstieg der IgG-Antikörperkonzentration zu vermerken ($p=0,01$).

2.5 Spezifisches IgG4

Die Subklasse IgG4 der IgG-Antikörper wurde bei den Insektengiftallergikern erst seit Ende des Jahres 2004 gemessen. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie die IgG4-Werte vor Hyposensibilisierung mit den IgG4-Werten nach Hyposensibilisierung von verschiedenen Patienten verglichen. Die Zusammensetzung der Patientengruppe, deren IgG4-Konzentrationen vor Therapie gemessen wurde, unterscheidet sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht, Anamnese und Krankheitsgeschichte von der Patientengruppe, deren IgG4 nach Hyposensibilisierung vorhanden war. Vor der Therapie ergab der Median der IgG4-Konzentration bei 42 Patienten 0,53 mgA/l.



Grafik 12: IgG4 in mgA/l vor und nach Therapie. Signifikanter Unterschied von IgG4-Konzentrationen bei den Patienten vor und nach Hyposensibilisierung ($p < 0,001$).

Vierundvierzig IgG4-Werte mit einem Median von 3,43 mgA/l nach dem Abschluss der Therapie standen zur Verfügung.

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den IgG4-Werten der Patienten vor und nach Hyposensibilisierung ($p < 0,001$).

2.6 Western-Blot-Analyse

Die Ergebnisse der Western-Blot-Analyse standen von 74 Patienten mit abgeschlossener Therapie zur Verfügung.

Tabelle 39: Ergebnisse der Western-Blot-Analyse (WB) vor und nach Hyposensibilisierung bei den Patienten mit abgeschlossener Therapie

Anzahl der Majorallergene	WB vor Therapie mit IgE – 40 Patienten	WB nach Therapie mit IgE – 74 Patienten	WB nach Therapie mit IgG4 – 74 Patienten
3	22	15	55
2	5	20	13
1	9	13	6
0	4	26	0

Aus der Western-Blot-Analyse ist zu entnehmen, dass nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung die meisten Patienten eine gute Ig4-Bildung zeigten. Die Mehrheit der Patienten (55 bzw. 74,3 %) hatte IgG4-Antikörper gegen alle im Wespengift enthaltenen Hauptallergene entwickelt und 13 (17,6 %) gegen zwei Majorallergene. Gleichzeitig ergab sich eine statistisch signifikante Abnahme der IgE-Bindung ($p < 0,027$) an diese Allergene. Es fand eine Verschiebung von IgE- zu IgG4-Reaktivität im Western Blot statt.

3. Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A mit und ohne Atopie nach der Hyposensibilisierung

3.1 Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A ohne Atopie vor und nach der Hyposensibilisierung

Die Hyposensibilisierung wurde bei 65 Allergikern ohne Atopie abgeschlossen. Die Ergebnisse aus der Nachtestung dieser Patienten wurden mit den Ergebnissen der 23 Patienten mit Atopie und mit abgeschlossener Hyposensibilisierung verglichen.

3.1.1 Hauttest

Die Ergebnisse aus der Hauttestung vor und nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung sind in Tabelle 40 zusammengefasst. Es wurden nur die 54 Patienten mit einer abgeschlossenen Therapie berücksichtigt, bei denen ein direkter Vergleich der Reaktion vor und nach Therapie möglich war.

Tabelle 40: Ergebnisse der Hauttestung (Reaktionsschwelle) der 54 Patienten ohne Atopie vor und nach der Hyposensibilisierung

Konzentration in $\mu\text{g/ml}$, die eine Reaktion auslöst	Vor Hyposensibilisierung n Patienten	Nach Hyposensibilisierung n Patienten
0,0001	3	0
0,001	18	0
0,01	32	15
0,1	1	22
1	0	17

Keiner der Patienten reagierte nach der Hyposensibilisierung auf die sehr niedrigen Verdünnungsstufen von 0,0001 und 0,001 $\mu\text{g/ml}$ des Wespengiftes. Eine Reaktion bei 1 $\mu\text{g/ml}$, bzw.

0,1 µg/ml zeigten 72,2 % der Nichtatopiker. 26,3 % der Patienten hatten immer noch eine positive Hautreaktion bei einer Konzentration des Wespengiftes von 0,01 µg/ml.

Tabelle 41: Laborwerte der 65 Patienten ohne Atopie nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Werte vorhanden waren, sind für jeden einzelnen Parameter eingetragen

Parameter	Gesamt-IgE in kU/l	sIgE in CAP-Klasse	IgG in mgA/l	IgG4 in mgA71/l
Median	71,2	2	13	3,43
n Patienten	65	65	60	30

3.1.2 Gesamt-IgE

Die durchschnittliche Gesamt-IgE-Konzentration lag nach der Hyposensibilisierung bei 71,2 kU/l und war damit niedriger als vor dem Anfang der Therapie, wo ein Wert von 125 kU/l gemessen wurde (Median). Die minimalen und maximalen Werte lagen bei 4,87 bzw. 1712 kU/l. Eine normale Gesamt-IgE-Konzentration wurde bei 42 Patienten (65,6 %) gemessen. Bei 22 Patienten (34,3 %) war der Wert erhöht.

Betrachtet man die 51 Patienten, bei denen ein direkter Vergleich vor und nach Therapie möglich war, so war eine Abnahme in der Gesamt-IgE-Konzentration in 47 Fällen (92,2 %) zu vermerken. Bei den übrigen vier Patienten (7,8 %) wurde ein leichter Anstieg beobachtet.

3.1.3 Spezifisches IgE

Zu einem direkten Vergleich der sIgE-Konzentrationen vor und nach Therapie standen die Werte von 62 Patienten zu Verfügung.

Tabelle 42: Verminderung des sIgE in CAP-Klassen bei den Patienten ohne Atopie nach Hyposensibilisierung

Verminderung des sIgE in CAP-Klassen	n Patienten
Keine	11
um 1 CAP-Klasse	31
um 2 CAP-Klassen	15
um 3 CAP-Klassen	5

Eine Abnahme in der sIgE-Konzentration war bei 51 (82,2 %) der Nichtatopiker zu beobachten.

Bei 31 Patienten (50 %) lag das sIgE nach Hyposensibilisierung um eine CAP- Klasse niedriger. Bei 15 Patienten (24,2 %) zeigte sich eine Abnahme um zwei und bei fünf (8 %) um drei CAP-Klassen. Bei elf Patienten (17 %) blieb das sIgE unverändert.

3.1.4 Spezifisches IgG

Der Mittelwert der Konzentrationen der IgG-Antikörper nach Hyposensibilisierung zeigte eine Erhöhung auf 13 mgA/l. Der vor der Therapie gemessene Wert lag bei 5,5 mgA/l. Die Differenz von 7,5 mgA/l ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

3.1.5 Spezifisches IgG4

Eine statistisch signifikante Differenz ergab sich zwischen den Medianen der IgG4-Konzentrationen vor und nach Therapie. Vor Hyposensibilisierung wurde eine mittlere Konzentration von 0,33 mgA/l gemessen. Nach der Therapie lag der Median bei 3,43 mgA/l.

3.1.6 Western-Blot-Analyse

Nach dem Abschluss der Therapie sind die Ergebnisse aus der Western-Blot-Analyse von 55 Patienten vorhanden.

Tabelle 43: Ergebnisse der Western-Blot-Analyse (WB) nach Hyposensibilisierung bei 55 Patienten ohne Atopie und mit abgeschlossener Therapie: IgE- und IgG4-Reaktivität

n Majorallergene	WB nach Therapie: IgE-Bindung	WB nach Therapie: IgG4-Bindung
3	10	46
2	11	6
1	12	3
0	22	0

3.2 Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A mit Atopie vor und nach der Hyposensibilisierung

3.2.1 Hauttest

Die Ergebnisse aus der Hauttestung vor und nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung sind in Tabelle 44 zusammengefasst. Es wurden nur die 19 Atopiker mit einer abgeschlossenen Therapie

berücksichtigt, da nur bei diesen die Auswirkung der Hyposensibilisierung auf die Hauttestschwelle zu beurteilen ist.

Tabelle 44: Ergebnisse der Hauttestung der 19 Patienten mit Atopie vor und nach der Hyposensibilisierung

Konzentration in $\mu\text{g/ml}$, die eine Reaktion auslöst	Vor Hyposensibilisierung n Patienten	Nach Hyposensibilisierung n Patienten
0,0001	0	0
0,001	9	0
0,01	10	2
0,1	0	16
1	0	1

Eine Hauttestschwelle im physiologischen Bereich (mit einer Konzentration von 0,1 oder 1 $\mu\text{g/ml}$ Wespengift) zeigten 17 (89,5 %) der Atopiker.

Bei den niedrigeren Konzentrationsstufen von 0,001 und 0,0001 $\mu\text{g/ml}$ reagierte keiner der Patienten mehr.

Tabelle 45: Laborwerte der Patienten mit Atopie nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Werte vorhanden waren, sind für jeden einzelnen Parameter eingetragen.

Parameter	Gesamt-IgE in kU/l	sIgE in CAP-Klasse	IgG in mgA/l	IgG4 in mgA/l
Median	87,6	2	14	4,58
n Patienten	21	23	21	12

3.2.2 Gesamt-IgE

Der Median der Gesamt-IgE-Konzentration bei den Atopikern lag nach Hyposensibilisierung bei 87,6 kU/l und war damit signifikant niedriger als der Ausgangswert von 172 kU/l. Die minimale gemessene Konzentration betrug 14,7 kU/l, die maximale 943 kU/l.

Eine Abnahme des Gesamt-IgE war bei 15 (83,3 %) von 21 Patienten zu beobachten, ein leichter Anstieg bei drei (16,7 %).

3.2.3 Spezifisches IgE

Ein direkter Vergleich vor und nach Hyposensibilisierung bei denselben Patienten konnte bei 19 Patienten durchgeführt werden.

Tabelle 46: Abnahme der sIgE-Konzentration in CAP-Klassen bei den 19 Patienten mit Atopie der Gruppe A nach Hyposensibilisierung

Abnahme der sIgE-Konzentration in CAP-Klassen	n Patienten
Keine	8
um 1 CAP-Klasse	8
um 2 CAP-Klassen	3

Von den 19 Patienten, bei denen sIgE-Werte vor und nach Therapie vorlagen, blieb die CAP-Klasse bei acht Patienten (42 %) unverändert. Bei insgesamt elf Atopikern (58 %) war eine Verminderung zu beobachten, bei acht (42 %) um eine und bei drei (15,8 %) um zwei CAP-Klassen.

Die Mehrheit der Patienten hatte eine CAP-Klasse 2 der sIgE-Konzentration nach der Therapie.

3.2.4 Spezifisches IgG

Bei den IgG-Konzentrationen ergab sich eine signifikante Erhöhung der Antikörperkonzentrationen im Serum. Die vor Therapie gemessenen Konzentrationen zeigten einen Median von 6,13 mgA/l. Der nach Hyposensibilisierung gemessene Median betrug 14 mgA/l.

3.2.5 Spezifisches IgG4

Vor Therapie betrug der Median der IgG4-Antikörperkonzentrationen 0,74 mgA/l. Nach der Therapie ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 4,58 mgA/l.

3.2.6 Western-Blot-Analyse

Nach dem Abschluss der Therapie waren die Ergebnisse aus der Western-Blot-Analyse von 19 Atopikern vorhanden.

Tabelle 47: Ergebnisse der Western-Blot-Analyse (WB) vor und nach Hyposensibilisierung bei den Patienten mit Atopie und mit abgeschlossener Therapie

n Majorallergene	WB vor Therapie: IgE-Bindung	WB nach Therapie: IgE-Bindung	WB nach Therapie: IgG4-Bindung
3	9	4	11
2	12	8	6
1	28	2	2
0	5	5	0

Bei elf Atopikern (57,9 %) zeigte sich eine IgG4-Reaktivität gegen alle in Wespengift enthaltenen Hauptallergene.

3.3 Vergleich der Ergebnisse aus den klinischen Untersuchungen und den Laboruntersuchungen der Patienten der Gruppe A mit und ohne Atopie nach der Hyposensibilisierung

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Untersuchungen der Allergiker mit und ohne Atopie sollte ermitteln, ob das Vorliegen einer Atopie eine Rolle für die Effektivität der Hyposensibilisierungstherapie spielen könnte.

3.3.1 Hauttest

Bei allen Patienten mit Atopie war ein Anstieg in der Konzentrationsstufe, bei der sie positiv reagierten, zu beobachten.

Bei acht Patienten ohne Atopie (14 %) blieb die Konzentrationsstufe, die eine allergische Reaktion auslöst, unverändert.

