

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

**Epidemiologische Untersuchungen zur Insektengiftallergie –
Auswertung von 232 Fällen aus dem Anaphylaxie-Register**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES*

2019

vorgelegt von: Nadja Satina
geb. am: 25.09.1972 in Irkutsk/Russland

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	5
2.	Summary	7
3.	Einleitung und Fragestellung.....	9
3.1.	Insektengiftallergie	9
3.1.1	Epidemiologie	10
3.1.2	Pathomechanismus	11
3.1.3	Risikofaktoren	12
3.1.4	Klinik	13
3.1.5	Diagnostik	15
3.1.6	Therapie.....	17
3.2.	Anaphylaxie	22
3.3.	Ziel der Arbeit	24
4.	Material und Methoden.....	25
4.1.	Anaphylaxie-Register (AR)	25
4.1.1.	Klassifikation der anaphylaktischen Reaktion nach Schweregrad im Anaphylaxie-Register	26
4.1.2.	Erhebung der Daten aus dem Anaphylaxie-Register	26
4.2.	Patienten und Datenmaterial	27
4.3.	Statistische Auswertung.....	27
5.	Ergebnisse	28
5.1.	Demographische Daten in Bezug auf Geschlecht und Alter	28
5.1.1.	Altersverteilung	28
5.1.2.	Geschlechtsverteilung.....	28
5.2.	Symptome der anaphylaktischen Reaktion	29
5.2.1.	Symptomschwere	29
5.2.2	Art der Symptome	30
5.2.3	Häufigkeit von Haut- und Schleimhautsymptomen	31
5.2.4	Häufigkeit von kardiovaskulären Symptomen	32
5.2.5	Häufigkeit von respiratorischen Symptomen.....	33
5.2.6	Häufigkeit von gastrointestinalen Symptomen	34
5.2.7	Häufigkeit anderer Symptome	35

Inhaltsverzeichnis

5.3.	Anzahl der Symptome.....	36
5.4.	Zeit und Ort der anaphylaktischen Reaktion	37
5.5.	Durchgeführte Diagnostik	39
5.6.	Auslösendes Allergen der anaphylaktischen Reaktion	40
5.7.	Kofaktoren der Insektengiftallergie.....	41
5.8.	Behandlung.....	43
5.9.	Vorsorgemaßnahmen	45
5.10.	Abhängigkeit der Symptomschwere von verschiedenen Einflussgrößen.....	49
6.	Diskussion.....	54
7.	Abbildungsverzeichnis.....	66
8.	Tabellenverzeichnis.....	67
9.	Literaturverzeichnis.....	68
10.	Danksagung	79
11.	Lebenslauf.....	80

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

AR	Anaphylaxie-Register
CAP	Carrier-Polymer-System
CAST	Cellular Antigen Stimulation Test
CCD	kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten (cross-reactive carbohydrate determinants)
ICT	Intracutantest
i.m.	intramuskulär
i.R	im Rahmen
i.v.	intravenös
KGW	Körpergewicht
NORA	Network of Severe Anaphylactic Reactions
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
RAST	Radio-Allergo- Sorbent-Test
SIT	Spezifische Immuntherapie
WAO	World Allergy Organization

1. Zusammenfassung

Insektengiftallergien sind die häufigsten Auslöser von anaphylaktischen Reaktionen mit zum Teil schwerster Ausprägung bei Erwachsenen in Deutschland und werden in erster Linie durch Hymenopteren wie Wespen und Bienen verursacht. In dem seit 2006 bestehenden Anaphylaxie-Register werden schwere Fälle von Anaphylaxie mit kardiovaskulärer und/oder respiratorischer Symptomatik auf verschiedene Allergene wie Insektengifte, Nahrungsmittel oder Arzneimittel erfasst.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, anhand der Daten aus diesem Register mögliche Einflusskriterien auf den Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion einer Insektengiftallergie zu eruieren und Risikofaktoren zu bestimmen. Retrospektiv wurden dazu die Daten aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar von 232 Patienten ausgewertet, die in das Register eingegeben worden waren. Der Zeitraum der erfassten Daten lag zwischen Januar 2008 und März 2014. Neben demographischen Daten wurden Angaben zur Symptomschwere, Art und Häufigkeit der Beschwerden (nach Organsystem), Auslöser, Zeit und Ort der anaphylaktischen Reaktion, durchgeführte Diagnostik, Kofaktoren (Vor- und Begleiterkrankungen, Medikamente), sowie Angaben zu Therapie der Anaphylaxie und Vorsorgemaßnahmen gesammelt.

Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach Ring und Messmer lagen am häufigsten Grad II (56,5%) und Grad III (37,5%) Reaktionen vor. Bei acht Patienten (3,4%) war eine geringgradige Anaphylaxie Grad I und bei 6 Patienten (2,6%) eine hochgradige Reaktion Grad IV aufgetreten. Auslöser dieser Anaphylaxie waren in 78,2% der Fälle Wespen- und in 15,1% Bienenstichereignisse. Knapp über die Hälfte (53%) der von einer Insektengiftallergie betroffenen Patienten waren ältere Menschen zwischen 45 und 64 Jahren. Kinder und Jugendliche (0-17 Jahre) machten nur 6% des Kollektivs aus. Im Gesamtkollektiv waren etwas mehr Männer (55,2%) von einer anaphylaktischen Reaktion auf Hymenopterenstiche betroffen als Frauen.

74,7% der Patienten litten unter Haut- und Schleimhautsymptomen, gefolgt von 72,2% mit kardiovaskulären Beschwerden. Respiratorische Beschwerden hatten 58,7% und gastrointestinale Symptome 36% der Patienten beklagt. Die anaphylaktische Reaktion trat bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 10 Minuten nach dem Stichereignis auf, bei 11 Patienten mit biphasischem Verlauf.

Als mögliche Kofaktoren in Bezug auf die Schwere einer Insektengiftallergie wurden vor allem Vor- und Begleiterkrankungen, Medikamente wie Betablocker und ACE-Hemmer sowie körperliche Betätigung angegeben. Zur durchgeführten Diagnostik zählten die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper gegenüber dem Gesamtextrakt der Gifte und gegenüber Major- und Minorallergenen (98,7%) sowie Hauttestungen (98,3%), die als Prick- und

Zusammenfassung

Intracutan-Test durchgeführt wurden. Hinzu kam die Bestimmung der basalen Mastzelltryptase im Serum (62,1% des Gesamtkollektivs), die bei 93,1% der Patienten normwertig ausgefallen war (<11,4 µg/l).

Die intravenöse Notfalltherapie der Anaphylaxie, die bei 193 Patienten durch einen Arzt erfolgt war, bestand in der Applikation von Kortikosteroiden (91,1%), Antihistaminika (71,5%) und Adrenalin (19,5%). Eine spezifische Immuntherapie (SIT) mit Wespen- oder Bienengift hatten 99,6% der 232 Patienten nach der allergischen Reaktion erhalten.

Ein signifikanter Zusammenhang ($p<0,05$) bestand zwischen dem Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion und der Art der Symptome (Haut- und Schleimhautsymptome, Herz-Kreislaufbeschwerden, respiratorische sowie gastrointestinale Beschwerden). Die Ausprägung der Anaphylaxie korrelierte signifikant mit der Zahl der betroffenen Organsysteme ($p<0,001$). Die Anzahl der kardiovaskulären, respiratorischen und gastrointestinalen Symptome beeinflusste ebenfalls die Symptomschwere der Anaphylaxie hochsignifikant ($p<0,001$), nicht aber die Anzahl der Haut- und Schleimhautsymptome ($p>0,1$). Zudem korrelierte auch der Einsatz von Adrenalin i.v. oder inhalativ signifikant ($p<0,05$) mit der Schwere der anaphylaktischen Reaktion.