Tabelle 48: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Hauttestung nach Hyposensibilisierung bei den 54 Patienten ohne Atopie und den 19 Patienten mit Atopie innerhalb der Gruppe A

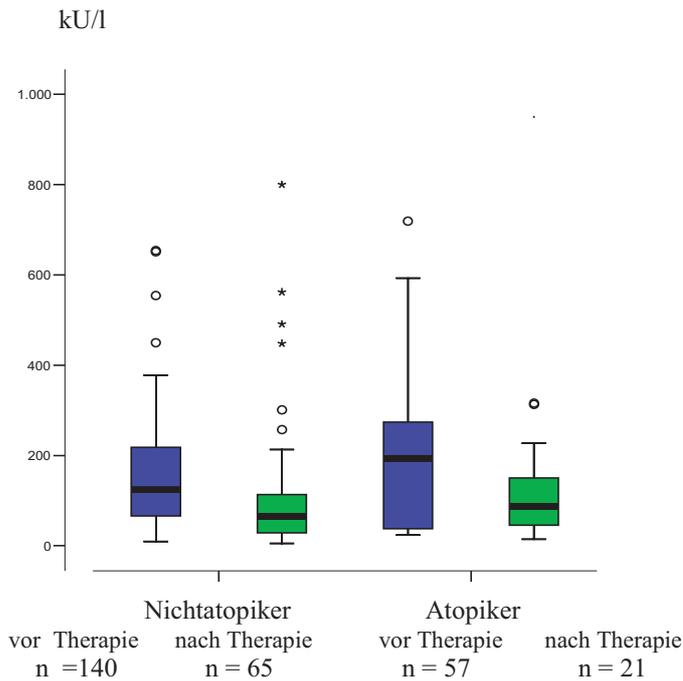
Konzentrationen in µg/ml	1	0,1	0,01
Nichtatopiker	17 (31,5 %)	22 (40,7 %)	15 (26,3 %)
Atopiker	1 (5,3 %)	16 (84,2 %)	2 (10,5 %)

Nach dem Abschluss der Therapie zeigten 17 von 19 Patienten mit Atopie (89,5 %) eine physiologische Testschwelle bei der Hauttestung. Bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml reagierten 16 Patienten; ein Patient (5,2 %) reagierte bei einer Konzentration von 1 µg/ml. Zwei Atopiker (10,5 %) reagierten immer noch positiv bei einer Konzentration von 0,01 mg/ml.

Bei den Patienten ohne Atopie zeigten 72,2 % eine physiologische Testschwelle, wobei der Test bei 31,5 % vollständig negativ ausgefallen war (keine Reaktion bei einer Konzentration von 1 µg/ml).

Ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen zeigte, dass nach Therapie eine physiologische Testschwelle bei den Patienten mit Atopie öfter zu beobachten war als bei den Nichtatopikern (89,5 % gegenüber 72,2 %). Andererseits zeigte sich bei den Patienten ohne Atopie nach Therapie öfter eine komplett negative Reaktion (31,5 % gegenüber 5,2 % bei den Atopikern).

3.3.2 Gesamt-IgE



Grafik 13: Vergleich der Gesamt-IgE-Werte in kU/l vor und nach Hyposensibilisierung bei den Patienten mit und ohne Atopie.

Der Anfangswert des Gesamt-IgE war bei den Patienten mit Atopie etwas höher als bei den Nichtatopikern. Nach der Therapie hat sich die Differenz zwischen den Gesamt-IgE-Werten der beiden Gruppen erheblich verringert. Der Median für die Gesamt-IgE-Konzentration der Nichtatopiker lag bei 71,2 kU/l und bei den Atopikern bei 87,6 kU/l.

Das Gesamt-IgE war bei 53,6 % der Nichtatopiker und bei 54,4 % der Atopiker vor Hyposensibilisierung erhöht. Nach der Therapie hatten 65,6 % (42 Patienten) der ersten Gruppe und 65 % (13 Patienten) der zweiten ein normales Gesamt-IgE-Niveau erreicht.

Eine Abnahme in der Gesamt-IgE-Konzentration war bei beiden Gruppen zu beobachten (92,2 % bei den Patienten ohne und 83,3 % bei Patienten mit Atopie). Bei 22 Patienten (34,3 %) ohne Atopie und sieben Patienten (35 %) mit Atopie war der Wert erhöht.

3.3.3 Spezifisches IgE

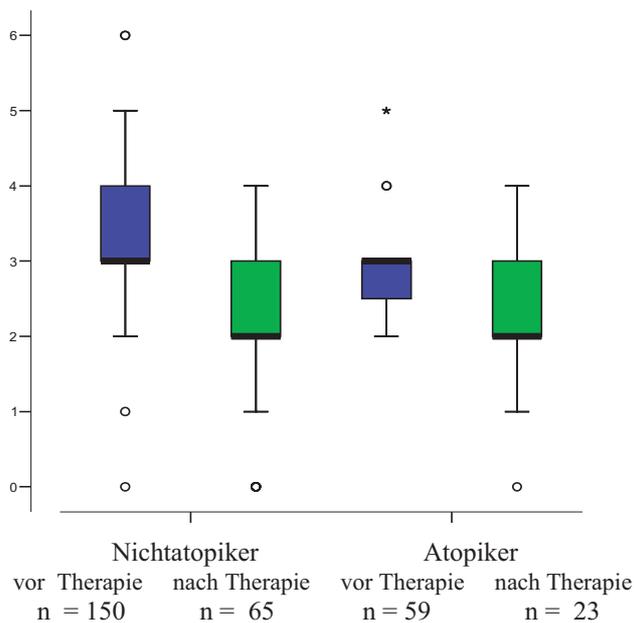
Das sIgE zeigte sowohl bei den Atopikern als auch bei den Nichtatopikern eine Abnahme um durchschnittlich eine CAP-Klasse und lag nach Hyposensibilisierung bei CAP-Klasse 2.

Tabelle 49: Vergleich der nach Therapie gemessenen sIgE-Konzentrationen in CAP-Klassen bei den 63 Patienten ohne Atopie und 22 Patienten mit Atopie

sIgE in CAP-Klasse	Patienten mit Atopie	Patienten ohne Atopie
0	1 (4,5 %)	7 (11,1 %)
1	2 (9 %)	8 (12,7 %)
2	10 (45,6 %)	29 (46 %)
3	8 (36,4 %)	16 (25,4 %)
4	1 (4,5 %)	3 (4,8 %)

Bei beiden Untergruppen nach Hyposensibilisierung war die CAP-Klasse 2 mit etwa 46 % am häufigsten vertreten. Eine niedrige Konzentration des sIgE, die den CAP-Klassen 0 und 1 entspricht, hatten 23,8 % der Nichtatopiker und 13,5 % der Atopiker. Bei beiden Gruppen waren nach Therapie CAP-Klassen 5 und 6 nicht mehr vertreten, und CAP-Klasse 4 gab es nur noch bei wenigen Patienten (4,5 % bei den Atopikern und 4,8 % bei den Nichtatopikern).

CAP-Klasse



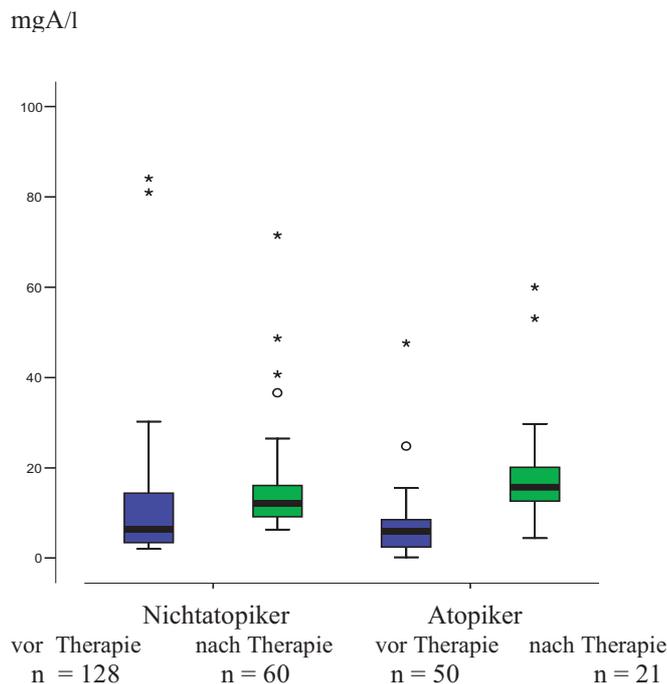
Grafik 14: Vergleich des spezifischen IgE in CAP-Klassen vor und nach Hyposensibilisierung bei Atopikern und Nichtatopikern.

Bei beiden Untergruppen war eine Verminderung der spezifischen IgE-Konzentration zu beobachten. Bei den Patienten mit Atopie war eine Abnahme bei 58 % der Patienten zu beobachten. Bei 42 % von ihnen war keine Veränderung in den CAP-Klassen aufgetreten. Die Ergebnisse der Nichtatopiker

zeigten, dass bei nur 17 % von ihnen die sIgE-Werte unverändert blieben. Bei den übrigen 83 % hat sich eine Abnahme in der sIgE-Konzentration ergeben.

3.3.4 Spezifisches IgG

Die beiden Untergruppen zeigen einen Anstieg der IgG-Antikörper und erreichten im Durchschnitt etwa die gleiche Konzentration (14 mgA/l bei den Atopikern und 13 mgA/l bei den Patienten ohne Atopie) nach Therapie.

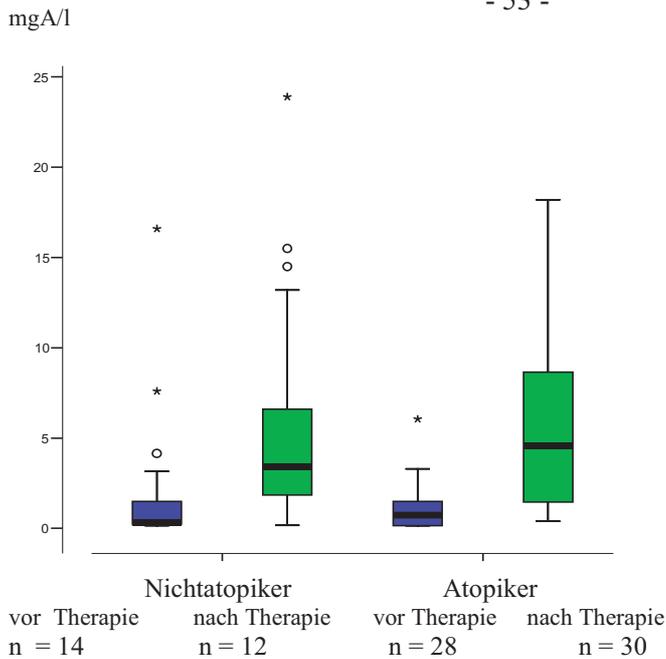


Grafik 15: Vergleich der IgG-Konzentrationen vor und nach Hyposensibilisierung bei Atopikern und Nichtatopikern.

3.3.5 Spezifisches IgG4

Sowohl bei den Atopikern als auch bei den Nichtatopikern der Gruppe A waren die IgG4-Konzentrationen bei den Patienten nach Hyposensibilisierung signifikant höher als die Konzentrationen, welche bei den Patienten der Therapie gemessen wurden.

Es ist allerdings wichtig, nochmals zu erwähnen, dass beim IgG4-Wert ein Vergleich zwischen den Anfangs- und Endwerten zweier verschiedener Patientengruppen vor und nach Therapie stattfand. Die zu vergleichenden Durchschnittswerte (Mediane) wurden bei sehr kleinen Gruppen ermittelt (zwölf Patienten mit Atopie nach, 14 vor Therapie und 30 Patienten ohne Atopie nach, 28 vor Therapie).



Grafik 16: Vergleich der IgG4-Konzentrationen in mgA/l vor und nach Hyposensibilisierung bei Atopikern (14 vor und 12 nach Therapie) und Nichtatopikern (28 vor und 30 nach Therapie).

Wie aus Grafik 16 erkennbar ist, lag die IgG4-Konzentration vor der Therapie bei den Patienten mit Atopie etwas höher als bei den Nichtatopikern. Ein ähnlicher Unterschied bestand auch nach der Therapie: Der IgG4-Median betrug bei den Atopikern 4,58 mgA/l und war daher höher als der Median der Nichtatopiker, der bei 3,43 mgA/l lag.

Dieses Ergebnis ist mit Vorsicht zu bewerten, da es durch den Vergleich der IgG4-Werte vor und nach Hyposensibilisierung zweier verschiedener Patientengruppen entstanden ist.

3.3.6 Western-Blot-Analyse

Die Ergebnisse aus der Western-Blot-Analyse standen von 19 Patienten mit und von 55 ohne Atopie zur Verfügung. Die Abdeckung der einzelnen Allergenbanden durch IgE- und IgG4-Antikörper bei den beiden Patientengruppen im Vergleich ist in den Tabellen 50 und 51 dargestellt.

Tabelle 50: Western Blot nach Hyposensibilisierung: IgE-Reaktivität bei den 55 Patienten der Gruppe A ohne Atopie und 19 mit Atopie

n Majorallergene mit IgE-Bindung	0	1	2	3
n Atopiker	22 (40 %)	12 (21,8 %)	11 (20 %)	10 (18,2 %)
n Nichtatopiker	5 (26,3 %)	2 (10,5 %)	8 (42,1 %)	4 (21,1 %)

Tabelle 51: Western Blot nach Hyposensibilisierung: IgG4-Reaktivität bei den 55 Patienten der Gruppe A ohne Atopie und 19 mit Atopie

n Majorallergene mit IgG4-Bindung	0	1	2	3
n Atopiker	0	3 (5,5 %)	6 (10,9 %)	46 (83,6 %)
n Nichtatopiker	0	2 (0,5 %)	6 (31,6 %)	11 (57,9 %)

Bei dieser Untersuchung zeigten 89,5 % der Allergiker mit und 94,5 % derjenigen ohne Atopie eine gute bis sehr gute IgG4-Reaktivität in der Western-Blot-Analyse. Bei 57,9 % der Patienten mit Atopie und 83,6 % der Patienten ohne Atopie war eine IgG4-Antikörperbildung gegen alle drei Hauptallergene des Wespengifts zu beobachten.

Ein direkter Vergleich der Antikörperreaktivität vor und nach Hyposensibilisierung war bei acht Atopikern und 24 Nichtatopikern möglich.

Eine Abdeckung der Allergenbanden, die zuvor IgE-positiv waren, durch IgG4-Reaktivität war nach Therapie bei allen acht Atopikern (100 %) und bei 21 Nichtatopikern (87,5 %) nachweisbar. Bei den übrigen drei Patienten ohne Atopie waren durch IgG4 nur zwei von den drei Banden abgedeckt.

4. Patienten der Gruppe A mit einem erneuten Stichereignis nach Hyposensibilisierung

Um die Effektivität der Hyposensibilisierung beurteilen zu können, wurde eine Befragung unter den Patienten mit abgeschlossener Therapie (Gruppe A) durchgeführt. Alle Patienten mit abgeschlossener Behandlung konnten befragt werden. 24 von ihnen berichteten über insgesamt 33 erneut aufgetretene Stichereignisse. Sieben Patienten wurden zweimal und ein Patient wurde dreimal gestochen.

Tabelle 52: Zusammenfassung der 24 Patienten mit erneutem Wespstich nach Abschluss der Hyposensibilisierung

Patientenanzahl	24
Altersgrenzen	4- 65
Mittleres Alter	37,9
< 16 Jahre	4
> 16 Jahre	20
Männer	13 (54,2 %)
Frauen	11 (45,8 %)

Elf von den erneut gestochenen Patienten waren Frauen, 13 (54,2 %) Männer. Vier von diesen 24 Patienten waren Kinder unter 16 Jahren und 20 waren Erwachsene. Das durchschnittliche Alter der

Patienten betrug 37,9 Jahre. Fünf Patienten hatten systemische Erkrankungen angegeben, vier befanden sich unter Dauermedikation. Sieben der erneut gestochenen Patienten waren Atopiker. Zum Zeitpunkt des erneuten Stiches hatten alle Patienten eine dreijährige Therapie hinter sich.

Tabelle 53: Reaktion der Patienten auf einem erneuten Stich nach Hyposensibilisierung

Reaktion	n Patienten
Grad 0	19
Grad II	1
Grad III	3
Grad IV	1

Bei drei Patienten kam es nach drei Jahren Hyposensibilisierung erneut zu einer systemischen Reaktion Grad III und ihre Therapie wurde deshalb verlängert.

Bei einem erneuten Stichereignis nach der Verlängerung hatte einer dieser Patienten keine anaphylaktische Symptomatik mehr nach drei gleichzeitigen Wespenstichen. Eine Patientin ist nach dem Abschluss der Verlängerung nicht mehr gestochen worden; der dritte Patient befindet sich immer noch in der Therapie.

Tabelle 54: Aufgetretene Reaktionen und deren Korrelation zum Zeitpunkt des Stichereignisses

Stich – Jahre nach Hyposensibilisierung	Reaktion Grad 0 n Patienten	Reaktion Grad II n Patienten	Reaktion Grad III n Patienten	Reaktion Grad IV n Patienten
0	5		1	1
1	4			
2	1		1	
3	4	1	1	
4	2			
5	1			
8	1			
12	1			

Wie aus Tabelle 54 zu sehen ist, traten bei sieben Patienten die Stiche gleich nach der dreijährigen Hyposensibilisierung auf; davon zeigten fünf Patienten keine bedeutende Reaktion, ein Patient eine Reaktion Grad III und ein Patient eine Reaktion Grad IV.

Bei zwei Patienten mit Reaktion Grad III wurde eine Stichprovokation mit Wespengift durchgeführt, bei der sich nur eine leichte lokale Reaktion zeigte.

Eine Stichprovokation wurde ebenfalls bei dem Patienten mit einer Reaktion Grad II durchgeführt, wobei diese symptomlos verlief.

Bei dem Patienten mit Reaktion Grad IV und einer Patientin mit Reaktion Grad III wurde die Hyposensibilisierung verlängert.

Neunzehn Allergiker (79,2 %) zeigten nach Therapie bei einem erneuten Stich keine oder nur eine leichte lokale Reaktion. Bei drei Patienten wurde die aufgetretene systemische Reaktion Grad III und II nicht durch die nachfolgende Stichprovokation reproduziert. Es zeigte sich keine pathologische Reaktion. Insgesamt ist damit ein erfolgreicher Verlauf der Therapie bei 22 Allergikern (91,7 %) zu vermerken.

Die Patientin, die eine Grad-III-Reaktion aufwies und bei der die Therapie auf weitere drei Jahre verlängert wurde, hatte ursprünglich einen anaphylaktischen Schock (Grad IV). Somit ist auch bei ihr die Reaktion milder ausgefallen als vor Hyposensibilisierung, obwohl der Therapieerfolg noch nicht zufriedenstellend war. Nach dem Abschluss der dreijährigen Verlängerung der Therapie sind bei ihr keine erneuten Stichereignisse vorgekommen.

Betrachtet man die Entwicklung der Laborergebnisse bei den erneut gestochenen Patienten, so kam es zu folgenden Ergebnissen:

Der Median der Gesamt-IgE-Konzentrationen lag bei 167 kU/l vor der Therapie und bei 50,70 kU/l nach Hyposensibilisierung.

Eine Abnahme der Gesamt-IgE-Konzentration war bei 15 Patienten (83,3 %) zu beobachten; bei drei Patienten zeigte sich ein leichter Anstieg.

Die sIgE-Konzentration, die vor Hyposensibilisierung zwischen CAP-Klasse 4 und 3 lag, lag nach Therapie zwischen CAP-Klasse 2 und 3. Eine Abnahme des sIgE fand bei 76,2 % der Patienten statt. Keine Veränderung zeigten fünf Patienten (23,8 %).

Die IgG-Konzentrationen zeigten einen Anstieg von 6,24 mgA/l vor Therapie auf 13,90 mgA/l nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung.

Die IgG4-Konzentration betrug 4 mgA/l nach Therapie. Die Konzentrationen dieser Antikörper waren bei diesen Patienten vor der Therapie nicht gemessen worden.

Bei 85,7 % der Patienten war eine Abdeckung von allen drei Hauptallergenbanden durch IgG4-Reaktivität in der Western-Blot-Analyse nachweisbar.

Bei der Hauttestung zeigte sich bei 81,8 % dieser Patienten eine physiologische Reaktion bei Konzentrationen von 1 bzw. 0,1 µg/ml des Wespengiftes.

4.1 Vergleich der Daten der Patienten ohne Reaktion nach erneutem Stich vor und nach Hyposensibilisierung

Im folgenden Kapitel werden nur die vor und nach Therapie erhobenen Daten der 19 Patienten ohne oder mit nur noch leichter lokaler Reaktion nach erneutem Stich verglichen. Bei diesen Patienten kann

von einer erfolgreichen Therapie ausgegangen werden. Die Daten der drei Patienten, die nach Feldstichen eine Reaktion gezeigt hatten, die sich jedoch nach einer Stichprovokation nicht bestätigte, wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 55: Zusammenfassung der 19 Patienten ohne Reaktion nach erneutem Wespenstich nach Abschluss der Hyposensibilisierung

Patientenanzahl	19
Altersgrenzen	4- 65
Mittleres Alter	34,4
< 16 Jahre	4
> 16 Jahre	15
Männer	10
Frauen	11

Männer und Frauen waren etwa gleich stark vertreten. Das Durchschnittsalter betrug 34,4 Jahre. Vier Patienten waren unter 16 Jahren, 15 waren Erwachsene. Fünf Patienten hatten systemische Erkrankungen angegeben, vier befanden sich unter Dauermedikation. Sechs der Patienten waren Atopiker.

4.1.1 Hauttest

Tabelle 56: Vergleich der Hauttestergebnisse (Reaktionsschwelle) vor und nach Hyposensibilisierung bei den 19 Patienten mit erfolgreicher Therapie

Konzentration in $\mu\text{g/ml}$, die eine Reaktion auslöst	Vor Hyposensibilisierung n Patienten	Nach Hyposensibilisierung n Patienten
0,0001	1	0
0,001	9	0
0,01	8	3
0,1	1	11
1	0	5

Ein Vergleich der Konzentrationen, die eine positive Reaktion bei der Hauttestung ausgelöst hatten, zeigte, dass sich die Testschwelle nach Therapie insgesamt erhöht hat. 84,2 % dieser Patienten zeigten nach Hyposensibilisierung eine physiologische Testschwelle. Drei Patienten reagierten immer noch bei einer Konzentration von 0,01 $\mu\text{g/ml}$ des Wespengiftes.

Tabelle 57: Vergleich der Zunahme der Reaktionsschwelle bei der Intrakutantestung vor und nach Hyposensibilisierung bei den 19 Patienten mit erfolgreicher Hyposensibilisierung

Konzentration, die vor Hyposensibilisierung eine Reaktion ausgelöst hatte	Konzentration, die nach Hyposensibilisierung eine Reaktion ausgelöst hatte	n Patienten	Zunahme um Konzentrationsstufen
0,0001	0,01	1	2
0,001	0,01	3	1
0,001	0,1	5	2
0,001	1	1	3
0,01	0,01	1	0
0,01	0,1	5	1
0,01	1	2	2
0,1	1	1	1

Bei einem direkten Vergleich der Entwicklung dieses Parameters vor und nach Therapie ergab sich eine Zunahme der Reaktionsschwelle bei 18 Patienten (94,7 %). Bei neun Patienten hat die Hautsensibilität um eine Konzentrationsstufe, bei acht Patienten um zwei und bei einem Patient um drei Konzentrationsstufen zugenommen. Nur ein Patient zeigte keine Veränderung der Reaktionsschwelle.

4.1.2 Gesamt-IgE

Bei fünf Patienten lag der Gesamt-IgE-Wert vor Hyposensibilisierung im Normbereich, bei den übrigen 14 war er erhöht. Nach Therapie war die Gesamt-IgE-Konzentration bei elf Patienten normal und bei acht erhöht. Eine Abnahme in der Gesamt-IgE-Konzentration war bei 13 Allergikern (68,4 %) zu beobachten, bei drei Patienten (15,8 %) lag ein leichter Anstieg vor. Bei den übrigen drei Patienten waren nur die Gesamt-IgE-Werte nach Hyposensibilisierung vorhanden. Ein Vergleich mit der Konzentration dieser Antikörper vor Therapie war nicht möglich.

4.1.3 Spezifisches IgE

Das sIgE lag vor Therapie zwischen CAP-Klasse 3 und 4, danach zwischen CAP-Klasse 2 und 3. Neun Patienten wiesen vor Therapie eine CAP-Klasse 3 auf. Vier Patienten hatten eine CAP-Klasse vier und zwei eine CAP-Klasse fünf. Ein Patient wies eine CAP-Klasse 6 vor der Therapie auf.

Nach der Therapie hatten neun Patienten eine Konzentration des sIgE, die einer CAP-Klasse 2 entsprach. Sieben Patienten wiesen eine CAP-Klasse 3 auf. Die CAP-Klassen 4, 1 und 0 waren bei jeweils einem Patienten vertreten. CAP-Klassen 5 und 6 waren nicht mehr zu beobachten.

Tabelle 58: Vergleich des sIgE in CAP-Klassen vor und nach Hyposensibilisierung bei den 19 Patienten mit erfolgreicher Therapie

CAP-Klasse vor Hyposensibilisierung	CAP-Klasse nach Hyposensibilisierung	n Patienten	Abnahme um CAP-Klassen
2	0	1	2
2	1	1	1
2	2	1	0
3	2	7	1
3	3	2	0
4	2	1	2
4	3	2	1
4	4	1	0
5	3	2	2
6	3	1	3

Tabelle 59: Abnahme des sIgE um CAP-Klassen nach Hyposensibilisierung

Abnahme der sIgE um CAP-Klassen	n Patienten
Keine	4
um 1 CAP-Klasse	10
um 2 CAP-Klassen	4
um 3 CAP-Klassen	1

Eine Verminderung der sIgE-Konzentration war bei 78,9 % der Patienten aufgetreten. Bei zehn Patienten (52,6 %) war die Konzentration um eine CAP-Klasse verringert. Vier Patienten (21,1 %) hatten eine Abnahme um zwei und ein Patient um drei CAP-Klassen erreicht. Vier Patienten (21,1 %) zeigten keine Veränderung.

4.1.4 Spezifisches IgG

Die IgG-Konzentration lag vor der Hyposensibilisierung bei 6,24 mgA/ml; nach Therapie ergab sich eine durchschnittliche Konzentration von 13,90 mgA/ml. Im Einzelnen waren die IgG-Konzentrationen bei neun Patienten gestiegen, bei drei leicht gefallen, und bei sieben war ein Vergleich nicht möglich, da die gemessenen Werte vor Therapie nicht vorhanden waren.

4.1.5 Spezifisches IgG4

Von den IgG4-Konzentrationen waren nur die Messungen nach der Hyposensibilisierung vorhanden, sodass ein Vergleich der Entwicklung dieser Werte bei den gleichen Patienten nicht möglich war. Der Median von 3,41 mgA/l der 19 Patienten mit erfolgreicher Therapie lag nah an dem Median aller Allergiker nach Hyposensibilisierung (3,43 mgA/l). Eine Besonderheit ist, dass bei sieben Patienten die IgG4-Konzentration einige Jahre nach Beendigung der Therapie gemessen wurde. Bei ihnen ergab sich ein Median von 2,85 mgA/l.

Es handelte sich insgesamt allerdings um relativ kleine Gruppen.

4.1.6 Western-Blot-Analyse

In der Western-Blot-Analyse zeigte sich eine sehr gute IgG4-Antikörperbildung. Bei 15 Patienten (78,9 %) war eine IgG4-Reaktivität gegen alle drei Hauptallergene nachweisbar. Das bedeutet, dass bei 78,9 % der Patienten eine Abdeckung der zuvor durch IgE-Reaktivität belegten Banden durch IgG4 stattgefunden hat.

Tabelle 60: Ergebnisse der Western-Blot-Analyse vor und nach Hyposensibilisierung bei den Patienten ohne Reaktion nach erneutem Stich.

Anzahl der gebundenen Majorallergene	Western Blot vor Therapie: IgE-Bindung	Western Blot nach Therapie: IgE-Bindung	Western Blot nach Therapie: IgG4-Bindung
3	6	5	15
2	4	5	2
1	5	4	1
0	2	5	0

4.1.7 Vergleich der Reaktionen vor und nach Hyposensibilisierung

Ein Vergleich der Reaktionen dieser Patienten vor der Therapie mit den nach einem erneuten Stich nach Abschluss der Hyposensibilisierung aufgetretenen Reaktionen ergab, dass 14 Patienten auf die Stiche nach Therapie nicht mehr allergisch reagiert hatten und weitere fünf Patienten eine nur noch lokale Reaktion (Grad I) aufwiesen.

Tabelle 61: Vergleich der Reaktionen vor und nach Hyposensibilisierung. Die Reaktion wurde nach der Schweregradskala in Tabelle 1 bewertet.

Reaktion vor Hyposensibilisierung	Reaktion nach Hyposensibilisierung	n Patienten
1	0	1
2	1	3
2	0	4
3	0	5
3	1	1
4	0	4
4	1	1

4.2 Krankengeschichte des Patienten mit einer Grad-IV-Reaktion nach Hyposensibilisierung

Nur ein Patient berichtete wiederholt über eine Grad-IV-Reaktion während und nach der Hyposensibilisierung. Im folgenden Kapitel werden Therapieverlauf und Entwicklung der Laborwerte bei diesem Einzelfall betrachtet.

Nach einem Insektenstich im September 2000 an der linken Schulter kam es nach ca. 20-30 min. zu Blutdruckabfall, Krampfanfällen und Bewusstlosigkeit. Eine notärztliche Versorgung wurde benötigt. Ähnliche Symptome waren bereits vor vier Jahren nach einem Insektenstich aufgetreten. Der stationäre Aufenthalt in der neurologischen Abteilung blieb ohne Ergebnis. Die ambulant durchgeführten kardiologischen Untersuchungen waren unauffällig.

Der Patient wurde im September 2000 stationär in die Hautklinik des UK-SH zur Abklärung einer Insektengiftunverträglichkeit aufgenommen. Bei den Laboruntersuchungen zeigten sich die folgenden Ergebnisse: Hauttest positiv bei einer Konzentration von 0,001 µg/ml; Gesamt-IgE 143 kU/l; sIgE CAP-Klasse 4 für Wespe und Biene, CAP-Klasse 3 für Pferdefliege, CAP-Klasse 2 für Stechmücke; IgG 5,67 mgA/l; unauffällige Tryptase-Werte.

Somit bestand eine Indikation zur Einleitung einer Hyposensibilisierungstherapie gegen Wespengift. Die Einleitung der Therapie wurde von dem Patienten bis auf eine mäßige lokale Reaktion im Injektionsbereich der Oberarme bis 1000 µg/ml gut vertragen.

Nach erneutem Stich durch ein unbekanntes Insekt kam es im September 2002 erneut zu einer Reaktion mit Schweißausbruch und Kollaps. Eine Dyspnoe bestand nicht. Bei den stationär durchgeführten Untersuchungen zeigten sich folgenden spezifischen IgE-Konzentrationen: für Wespe - CAP-Klasse 3, für Biene, Hornisse und Hummel - CAP-Klasse 2, für Pferdefliege - CAP-Klasse 1 und für Stechmücke und Rinderbremse - CAP-Klasse 0. Die Hauttests waren für Biene negativ und für Wespe im physiologischen Bereich bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml. Auf Wunsch des Patienten

wurde eine Stichprovokation mit einer lebendigen Wespe vorgenommen, bei der sich nur eine lokale Reaktion zeigte.

Die Therapie wurde dennoch fortgesetzt. Im Oktober 2004, nach drei Jahren Therapie, wurde eine Untersuchung zur Kontrolle des Therapieerfolges durchgeführt. Die sIgE-Konzentrationen für Biene und Wespe zeigten eine Abnahme um zwei CAP-Klassen, das IgG stieg auf 18,1 mgA/l an. Bei der Hauttestung zeigte sich eine Reaktion bei 0,01 µg/ml. Es war also eine Zunahme der Reaktionsschwelle um eine Konzentrationsstufe im Vergleich zu der Untersuchung im Jahr 2000 vor dem Anfang der Therapie festzustellen. Die Therapie wurde fortgesetzt.

Im Jahr 2005 wurde der Patient erneut untersucht. Es wurden folgende Ergebnisse festgestellt: Gesamt-IgE 77,2 kU/l (Abnahme um 65,8 kU/l im Vergleich zu den Ausgangswert im Jahr 2000), sIgE CAP-Klasse 2 für jeweils Bienen und Wespen (Abnahme um zwei CAP-Klassen für Wespe im Vergleich zur Konzentrationen vor Therapie), IgG für Wespe 15,4 mgA/l (ca. dreifacher Anstieg im Vergleich zur ursprünglichen Konzentration im Jahr 2000) und IgG4 6,61 mgA/l .Die Western-Blot-Analyse zeigte eine sehr gute IgG- und IgG4-Antikörper-Bildung. Alle Hauptallergenbanden waren abgedeckt durch IgG4. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Therapie 2005 abgeschlossen.

Der Patient berichtete erneut über einen Insektenstich im Jahr 2006. Er reagierte mit Bewusstlosigkeit und wurde notärztlich versorgt. Eine spätere Provokationstestung mit Wespengift in der Hautklinik verfrug er problemlos.

Da sowohl die Stichprovokation mit einer lebendigen Wespe als auch die Injektion von Reless Wespengift zu keinen auffälligen Reaktionen führten, kann man in diesem Einzelfall nicht von Therapieversagen ausgehen, sondern es muss angenommen werden, dass die Wespengiftallergie erfolgreich behandelt worden ist. Der Patient hat allerdings multiple Hymenoptera-Allergien. Durch die Hyposensibilisierung mit Wespengift war auch bei diesen Allergien eine Abnahme der spezifischen IgE der entsprechenden Insektengifte zu beobachten. Bei allen Stichen, die der Patient angegeben hatte, handelte es sich bei dem Verursacher nicht ausdrücklich um eine Wespe, sondern um ein unbekanntes Insekt. Die starken Reaktionen, die auf die Stiche folgten, wurden vermutlich nicht von Wespengift verursacht, sondern traten entweder als Reaktion auf Gifte anderer Insekten auf oder hatten einen psychovegetativen Ursprung.

D. Diskussion

Eine Hyposensibilisierung senkt nach bisherigen Beobachtungen das Risiko einer systemischen Reaktion auf einem erneuten Wespenstich von 50 % vor der Therapie auf 2 % während der Erhaltungsphase (11, 19).

1. Effektivität der Therapie

Die Effektivität der Hyposensibilisierung ist unbestritten. Die meisten Studien berichten über eine Erfolgsquote zwischen 85 und 98 % (11, 14, 18, 20).

Beurteilt man in der vorliegenden Studie nur die Ergebnisse von den Patienten, die erneut gestochen worden waren und keine allergische Reaktion gezeigt hatten, so lag die Erfolgsrate bei 79,2 % bzw. 91,7 %, wenn auch die Patienten, die nach Stichprovokation keine Reaktion gezeigt hatten, hinzugerechnet werden. Betrachtet man die Allergiker, bei denen die Therapie meist nach drei Jahren aufgrund einer verminderten Reaktion im Hauttest (89,5 %) und/oder einer guten IgG4-Bildung in Westernblot (91,9 %) und/oder einer Abnahme in der sIgE-Konzentration (75,6 %) beendet wurde, so ist der Schutz bei 59 Patienten (81,9 %) als gut und bei acht (11,1 %) als ausreichend zu bewerten. Dies ergibt eine Effektivität der Therapie von 93 %. Bei den restlichen 7 % der behandelten Patienten ist von einem Teilschutz auszugehen.

Nur ein Patient, der nach drei Jahren Therapie als ausreichend geschützt galt, hatte nach einem erneuten Stich eine wiederholte systemische Reaktion. Da dieser Patient gleichzeitig auch gegen Biene, Hornisse, Hummel, Pferdebremse und Stechmücke allergisch war und das stechende Insekt nach der Therapie nicht eindeutig als Wespe identifizieren konnte, handelte es sich in diesem Fall höchstwahrscheinlich um eine Reaktion auf die Komponenten des Giftes eines anderen Insektes. Bei der Stichprovokation mit einer lebendigen Wespe und der Injektion von reinem Wespengift kam es bei diesem Patienten lediglich zu einer lokalen Reaktion. Aufgrund dieser Reaktion und der Laborergebnisse – Abnahme des sIgE um zwei CAP-Klassen, Abnahme der Hautsensibilität um eine Konzentrationsstufe, gute IgG4-Abdeckung aller drei Haupt- und einiger Minorallergenbanden in Western Blot, Anstieg der IgG- und IgG4-Konzentrationen, die leicht über den Durchschnittswerten liegen – ist bei diesem Patienten von einem guten Schutz gegen Wespengift auszugehen.

Auch in dieser Studie bestätigte sich die Beobachtung, dass eine vorhandene Atopie keine Rolle für den Erfolg oder Misserfolg einer Hyposensibilisierung spielt (29).

Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage, wann der richtige Zeitpunkt sei, um eine Hyposensibilisierung mit Wespengift zu beenden. Nur eine lebenslange Therapie würde vermutlich einen lebenslangen sicheren Schutz mit sich bringen. Aus vielen Gründen (z.B. mangelnde Compliance bei zu langer Therapiedauer oder zu hohe Kosten) wäre dies nicht bei allen Allergikern zwangsläufig notwendig, sondern bliebe nur einigen Risikopatienten vorbehalten. Unter diese

Kategorie fallen die Patienten mit einer erhöhten Serumtrypasekonzentration oder einer Mastozytose, mit besonderer Exposition zu Wespenstichen, einer erneuten systemischen Reaktion beim Feldstich oder einer Stichprovokation.

Eine Therapiedauer von drei bis fünf Jahren reicht in den meisten Fällen aus, um das Risiko einer systemischen Reaktion um bis zu 90 % zu reduzieren (11, 14,21, 32). Die meisten Studien aus den USA berichteten über einen Schutz, der nach fünf Jahren erreicht war (14, 18). Lerch und Müller zeigten in einer Studie mit 200 Patienten, dass eine Hyposensibilisierung von drei bis fünf Jahren bei den meisten Patienten zu einem Dauerschutz führte (29). Nach Lang und Hawranek war auch nach drei Jahren Therapie schon ein langfristiger Schutz zu erwarten (28).

Eine Therapiebeendigung sollte daher individuell beurteilt werden.

Zahlreiche Autoren beschäftigen sich mit den Kriterien, die einen Therapieerfolg vorhersagen könnten. Neben der Veränderung der spezifischen IgE-, IgG- und IgG4-Antikörperkonzentrationen wurde ein Anstieg des Osteopontin- Spiegels diskutiert. Osteopontin ist ein Glykoprotein, das die Differenzierung der dendritischen Zellen zu Th1-Zellen beeinflusst. Bei Patienten wurden erhöhte Konzentrationen dieser Biomarker nach drei bis sechs Jahren Hyposensibilisierung registriert, im Vergleich mit der Kontrollgruppe von Patienten, die keine Therapie durchgeführt hatten (27).

Dennoch ist laut DGAI die „Bewertung der Therapie anhand von Laborparametern nicht möglich“ (40).

Die Schwierigkeiten resultieren daraus, dass keiner der diskutierten Parameter für sich allein betrachtet eine 100-prozentige Zuverlässigkeit hat.

Auch diese Arbeit hat das Ziel, aufgrund der klinischen Befunde, der Laboruntersuchungen und der Anamnese von Patienten eine Aussage treffen zu können, welche Parameter bei der Entscheidung dafür von Bedeutung sein könnten, ob eine Therapie beendet werden kann.

Als solche Parameter wurden eine Abnahme der sIgE-Antikörperkonzentration, eine negative oder auf physiologische Grenzen reduzierte Hautreaktion und/oder eine Abdeckung durch IgG4-Reaktivität der Allergenbanden im Western Blot, die zuvor IgE-Reaktivität zeigten, nach einer Dauer der Therapie von drei bis fünf Jahren angenommen (3, 18, 21, 32). Die Stimulation der basophilen Granulozyten mit einer Sensibilität von 92 % und Sensitivität von 80 % eignet sich als zusätzliche diagnostische Methode in vitro. Da aber die Ergebnisse der Basophilen Stimulation nach Therapie nicht signifikant von der Ausgangssituation abweichen, hat dieser Test als Parameter für die Bestimmung des Erfolgs einer Hyposensibilisierung wenig Aussagekraft (9, 10, 43).

Das Erreichen negativer Ergebnisse beim Hauttest und einer CAP-Klasse 0 bei der sIgE-Konzentration war allerdings auch nach sechs Jahren Therapie selten (29). Bei der in der vorliegenden Studie untersuchten Gruppe hatten nur 9,3 % der Patienten eine negative CAP-Klasse 0 erreicht und 24,1 % hatten negative Ergebnisse beim Hauttest. Bei nur noch 6,2 % dieser Patienten wurden die beiden Parameter gleichzeitig negativ.

Nachfolgend werden die Entwicklung der Hauttestschwelle und die Veränderungen der einzelnen Laborparameter betrachtet und deren Bedeutung als Kriterien für die Abschätzung des Erfolgs einer Therapie wird bewertet.

2. Parameter

2.1 Hauttest

Zahlreiche Autoren waren der Meinung, dass der Hauttest eine größere Sensibilität hat als die Bestimmung des sIgE.(13, 14, 20, 42). Der Hauttest misst die in-vivo-Antwort der in der Haut befindlichen Mastzellen, die durch die Reaktion der sIgE-Antikörper mit einem Allergen vermittelt wird (13).

Ein negatives Ergebnis beim Hauttest mit Insektengift wurde von den meisten Allergologen mit einem erreichten Schutz gegen im Gift enthaltene Allergene assoziiert. Sie gehen davon aus, dass Patienten mit negativer Hauttestung keine systemischen Reaktionen mehr haben würden und möglicherweise ihre Sensibilisierung gegen das Wespengift verloren hätten (20, 42).

Wenn nach zwei bis fünf Jahren Hyposensibilisierung eine negative Hauttestung erreicht war, war das Risiko einer erneuten systemischen Reaktion auf nur noch 5 bis 10 % reduziert (4). Ein negativer Hauttest war nach drei Jahren von 10 % und nach fünf Jahren von 25 % der Patienten erreicht (4).

Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit abgeschlossener Therapie zeigten 24,1 % ein negatives Hauttestergebnis bei einer Konzentration von 1 µg/ml Wespengift und weitere 53 % eine physiologische Reaktion bei einer Konzentration von 0,1 µg/ml.

Von den nach Therapie erneut gestochenen Patienten hatten 81,8 % eine physiologische Reaktion im Hauttest. Von ihnen hatten 50 % keine Reaktion und 25 % eine lokale Reaktion. Eine Patientin hatte eine systemische, auf die Haut begrenzte Reaktion. Eine Stichprovokation konnte diese Reaktion nicht bestätigen.

In einer Studie von Moffitt, Golden und Reisman wurde kommentiert, dass trotz einer positiven Reaktion beim Hauttest 80 bis 90 % der Patienten, die eine Hyposensibilisierung zwischen drei und fünf Jahren durchgeführt hatten, bei einem erneuten Stich keine systemische Reaktion mehr zeigen würden (32).

Golden et al. führten bei zwei Patientengruppen – eine mit negativen und die andere mit positiven Hauttest-Ergebnissen – Stichprovokationen nach Hyposensibilisierung durch. Systemische Reaktionen traten wiederholt bei nur 3 % der Patienten mit negativen und bei 8 % der Patienten mit positiven Hauttests auf. Es wurden somit auch Fälle beschrieben, bei denen eine systemische Reaktion trotz einer negativen Hauttestung auftrat (19, 32). Golden et al. kamen zu dem Schluss, dass ein negatives Hauttest-Ergebnis kein absoluter Indikator für das Ausbleiben einer zukünftigen systemischen Reaktion war. Es müssen daher auch andere Parameter berücksichtigt werden. Ein negatives Hauttest-

Ergebnis nach fünf oder mehr Jahren nach dem Abschluss der Hyposensibilisierung konnte das Ausbleiben einer systemischen Reaktion nicht zuverlässig vorhersagen. Oft waren bei solchen Patienten immer noch erhöhte sIgE-Konzentrationen im Serum nachweisbar (19, 17).

In zwei Studien von Sobotka et al. hatten 30 % der Patienten mit einer systemischen Reaktion ein negatives Ergebnis beim Hauttest. Bei 20 bis 40 % dieser Patienten war eine erhöhte sIgE-Konzentration im Serum nachweisbar, 10 bis 20 % hatten eine starke systemische Reaktion bei einem erneuten Stich (17).

Dies bestätigte sich auch in der vorliegenden Studie.

Fünf Patienten, die nach der Beendigung der Therapie erneut gestochen worden waren, hatten bei der Hauttestung immer noch eine Schwelle von 0,01 µg/ml. Bei drei von ihnen zeigte sich bei einem Feldstich nur noch eine lokale Reaktion. Ein Patient zeigte keine Reaktion bei zwei Stichen nach dreijähriger Therapie. Ein Patient mit sechs Jahren Therapie vertrug reaktionslos drei erneut aufgetretene Stiche.

Andererseits reagierte ein Patient mit einem negativen Hauttest nach Hyposensibilisierung mit einer systemischen Reaktion. Allerdings verlief die nachfolgende Stichprovokation negativ. Dieser Patient hatte außerdem eine CAP-Klasse 2 der sIgE-Konzentration und eine relativ niedrige IgG-Konzentration von 3,03 mgA/l.

Es gibt keine absolute Korrelation zwischen der Hautreaktion, dem sIgE-Spiegel und dem Schweregrad der klinischen Symptome (17, 32). Patienten mit negativem Hauttest können also eine systemische Reaktion haben (20, 32). Eine erhöhte sIgE-Konzentration könnte aber auch mit einem negativen Hauttestergebnis assoziiert werden (17, 42).

Müller et al. untersuchten in einer Studie 200 Patienten, die nach dem Abschluss der Therapie erneut gestochen worden waren. Er verglich die klinischen und diagnostischen Parameter bei den Patienten, die eine systemische Reaktion hatten, mit solchen, bei denen der Stich problemlos vertragen wurde. Dabei fand er heraus, dass Alter, Geschlecht oder eine vorhandene Atopie keine bedeutende Rolle für den Erfolg der Therapie spielten. Auch bei den Laborparametern wie sIgE und IgG war kein signifikanter Unterschied zu beobachten (29).

2.2 Gesamt-IgE

Die Gesamt-IgE-Konzentration wurde routinemäßig bei der Diagnostizierung einer Allergie gemessen. Da das Gesamt-IgE als Parameter eine geringe Spezifität aufweist, wurde die Veränderung dieses Wertes nach der Beendigung einer Hyposensibilisierung relativ selten in der wissenschaftlichen Literatur weiter kommentiert. Eine nichtsignifikante Veränderung des Gesamt-IgE nach Pollen-Hyposensibilisierung wurde in einer zweijährigen randomisierten Studie mit 35 Patienten mit allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale in West Bengal (Indien) beschrieben. Gleichzeitig führte die Pollen-Hyposensibilisierung bei denselben Patienten zu einer signifikanten Abnahme der sIgE-

Konzentration, der Hautsensibilität und zu einem signifikanten Anstieg der spezifischen IgG- und IgG4-Werte (3, 9).

Eine Studie von Ye et al., die sich mit den Auswirkungen der Pollen-Hyposensibilisierung bei zwanzig Patienten beschäftigte, fand eine uneinheitliche und statistisch unbedeutende Veränderung in den Gesamt-IgE- und sIgE-Konzentrationen, eine signifikante Abnahme des IL-10-, TGF-beta1- und CD-23-Spiegels und einen signifikanten Anstieg der IgG4-Konzentration nach drei Jahren Therapie (48).

Bei vielen unserer Patienten war nach der Therapie eine Abnahme des Gesamt-IgE-Wertes zu vermerken. Bei den Patienten, bei denen ein Abnahme der Gesamt-IgE- und gleichzeitig der sIgE-Konzentrationen zu beobachten war, wurde vor Hyposensibilisierung eine durchschnittliche Konzentration von 85,8 kU/l des Gesamt-IgE und eine CAP-Klasse 3 des sIgE gemessen. Umgerechnet in kU/l betrug die durchschnittliche sIgE-Konzentration 17,24 kU/l. Nach Therapie lag die Gesamt-IgE-Konzentration bei 52,1 kU/l und die sIgE-Konzentration bei durchschnittlich CAP-Klasse 2, oder umgerechnet in kU/l bei 4,67 kU/l. Bei der Gesamt-IgE-Konzentration ergab sich eine Abnahme von 33,7 kU/l. Das sIgE hatte sich durchschnittlich von CAP-Klasse 3 auf 2 verändert. Umgerechnet in Konzentrationen war eine Abnahme von durchschnittlich 12,56 kU/l zu beobachten. Die Verminderung des Gesamt-IgE kann daher nicht bei allen Patienten allein durch eine Verminderung der wespengiftspezifischen IgE-Antikörper erklärt werden. Daher spielen möglicherweise mehrere Faktoren zusammen, die zu einer Abnahme des Gesamt-IgE führen.

Eine altersbedingte Abnahme der Gesamt-IgE- und sIgE-Konzentrationen wurde in einer Studie von Mediaty und Neuber beschrieben (31). Sie beobachteten eine Verminderung dieser Antikörper bei Patienten von über 60 Jahren, Patienten mit allergischer Rhinitis oder Asthma und bei Insektengiftallergikern, die eine Gesamt-IgE-Konzentration von <300 kU/l hatten (31). Eine weitere multizentrische Studie, die die Entwicklung von IgE-Spiegeln über acht bis zehn Jahre bei Patientengruppen in verschiedenen Ländern verfolgte, berichtete über eine Abnahme in der sIgE-Konzentrationen und der Gesamt-IgE-Konzentrationen mit zunehmendem Alter (25).

Von den Patienten unserer Studie mit einer Abnahme der Gesamt-IgE-Konzentration waren 54 % über 40 Jahre alt; vier davon zählten über sechzig Jahre und weitere sieben hatten dieses Alter bis zum Ende der Therapie erreicht (18 %). 16,4 % der Patienten mit einer Abnahme der Gesamt-IgE-Konzentration waren unter 16 Jahren. Es kann angenommen werden, dass bei einigen Patienten ein Teil der Abnahme in den Gesamt-IgE-Konzentrationen altersbedingt war.

Allerdings ist die bei allen Patienten gemittelte Abnahme des Gesamt-IgE dadurch nicht erklärbar und hängt möglicherweise mit einem unspezifischen Effekt der Immuntherapie zusammen.

Ein weiterer Faktor, der eine Rolle spielen könnte, ist eine gleichzeitige Allergie gegen andere Insektengifte (Biene, Hummel, Hornisse, Stechmücke, Pferdefliege). 44,3 % der Patienten, bei denen nach Hyposensibilisierung eine Abnahme des Gesamt-IgE zu beobachten war, hatten nicht nur eine Wespengiftallergie, sondern auch erhöhte sIgE-Werte gegen andere Insektengifte. Wie aus dem in Kapitel 4.2 beschriebenen Patientenfall ersichtlich ist, könnte die Hyposensibilisierung gegen

Wespengift auch zu einer Verminderung der für die anderen Insektengifte spezifischen IgE-Konzentrationen führen.

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liegt darin, dass zwischen einigen Diptera und Hymenoptera eine Kreuzreaktivität vorliegen könnte. Es wurde über eine Kreuzreaktivität zwischen Stechmücke und Wespe berichtet, die auf ein Protein von 44 kD zurückzuführen war, das in den Extrakten von beiden Insekten zu finden war. Es wurde ferner eine mögliche Kreuzreaktivität zwischen Wespe und Pferdefliege diskutiert (47). Eine Kreuzreaktivität zwischen den verschiedenen Wespenarten und Hornissen, die auf Hyaluronidase und Antigen 5 zurückzuführen ist (3, 9, 30), und eine Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Wespengift, die auf Hyaluronidasen oder CCDs (cross-reactive carbohydrate determinants) beruht (22, 23), ist bekannt. Dies könnte erklären, warum eine Hyposensibilisierung gegen ein Insekt auch zu einer Abnahme der für die anderen Insekten spezifischen IgE-Konzentration führen könnte.

Inwieweit es sich bei den Patienten mit nachgewiesenen sIgE-Antikörpern gegen andere Insektengiftallergene in dieser Studie um eine Allergie oder eine Kreuzreaktivität handelt, ist retrospektiv allerdings nicht nachzuweisen. Die Abnahme des Gesamt-IgE könnte zumindest teilweise durch die Abnahme der für diese Insektengifte spezifischen IgE-Konzentrationen erklärt werden.

2.3 Spezifisches IgE

Eine hohe wespengiftspezifische IgE-Konzentration ist meist ein Zeichen für eine Sensibilisierung gegen das in Wespengift enthaltene Allergen. Fast alle Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion nach einem Wespenstich erlitten hatten, hatten auch einen erhöhten sIgE-Wert im Serum.

Während und auch nach der Therapie fällt die sIgE-Konzentration ab (16, 18, 29, 35).

Das Erreichen einer CAP-Klasse 0, die einer sehr niedrigen sIgE-Konzentration von unter 0,35 kU/l entspricht, ist nur nach vielen Jahren Therapie möglich (18). So haben in der vorliegenden Untersuchung nur 9,3 % der beteiligten Patienten ein solches sIgE-Niveau nach drei Jahren erreicht. Auch Golden et al. erreichten so ein Niveau nur bei 10 % der Patienten nach drei Jahren Therapie (18). Dabei bedeutet eine CAP-Klasse 0 der sIgE-Konzentration nicht zwangsläufig einen Schutz vor einer anaphylaktischen Reaktion. So berichteten Müller et al. (29) über systemische Reaktionen nach dem Abschluss der Therapie bei zwei Patienten, bei denen keine sIgE-Konzentrationen im Blut nachgewiesen werden konnten (CAP-Klasse 0).

Für die Abnahme der sIgE-Konzentration als Kriterium spricht, dass bei den meisten Allergikern eine Verminderung dieser Werte nach Therapie beobachtet wurde (16, 19, 32, 35).

Bei den 86 in der vorliegenden Studie untersuchten Allergikern nach Hyposensibilisierung war eine sIgE-Abnahme bei 62 Patienten (75,6 %) zu beobachten. Eine ähnliche Zahl ergab sich auch bei den erneut gestochenen Patienten: 19 (76 %) von den 25 erneut nach Hyposensibilisierung gestochenen Patienten hatten eine Abnahme in der sIgE-Konzentration. 16 von diesen 19 Patienten hatten bei den

aufgetretenen 20 Stichen keine oder nur noch eine leichte, auf die Stichstelle begrenzte Reaktion. Somit zeigten 84,2 % der Patienten mit einer Abnahme der sIgE-Konzentration einen Schutz gegen Wespengift. Ein Patient hatte nach fünf gleichzeitigen Hornissenstichen eine systemische Reaktion angegeben. Die nachfolgende Stichprovokation mit Wespengift blieb aber reaktionslos. Mit diesem Ergebnis kann auch dieser Patient zu der Gruppe der gegen Wespengift geschützten Patienten gerechnet werden, da er gegen dieses bei der Stichprovokation keine Reaktion gezeigt hatte.

Die Abnahme des sIgE kann also als einer der Parameter angenommen werden, der mit einem erreichten Schutz korreliert. Eine Verminderung der Konzentration findet aber nicht immer statt. So blieb bei 24,4 % Patienten mit abgeschlossener Therapie der sIgE-Spiegel gleich.

Bei fünf untersuchten Allergikern mit erneutem Stich hatte keine Abnahme des sIgE-Spiegels stattgefunden. Sie reagierten unauffällig auf die Stiche, obwohl die Konzentration dieser Antikörper im Blut relativ hoch geblieben war. Zwei Allergiker mit immer noch bestehender CAP-Klasse 3 zeigten nach erneuten Stichen keine Reaktion. Ein Patient mit einer persistierenden CAP-Klasse 2 zeigte keine Reaktion nach dem ersten Stich und nur noch eine leichte lokale nach dem zweiten. Ein Patient mit einer immer noch nachweisbaren CAP-Klasse 4 hat nach sechs Jahren Hyposensibilisierung bei drei gleichzeitigen Stichen keine anaphylaktische Symptomatik mehr gezeigt. Ein Patient mit CAP-Klasse 2 vor und nach Hyposensibilisierung reagierte bei zwei Stichen immer noch mit einer leichten systemischen Reaktion. Diese Reaktion konnte jedoch bei den nachfolgenden Stichprovokationen nicht bestätigt werden.

Andererseits zeigten zwei Patienten, bei denen eine Abnahme der sIgE-Konzentration um zwei CAP-Klassen stattgefunden hatte, eine systemische Reaktion, die ein Grund für die Fortsetzung der Therapie für weitere drei Jahre war.

Auch in einer Studie von Müller et al. kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Verminderung der sIgE-Konzentration nicht immer das Ausbleiben einer Reaktion vorhersagen konnte bzw. dass eine gleichbleibende sIgE-Konzentration nicht zwangsläufig auf einen fehlenden Schutz hinwies. Nach Beendigung der Therapie nur aufgrund einer Verminderung der IgE-Konzentration konnte eine erneute systemische Reaktion auftreten (29). Aufgrund dessen muss dieser Parameter nicht isoliert, sondern in Kombination mit weiteren Untersuchungen betrachtet werden.

Eine Abnahme in der sIgE-Konzentration wurde meistens von einer Verminderung der Reaktivität bei der Hauttestung begleitet. Der Hauttest zeigte dabei eine größere Sensitivität als die Bestimmung der sIgE-Konzentrationen. (16, 17, 20, 42). Es ergaben sich allerdings Differenzen zwischen den beiden Tests. 20 % der Patienten mit negativem sIgE-Nachweis zeigten einen positiven Hauttest. 11 bis 16 % der Patienten mit negativen Hauttestergebnissen hatten eine nachweisbare sIgE-Konzentration in Serum (17, 20).

Betrachtet man die Untergruppen der Patienten mit und ohne Atopie innerhalb der Gruppe A der Allergiker, so fand eine Verminderung der sIgE-Konzentrationen bei 83 % der Nichtatopiker und nur bei 58 % der Atopiker statt. Allerdings kam dieses Ergebnis bei einer relativ kleinen Gruppe zustande.

Ob es sich bei einer größeren Gruppe bestätigen würde und ob tatsächlich eine Beziehung zwischen dem Vorliegen einer Atopie und einer geringeren Abnahme der sIgE-Antikörperkonzentrationen besteht, muss in zukünftigen Untersuchungen überprüft werden.

Sieben Patienten, die nach Therapie erneut gestochen worden waren, hatten eine Atopie; bei sechs von ihnen war eine Abnahme in der sIgE-Konzentration zu vermerken. Nur der Patient mit mehreren Hornissenstichen hatte eine Reaktion, die bei der Stichprovokation mit Wespengift jedoch nicht bestätigt wurde. Bei einer Patientin blieb die sIgE-Konzentration unverändert und bei dem erneuten Stich zeigte sich keine Reaktion.

Es bestätigte sich sowohl bei den Patienten mit als auch bei denen ohne Atopie die Meinung, dass auch Patienten ohne eine Abnahme der sIgE-Konzentration nach Therapie geschützt sein können.

Die Meinung, dass eine Atopie keine Rolle dabei spielt, wie ein erneuter Stich ausgeht, wurde auch in weiteren Studien vertreten (29).

Eine Abnahme der sIgE-Konzentration im Blut kann somit ein Hinweis auf ausreichenden Schutz sein, darf aber nicht allein als hundertprozentig zuverlässiger Faktor bewertet werden. Er hat eine Hilfsfunktion und kann in Zusammenspiel mit den anderen Parametern den Zeitpunkt eines Therapieendes anzeigen.

2.4 Spezifisches IgG

Die Funktion der IgG-Antikörper wurde besonderes seit den achtziger Jahren intensiv diskutiert.

Einige Autoren betrachteten einen Anstieg der IgG-Antikörper als Indikator für erreichten Schutz. Randolph und Reismann fanden heraus, dass die Patienten mit einer Reaktion nach erneutem Stich eine niedrigere IgG-Konzentration hatten, und vermuteten, dass ein Mangel an Schutz dem niedrigeren IgG-Spiegel zuzuschreiben sei (7, 15).

Andere Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein Anstieg der IgG-Konzentration nur als Hinweis auf Allergenkontakt interpretiert werden kann und bei den Patienten höher ist, die mehrmals gestochen worden waren (40, 12).

Müller fand keinen Unterschied bezüglich dieses Parameters bei den 25 Patienten mit einer systemischen Reaktion nach erneutem Stich und den übrigen 125 ohne Reaktion (29).

Der IgG-Spiegel steigt während und fällt nach der Beendigung der Therapie ab (15, 29).

Bei den von uns untersuchten Patienten, die eine allergische Reaktion gezeigt hatten, wurde eine IgG-Konzentration vor Hyposensibilisierung gemessen, die höher lag als die als physiologisch angenommene Konzentration von unter 2 mgA/ml. Bei der ersten Gruppe – alle Patienten mit einer klinisch relevanten Allergie – lag sie bei 5,6 mgA/l. Bei den Patienten aus dieser Gruppe ohne Atopie lag der Wert bei 5,5 mgA/l, während er bei den Patienten mit Atopie bei 6,1 mgA/l lag.

Der IgG-Median bei den Patienten mit klinisch nicht relevanter Allergie betrug 6,7 mgA/l. Dies entsprach der mittleren Konzentration bei allen allergisch reagierenden Patienten.

Ein Unterschied war dagegen zu der Kontrollgruppe C zu beobachten: Die IgG-Konzentration bei ihnen war mit einem Median von 2 mgA/l erheblich niedriger als bei den anderen zwei Gruppen. Obwohl einige Patienten der Gruppe C gestochen worden waren und die anderen keinen Stich angegeben hatten, war die IgG-Konzentration im Serum bei allen Patienten dieser Gruppe gleich niedrig, nämlich nah an der minimalen Grenze von 2 mgA/l.

Ein Anstieg der IgG-Konzentration auf 13,5 mgA/l (Median) im Vergleich mit den Ausgangswerten war bei den meisten Patienten mit abgeschlossener Therapie zu beobachten.

Die oben erwähnten Patienten, die bei einem erneuten Stich nach Hyposensibilisierung trotz des Ausbleibens einer Abnahme der sIgE-Konzentration einen vorhandenen Schutz gezeigt hatten, hatten einen drei-, sechs- bzw. achtfachen Anstieg der IgG- und IgG4-Konzentrationen, die jeweils höher waren als der Durchschnitt.

Dies bedeutet, dass die IgG- und IgG4-Konzentrationen auch als ein Hilfsparameter bei der Beurteilung des Erfolges einer Therapie berücksichtigt werden könnten.

Nur der Patient, der in dieser Studie gesondert beschrieben wurde, hatte trotz des Anstiegs der IgG-Konzentration eine Reaktion. Es ist in seinem Fall nicht genau nachvollziehbar, ob es sich um eine allergische oder um eine psychovegetative Reaktion handelte.

2.5 Spezifisches IgG4

Die Frage, ob IgG4 als allergieauslösende Antikörper mit einem Mechanismus der einer IgE-vermittelte Reaktion ähnelt oder als Schutzantikörper bzw. „blocking antibody“ betrachtet werden sollte, wurde kontrovers diskutiert (1).

Urbanek et al. konnten in ihren Studien nachweisen, dass eine Erhöhung der allergenspezifischen Antikörperkonzentration der IgG4-Subklasse bei den Patienten nach Hyposensibilisierung mit dem Erreichen eines Schutzes gegen diese Allergene korreliert (47, 46).

In einer Studie mit 15 Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen infolge eines Stiches, zeigte sich einen Monat nach der Einleitung einer Schnellhyposensibilisierung ein Anstieg der Gesamt-IgE, sIgE- und IgG4-Konzentrationen. Während Gesamt-IgE und sIgE nach sechs Monaten zurück zu ihrem ursprünglichen Niveau kehrten, stieg die IgG4-Konzentration in den nächsten drei Jahren nach der Therapie kontinuierlich weiter an. Die 14 Patienten zeigten nur eine lokale Reaktion bei erneutem Stich nach Therapie, ein Patient hatte eine leichte systemische Reaktion. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Effektivität der Schnellhyposensibilisierung zumindest teilweise mit dem Anstieg der IgG4-Antikörperkonzentrationen erklärt werden konnte (24).

Über einen möglichen Schutzeffekt der IgG4-Antikörper berichtet auch eine Studie von Palma-Carlos et al.. Sie beobachteten eine signifikante Abnahme der sIgE-Spiegel und einen signifikanten Anstieg der IgG4-Konzentrationen nach Therapie (35).

Über einen signifikanten Anstieg der IgG4-Konzentrationen schon ein Jahr nach der Einleitung einer Rush-Hyposensibilisierung wurde auch in einer weiteren Studie berichtet (36).

Andere Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die IgG4-Konzentration nicht immer bei einer Hyposensibilisierung stieg; sodass dieser Parameter nicht als sicheres Zeichen einer erfolgreichen Therapie verwendet werden konnte (1).

Peter Willem et al. führten Stichprovokationen bei 138 Patienten mit einer ursprünglichen anaphylaktischen Reaktion durch. Diese wiederholte sich bei 30 % der Patienten. Die Autoren sahen keine Korrelation zwischen den sIgE- und IgG4-Spiegeln und der klinischen Reaktion. Dies bestätigten sie in einer weiteren Untersuchung mit 324 Patienten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine zukünftige Reaktion aus der Konzentration dieser Antikörper im Serum nicht vorhergesagt werden kann (37, 38).

Bei den von uns untersuchten Patientengruppen, die eine allergische Reaktion hatten, zeigte sich vor Therapie eine IgG4-Konzentration, welche höher war als die als untere Grenze angenommene physiologische Konzentration von 0,15 mgA/l. Bei der Gruppe der Allergiker, bei denen eine Hyposensibilisierung eingeleitet wurde, betrug die Ausgangskonzentration 0,53 mgA/l.

Ein kleiner, statistisch nicht signifikanter Unterschied war vor Therapie zwischen den Patienten mit Atopie (0,33 mgA/l) und ohne Atopie (0,74 mgA/l) zu vermerken; allerdings muss dazu erwähnt werden, dass es sich dabei um relativ kleine Gruppen handelte.

In diesem Bereich bewegten sich auch die gemessenen Konzentrationen bei der Gruppe der Patienten mit klinisch nicht relevanter Allergie. Bei ihnen betrug der Mittelwert 0,55 mgA/l.

Bei den Patienten, die eine CAP-Klasse 0 der sIgE-Konzentration aufwiesen (Gruppe C), wurde eine mittlere IgG4-Konzentration von 0,22 mgA/l gemessen, die nah an der minimalen Grenze von 0,15 mgA/l lag. Ein Unterschied zwischen den Patienten der Gruppe, die keinen Stich angegeben hatten, und denjenigen, die allergische Reaktion hatten, war in Bezug auf die IgG4-Konzentration nicht zu vermerken.

Die IgG4-Konzentrationen waren nach Abschluss der Hyposensibilisierung um ein Mehrfaches höher als vor Therapie. Der Median betrug 3,43 mgA/l bei allen Allergikern nach Hyposensibilisierung (3,43 mgA/l bei Patienten ohne Atopie und 4,58 mgA/l bei denen mit Atopie). Bei den nach der Beendigung der Therapie erneut gestochenen Patienten ergab sich ein Median von 3,41 mgA/l. Bei drei dieser Patienten, die den Stich ohne Reaktion vertragen hatten, zeigte sich eine Konzentration, die nah an der Normgrenze lag. Bei ihnen war allerdings eine Abnahme der sIgE-Konzentration um zwei CAP-Klassen (bei zwei Patienten) und um eine CAP-Klasse (bei einem Patienten), eine IgG4-Reaktivität gegen alle drei Hauptallergene im Western Blot und eine physiologische Hautreaktion zu vermerken.

2.6 Western-Blot-Analyse

In einer Studie von Ollert und Ring wurde die sIgE-, IgG- und IgG4-Reaktivität im Western Blot bei 65 Patienten untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Patienten, die bei der Stichprovokation keine Reaktion hatten, eine IgG4-Reaktivität zumindest gegen all jene Allergenbanden aufwiesen, die vor der Therapie IgE-positiv waren. Die ungeschützten Patienten dagegen hatten einen isolierten Mangel an IgG4-Reaktivität gegen eine beliebige Allergenbande, die zuvor IgE-positiv war (33, 34, 44).

Die Mehrheit der von uns untersuchten Patienten zeigte eine gute IgG4-Reaktivität nach Therapie. Bei 74,3 % dieser Patienten waren alle drei Allergenbanden durch IgG4 abgedeckt. Bei weiteren 17,6 % war eine IgG4-Reaktivität gegen zwei Allergenbanden nachweisbar.

In der Gruppe der nach Hyposensibilisierung erneut gestochenen Patienten war bei 83,4 % eine IgG4-Reaktivität gegen alle drei im Wespengift enthaltenen Hauptallergene vorhanden. Auch bezüglich dieses Parameters waren Abweichungen bei einzelnen Patienten zu beobachten.

Bei einem Patienten, bei dem zuvor eine IgE-Reaktivität gegen alle drei Allergenbanden nachgewiesen wurde, zeigte sich nach Therapie nur eine mäßige IgG4-Reaktivität mit Abdeckung von nur zwei Hauptallergenen. Trotzdem zeigte er keine anaphylaktische Reaktion mehr bei zwei Wespenstichen nach Therapie. Derselbe Patient hatte trotz einer Abnahme der sIgE-Konzentration um eine CAP-Klasse immer noch eine hohe Konzentration dieser Antikörper im Serum (CAP-Klasse 3). Bei ihm zeigte sich eine Abnahme der Hauttestschwelle von 0,0001 µg/ml auf 0,01 µg/ml. Andererseits hatte dieser Patient eine überdurchschnittlich hohe Konzentration der IgG4-Antikörper im Serum (7,68 mgA/l) und wies einen fünffachen Anstieg der IgG-Antikörper auf.

E. Schlussfolgerungen

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die Effektivität einer Hyposensibilisierungstherapie. Um einen langfristigen Schutz zu erreichen ist eine Dauer von mindestens drei Jahren erforderlich.

Die Dauer einer Therapie ist individuell zu bestimmen. Das macht die Suche nach Parametern, die den Erfolg einer Hyposensibilisierung anzeigen könnten, besonders wichtig, damit die Therapie rechtzeitig und mit Erfolg beendet werden kann.

Als solche Parameter, die mit einem erreichten Schutz korrelieren könnten, eignen sich der Hauttest sowie die Bestimmung der Konzentrationen der spezifischen IgE-, IgG-, IgG4-Konzentration und die Western-Blot-Analyse. Diese Parameter verändern sich während einer Therapie. Die Entwicklung der Hautsensibilität, die Gesamt-IgE-Konzentration und die spezifischen IgE-, IgG-, IgG4-Werte sowie der Western Blot vor und nach Therapie wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Während der Therapie fällt die Gesamt-IgE-Konzentration bei der Mehrheit der Patienten ab. Da dieser Parameter jedoch unspezifisch ist und auch von anderen Faktoren wie dem Vorliegen weiterer gleichzeitiger Allergien, Atopie, Alter oder Rauchen beeinflusst werden könnte, bleibt er als Zeichen eines Therapieerfolgs irrelevant.

Die Konzentration der sIgE-Antikörper fällt im Laufe der Hyposensibilisierung ab. Bei den meisten Patienten lag sie nach drei Jahren Therapie um ein bis drei CAP-Klassen niedriger als am Anfang. Das Erreichen einer CAP-Klasse 0 der sIgE-Antikörper ist nur nach vielen Jahren Therapie möglich. Nur 9,3 % der von uns untersuchten Patienten hatten nach drei Jahren Therapie ein solches Niveau erreicht. Eine Abnahme der sIgE-Konzentration fand bei 75,6 % unserer Patienten statt; bei 24,4 % blieb sie unverändert.

Eine ausbleibende Abnahme des sIgE-Wertes bedeutet nicht zwangsläufig, dass kein Schutz vorhanden ist. Einige der von uns untersuchten Allergiker zeigten keine Reaktion bei erneutem Stich, trotz einer gleichbleibenden Konzentration dieser Antikörper.

Eine Abnahme von sIgE ist andererseits nicht immer mit erreichtem Schutz verbunden.

Es bestätigte sich die Meinung, dass eine isolierte Betrachtung dieses Parameters nicht die Reaktion bei einem erneuten Stich vorhersagen kann.

Ein weiterer Parameter, der eine Entwicklung während der Therapie zeigte, ist die Hautreaktion bei einem Kontakt mit Wespengift. Bei der Mehrheit der Patienten ist nach Hyposensibilisierung eine Abnahme der Hautreaktion zu beobachten. In unserer Studie reagierten 24,1 % der Patienten nach der Therapie negativ auf eine Konzentration von 1 µg/ml Wespengift, 77,1 % hatten eine physiologische Reaktion bei 1 bis 0,1 µg/ml des Wespengiftes. Eine Abnahme der Hautreaktion fand bei 89,5 % dieser Patienten statt. Bei 10,5 % blieb die Hautreaktion gleich.

Auch eine isolierte Betrachtung dieses Parameters erlaubt keine eindeutige Aussage darüber, ob ein Schutz erreicht worden ist und wie ein erneuter Stich ausgehen würde.

So reagierten Patienten, die ein negatives Hauttest-Ergebnis hatten oder bei denen eine Abnahme der Hautreaktivität stattgefunden hatte, immer noch mit einer anaphylaktischen Reaktion, bzw. Patienten, die die physiologische Schwelle von 1 µg/ml bis 0,1 µg/ml nicht erreicht hatten, zeigten keine Reaktion bei einem erneuten Stich.

Das ist eine Bestätigung dafür, dass der Hautreaktivität keine hundertprozentige Therapiebeurteilung zugeschrieben werden kann, obwohl sie einen wichtigen Parameter darstellt.

Eine typische Entwicklung ist auch bei den IgG- und IgG4-Konzentrationen zu beobachten. Bei der Mehrheit der Patienten fand im Laufe der Therapie ein Anstieg dieser Werte statt.

Einige der von uns untersuchten Patienten, die immer noch eine erhöhte sIgE-Konzentration im Serum hatten und/oder eine Hautsensibilität unter der physiologischen Grenze von 0,1 µg/ml Wespengift zeigten, hatten bei einem erneuten Stich keine oder nur noch eine leichte lokale Reaktion. Dieselben Patienten zeigten einen Anstieg an IgG-Antikörper um ein Mehrfaches und eine überdurchschnittliche Konzentration von IgG4-Antikörper im Serum wurde nachgewiesen.

Andererseits hatten drei Patienten nach Hyposensibilisierung, deren IgG4-Konzentration nahe an der normalen Konzentration lag, bei einem erneuten Stichereignis keine anaphylaktische Reaktion mehr gehabt.

Es könnte angenommen werden, dass die oben genannten Antikörper eine Verbindung zu dem Schutzmechanismus der Hyposensibilisierungstherapie haben.

Dabei ist aber auch zu betonen, dass sie nützlich für die Verlaufskontrolle und die Erfolgsabschätzung sein könnten und dabei nicht isoliert betrachtet werden dürfen.

Bezüglich der Western-Blot-Analyse ist zu erwähnen, dass die Mehrheit der von uns untersuchten Patienten eine gute bis sehr gute IgG4-Reaktivität gegen zwei oder alle drei Hauptallergene des Wespengifts zeigten. Bei den meisten Patienten war zudem eine Verschiebung von IgE- zu IgG4-Reaktivität zu beobachten, und zwar mit einer IgG4-Abdeckung der Hauptallergene, die zuvor IgE-Reaktivität gezeigt hatten.

Die Western-Blot-Analyse könnte auch als ein hilfreicher Parameter betrachtet werden, der im Zusammenspiel mit den anderen oben genannten Parameter zu einer Entscheidung darüber führen könnte, wann man den Zeitpunkt für das Therapieende festlegen kann.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es während der Hyposensibilisierung bei der Mehrheit der Patienten zu einem typischen Entwicklungsmuster der oben genannten Parameter kommt. Bei der Mehrheit dieser Patienten wurde eine Abnahme der sIgE-Antikörperkonzentration, eine Abnahme der Hautreaktion gegenüber Wespengift, ein Anstieg der IgG- und IgG4-Konzentrationen im Serum und eine erhöhte IgG4-Reaktivität gegen die in Wespengift enthaltenen Allergene bei der Western-Blot-Analyse beobachtet.

Dieses Entwicklungsmuster war jedoch nicht bei allen Patienten vollständig vertreten. Jeder einzelne Parameter entsprach mit diesem Muster bei 75-85 % der Patienten. Bei der Mehrheit der Patienten entsprach die Entwicklung des einen oder anderen Parameters dennoch nicht der erwarteten Richtung.

Deswegen ist es schwierig und in gewisser Weise auch riskant, nur aufgrund eines einzelnen Parameters eine eindeutige Aussage darüber treffen zu wollen, ob eine Therapie erfolgreich gewesen ist und wie ein erneuter Stich ausgehen würde. Es sollte daher eine Kombination dieser Parameter zur Therapiekontrolle herangezogen werden. Eine Abnahme der Hautsensibilität und des sIgE kann im Zusammenhang mit einem Anstieg der IgG- und IgG4-Konzentrationen und einer IgG4-Abdeckung der zuvor IgE-positiven Allergenbanden in der Western-Blot-Analyse auf eine erfolgreiche Therapie hinweisen. Bei allen 19 erneut gestochenen Patienten ohne erneute klinische Reaktion wurde bei mindestens drei von diesen fünf Parametern gleichzeitig die erwartete Entwicklung festgestellt. Selbst wenn sich der ein oder andere dieser fünf Parameter bei einzelnen Patienten nicht nach dem erwarteten Entwicklungsmuster verändert hat, die übrigen drei oder vier Werte aber die oben genannte Entwicklung zeigen, kann mit großer Wahrscheinlichkeit von einem erreichten Schutz ausgegangen werden. Bei allen Patienten, die erneut gestochen worden waren und dabei keine klinische Reaktion gezeigt hatten, hatten mindestens drei dieser fünf Parameter, sich dem erwarteten Muster entsprechend verändert.

Abschließend können die gestellten Fragen beantwortet werden:

1. Nach unseren Ergebnissen liegt die Erfolgsquote der Hyposensibilisierungstherapie bei 91,7 %.
2. Nach unseren Ergebnissen gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass eine Atopie den Erfolg einer Wespengifthyposensibilisierung beeinflusst.
3. Nach unserer Auswertung sind die aussagekräftigsten Parameter für den Erfolg einer Hyposensibilisierungstherapie folgende: Hauttest, spezifische IgE-, IgG- und IgG4-Konzentration und Western-Blot-Analyse. Dabei kann nicht ein einzelner Parameter den Erfolg einer Therapie vorhersagen, sondern es sollte die Entwicklung von mindestens drei dieser Parameter in Kombination herangezogen werden.

F. Zusammenfassung

1. Effektivität der Hyposensibilisierungstherapie

Die Effektivität einer Hyposensibilisierungstherapie ist unbestritten. Um einen langfristigen Schutz zu erreichen, ist eine Dauer von mindestens drei Jahren erforderlich. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bestimmte Parameter während einer Hyposensibilisierung eine charakteristische Entwicklung durchlaufen. Ziel dieser Studie war es, ein Entwicklungsmuster dieser Parameter zu ermitteln, das einen Therapieerfolg anzeigt.

2. Methoden

Bei Patienten mit einer nach drei Jahren abgeschlossenen Therapie wurde die Entwicklung der folgenden Parameter retrospektiv ermittelt: die Ergebnisse aus dem Hauttest sowie die Laborparameter Gesamt-IgE, wespengiftspezifisches IgE, IgG und IgG4, Western-Blot-Analyse, sowie die Bestimmung der Aktivierung von basophilen Granulozyten.

Außerdem wurden die Reaktionen auf erneute Wespenstiche erfragt.

3. Ergebnisse

Bei 89,5 % der Patienten wurde eine signifikante Erhöhung der Hautreaktionsschwelle festgestellt.

Bei der Mehrheit der Patienten war nach Therapie eine signifikante Abnahme der Konzentrationen von Gesamt-IgE und wespengiftspezifischem IgE zu beobachten. Eine Abnahme der sIgE-Konzentration fand bei 75,6 % der Patienten statt.

Bei 80,4 % der Patienten trat im Laufe der Therapie ein signifikanter Anstieg der wespengiftspezifischen IgG-Konzentrationen im Serum ein.

Die durchschnittliche Konzentration des spezifischen IgG4 bei Patienten mit abgeschlossener Hyposensibilisierung ist signifikant höher als die gemessene IgG4-Konzentration bei einer vergleichbar zusammengesetzten Patientengruppe vor Therapie.

In der Western-Blot-Analyse zeigte sich bei der Mehrheit der untersuchten Patienten eine gute bis sehr gute IgG4-Reaktivität gegen alle zwei bis drei der Hauptallergene des Wespengifts. Bei den meisten Patienten war eine Verschiebung von IgE- zu IgG4-Reaktivität zu beobachten, und zwar mit einer IgG4-Abdeckung der Hauptallergene, die zuvor IgE-Reaktivität zeigten.

Von den 19 erneut gestochenen Patienten ohne erneute klinische Reaktion wurde bei mindestens drei dieser fünf Parameter gleichzeitig die erwartete Entwicklung festgestellt.

4. Schlussfolgerung

Als Parameter, die mit einem erreichten Schutz korrelieren können, eignen sich der Hauttest sowie die Bestimmung der Konzentrationen der spezifischen IgE-, IgG- und IgG4-Werte und die Westernblot-Analyse.

Diese fünf Parameter entwickeln sich meist nach einem bestimmten Muster: Im Laufe der Hyposensibilisierung findet eine Abnahme der Hautreaktion und der spezifischen IgE-Konzentration sowie ein Anstieg der spezifischen IgG- und IgG4-Konzentrationen statt. Im Westernblot zeigt sich eine IgG4-Abdeckung der Hauptallergene, die zuvor IgE-Reaktivität zeigten. Die gleichzeitige Entwicklung von mindestens drei der besprochenen fünf Parameter nach dem geschilderten Muster kann bei einem Patienten als aussagekräftiger Hinweis für den Erfolg einer Hyposensibilisierungstherapie angenommen werden. Dieses Ergebnis muss jedoch noch in größeren Gruppen verifiziert werden.

G. Literaturverzeichnis

1. AAAI Board of Directors

Measurement of specific and nonspecific IgG4 levels as diagnostic and prognostic tests for clinical allergy

Position statement

Allergy Clin Immunol 1995; 95: 652-4

2. Bellinghausen I, Knop J & Saloga J

Wirkmechanismen der spezifischen Immunotherapie

Der Hautarzt 2006; 57: 855-859

3. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Bimbaum J & Muller U

Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice

Allergy 2005; 60(12): 1459-70

4. Bousquet J, Des-Roches A, Paradis L, Knani J, Dhivert H & Michel FB

Indications for Specific Immunotherapy

In: Kay AB

Allergy and Allergic Diseases

Chapter 79, 1234-1236

Blackwell Science 1997

5. Bousquet J, Lockely R, Malling HJ, and the WHO panel members

Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases

J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 558-62

6. Chakraborty P, Chatterjee S, Chanda S & Gupta-Bharracharya S

Phoenix sylvestris Roxb. pollen allergy: a 2-year randomized controlled trial and follow-up study in patients with seasonal allergy in an agricultural area of West Bengal, India

J Investig Allergol Clin Immunol. 2006; 16 6: 377-84

7. Christopher C, Randolph CC & Reisman RE

Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy

J Allergy Clin Immunol 1985; 76; 735-40

8. Durham SR & Varney VA

Mechanisms

In: Kay AB

Allergy and Allergic Diseases

Chapter 78, 1227-1232

Blackwell Science 1997

9. Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, Beirens LM, Birdts CH, De Clerck LS & Stevens WJ

Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy

Cytometry B Clin Cytom. 2007; 72(3): 196-203

10. Erdmann SM, Sachs B, Kwiecien R, Moll-Slodow S, Sauer I & Merk HF

The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy

Allergy 2004; 59(10): 1102-9

11. Ewan PW
Insect-Sting Allergy
In: Kay AB
Allergy and Allergic Diseases
Chapter 107, 1693-1707
Blackwell Science 1997
12. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L & Mayor M
Natural history of Hymenoptera allergy in Eastern Spain.
Clin Exp Allergy. 2005; 352: 179-85
13. Goldberg A & Confino-Cohen
Timing of venom skin tests and IgE determination after sting anaphylaxis
J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 182-4
14. Golden DBK & Baltimore MD
Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery
J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 439-47
15. Golden DBK, Addison BI, Valentine MD & Kagey-Sobotka A
Evolution of Hymenoptera venom allergy.
J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 189
16. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Hamilton R & Lichtenstein LM
Outcomes to Insect Stings in Children, with and without Immunotherapy
N Engl J Med 2004; 351: 668-74
17. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS & Hamilton RG
Insect sting allergy with negative venom skin test responses
J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 897-901
18. Golden DBK, Kwiterovich K, Kagey-Sobotka A & Lichtenstein LM
Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations
J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 298-305
19. Golden DBK, Sobotka AK & Lichtenstein LM
Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy
J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 385-90
20. Golden DBK, Tracy JM, Freeman TM & Hoffman DR
Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting
J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 495-8
21. Graft DF, Golden DBK, Reisman RE & Valentine MD
The Discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy
Position Statement
J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 573-5
22. Hemmer W
Kreuzreaktionen zwischen Bienen- und Wespengift
Allergo J 2005; 14: 553-9

23. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson LBH, Altmann F, Wörl S, Götz M & Jahrish R
Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to a honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy.
J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 1045-52
24. Hirata H, Yukawa T, Arima M, Yamada G, Makino S & Fukuda T
Effect of rush immunotherapy (RIT) on Hymenoptera allergy
Alerugi 1999; 48(12): 1331-6
25. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Potts J, Sunyer J, Janson C, Svanes C, Künzi N, Leynaert B, Heinrich J, Kerkhof M, Ackermann-Liebrich U, Anto JM, Cerveri I, De Marco R, Gislason T, Neukirch F, Vermeire P, Wjst M & Burney P
Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age und cohort
J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 675-82
26. Johansson SGO, Thomas B, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martel JA, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P & Williams H
Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation, October 2003
Allergy Clin Immunol 2003; 113: 832-6
27. Konno S, Hizawa N, Nishimura M & Huang SK
Osteopontin: a potential biomarker for successful bee venom immunotherapy and a potential molecule for inhibiting IgE-mediated allergic responses
Allergol Int 2006; 554: 355-9
28. Lang R & Hawranek T
Hymenoptera venom immunotherapy and field sting
J Investig Allergol Clin Immunol 2006; 164: 224-31
29. Lerch E & Müller U
Long-term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-stings in 200 patients
J Allergy Clin Immunol 1998; 101:606-12
30. Lintner TJ, Gutalnick WMW & Löwenstein H
Allergens from Stinging Insects
In: Kay AB
Allergy and Allergic Diseases
Chapter 55, 927-937
Blackwell Science 1997
31. Mediaty A & Neuber K
Total and specific IgE decrease with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy but not in patients with atopic dermatitis
Immunity & ageing 2005; 2-9
32. Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE & Niklas R
Stinging insect hypersensitivity: A Practice Parameter Update
J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 869-85
33. Ollert M, Rakoski J, Jessberger B, Ring J
Prognostic value of immunoblotting in patients with Hymenoptera venom
J Allergy Clin Immunol 2000; (Suppl.) 559

34. Ollert M, Rueff F, Przybilla B, Müller U & Ring J
Results of multicenter study on the prognostic value of immunoblot tests in patients on immunotherapy with Hymenoptera venom
Allergo J. 2003; 12 (Suppl. 1): 71-2
35. Palma-Carlos ML, Santo MC, Pedro E, Branco-Ferreira M, Spinola A & Palma-Carlos AG
Development of immunoglobulins to venom during specific immunotherapy.
Allerg Immunol (Paris) 1999; 31(3): 71-2
36. Pasaoglu G, Sin BA & Misirligil Z
Rush hymenoptera immunotherapy is efficacious and safe
J Investig Allergol Clin Immunol 2006; 16(4): 232-8
37. Peter-Willem G, Van der Linden C, Hack E, Poortman J, Vivie-Kipp YC & Struyvenberg A
Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation
J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 110-8
38. Peter-Willem G, Van der Linden C, Hack E & Struyvenberg A
Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis
J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 151-9
39. Pierkes M, Bellinghausen I, Metz G, Knop J & Saloga J
Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T-cells
J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 326-32
40. Przybilla B, Rueff F, Fuchs T, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W & Vieluf D
Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAI)
Allergo J 2004, 13: 186-190
41. Quercia O, Emiliani F, Foschi F & Stefaninii G
The wasp-horsefly syndrome
Allergy 2007; 62 (Suppl. 83): 296 (Abstracts)
42. Reismann RE, Buffalo Medical Group
Insect sting allergy: The dilemma of the negative skin test reactor
J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 781-2
43. Renz H, Becker WM, Bufe A & Kleine-Tebbe J
In-vitro-Allergiediagnostik
Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG
JDDG 2006; 4(1): SEITE?
44. Rueff F & Przybilla B
Nebenwirkungen und Erfolg der Insektengifthyposensibilisierung
Allergo J 2005; 14: 560-8
45. Rueff F, Wenderroth A & Przybilla B
Patients still reacting to sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom dosis
J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 1027-32

46. Urbanek R & Dold S

Schlüsselrolle der IgG4-Subklassen-Antikörper bei Schutzentstehung gegen allergische Reaktionen auf Insektenstiche

Monatsschr Kinderheilk 1986; 134: 536-40

47. Urbanek R, Kemeny DM & Richards D

Sub-class of IgG anti-bee venom antibody and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy

Clin Allergy 1986; 16: 317-22

48. Ye YM, Lee SK, Kim SH, Nahm DH, Suh CH & Park HS

Changes of serum cytokines after the long term immunotherapy with Japanese hop pollen extracts

J Korean Med Sci 2006; 21(5): 805-10

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum erfolgreichen Abschluss der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. J. Brasch, für sein Vertrauen und Geduld, wertvolle Anregungen und Diskussionsbereitschaft, bedanken.

Besonders herzlichen Dank schulde ich Herrn Dipl. Ingenieur Hedderich von dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik, für die biometrische Betreuung, seine wertvolle Hilfe und Engagement bei allen statistischen Problemen.

Herrn Professor. Dr. Schwarz, Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UKSH, Campus Kiel, danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Besonderer Dank für die Durchführung der Labortests gilt Frau Gabriele Kolfenbach aus dem Allergielabor des Klinikums für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Für die freundliche Unterstützung beim Aufsuchen der Patientendaten, bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Allergieambulanz und Allergiestation.

Last but not least möchte ich mich bei meinem Ehemann für seine selbstlose Unterstützung bedanken. Dafür, dass er mir den Rücken frei gehalten hat, damit ich mich ganz auf mein Studium und die wissenschaftliche Arbeit konzentrieren konnte, Danke!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Maidusch
Vorname: Tzanka
Geburtsdatum: 23.02. 1965
Geburtsort: Lovetch/ Bulgarien
Anschrift: Dorfstr. 26
24790 Schacht-Audorf
Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1972-1979 Grund- und Hauptschule - Lovetch (Bulgarien)
1979-1984 Englische Sprachgymnasium - Vidin (Bulgarien)
Abschluss: Abitur

Hochschulausbildung

1984- 1989 Universität zu Plövddiv (Bulgarien)
Studiengang: Vorschulpädagogik
Abschluss: Staatsexamen
1995-1997 Universität für Innen- und Weltwirtschaft zu Sofia (Bulgarien)
Studiengang: Betriebswirtschaftslehre
Abschluss: Diplomarbeit „ Handelsmarken in der Werbestrategie eines Betriebes“
2001- 2007 Universität zu Kiel
Studiengang: Zahnmedizin
Abschluss: Staatsexamen

Berufstätigkeit

1990 – 1992 Firma Informbank – Lovetch (Bulgarien)
Übersetzerin und Lehrkraft für englische Sprache
1992- 1995 Selbständig
Führung eines eigenen Geschäftes und weitere Tätigkeit als Übersetzerin

Ausgeübte Tätigkeiten parallel zu den Studiengängen BWL und Zahnmedizin

1995-1996 Organisationsleiterin bei der Zeitung „Cash“ des Schweitzer Verlag „Ringier“.
1996-1997 Kauffrau - Abteilung „Marketing und Verkäufe“ – Electrolux – Bulgarien.
1998-2007 Sachbearbeiterin in der Verwaltung der Praxis für Zahnheilkunde Maidusch.
Schacht-Audorf

2007-2009 Ausbildungsassistentin in Praxis für Zahnheilkunde Maidusch
Seit 2009 – Zahnärztin in Praxis für Zahnheilkunde Maidusch.