Keinen signifikanten Einfluss auf den Schweregrad der Anaphylaxie ($p>0,1$) hatten das Alter und das auslösende Insekt, ebenso wenig Reaktionen auf frühere Insektenstichereignisse, Kofaktoren wie Vor- und Begleiterkrankungen, Medikamente, atopische Erkrankungen, Mastozytose, physikalische Belastung oder psychischer Stress, eine Akuttherapie mit Glukokortikoiden, Antihistaminika oder Adrenalin (als Autoinjektor bzw. i.m.-Injektion) oder eine zuvor durchgeführte spezifische Immuntherapie.

Aus den Ergebnissen der hier vorgestellten Untersuchung lässt sich ableiten, dass Risikofaktoren im untersuchten Kollektiv eine Anaphylaxie begünstigten, nicht aber ihren Schweregrad beeinflussten. Entgegen der gültigen Therapieempfehlungen zur Behandlung der Anaphylaxie wurde Adrenalin im untersuchten Kollektiv nur selten eingesetzt.

2. Summary

Stings of Hymenoptera such as yellow jackets and bees are the main cause of anaphylactic, partly life threatening reactions in adults in Germany. In the anaphylaxis registry, founded in 2006, data of severe anaphylactic reactions with cardiovascular and/or respiratory symptoms caused by different allergens such as insect venom, food or drugs are collected. In this thesis, data collected in the dermatology department of the Saarland University Medical School, and entered into the Anaphylaxis registry, were investigated.

Retrospectively, data from 232 patients, investigated and treated at the department of dermatology, venerology, and allergology of the Saarland University Medical School in Homburg/Saar due to insect venom anaphylaxis between January 2008 and March 2014 were evaluated. Data contained demographic details, such as severity, time, and place of the anaphylactic reaction, elicitor, mode and duration of symptoms; risk factors (concomitant diseases, medical treatment), diagnostic interventions, therapeutic and preventive measures. Severity of anaphylaxis was classified using the Ring and Messmer classification. Reactions of grade II (56,5%) and grade III (37,5%) were most common, mild grade I reactions were found in eight patients, severe reactions of grade IV occurred in six patients. Insect venom allergy was mainly caused by yellow jackets (78,2%), more rarely by bees (15,1%). Adults aged between 45 and 64 years (53%) and male patients (55,2%) were mostly affected, only 6 % of the patients were children (up to 17 years old). Symptoms involved the skin/mucosa in the majority of the cases (74,7%), followed by the cardiovascular (72,2%), respiratory (58,7%) and gastrointestinal (36%) symptoms. Anaphylactic reactions usually began within the first ten minutes after the sting. Eleven patients showed a biphasic reaction. As possible co-factors for the severity of Hymenoptera venom anaphylaxis concomitant diseases and drugs such as ACE-inhibitors and beta blockers as well as physical activity could be identified.

Diagnostic procedures were carried out by serological testing (basal mast cell tryptase, total IgE and venom-specific IgEs (98,7%) as well as skin prick or intracutaneous testing (98,3%). In 93,1% of the patients basal mast cell tryptase was within normal ranges (<11,4 µg/l).

The intravenous acute therapy was performed by application of systemic corticosteroids (91,1%) and antihistamines (71,5%), mostly applied by medical experts. Adrenaline was applied much less frequently (19,5%). 99,6% of 232 patients subsequently received a specific immunotherapy. The severity of anaphylactic reactions significantly correlated with the number of affected organ systems ($p<0,001$), with symptoms ($p<0,05$) of: skin and mucosa, cardiovascular system, respiratory system and gastrointestinal system, as well as adrenaline applied intravenous or inhalative ($p<0,05$). The number of cardiac, respiratory and gastrointestinal symptoms correlated with severity of anaphylaxis as well ($p<0,001$), whilst the number of skin symptoms did not correlate ($p>0,1$).

Summary

No significant correlation ($p>0,1$) was found between the severity of anaphylaxis and the age of the patients, type of insect, former stings reactions, co-factors such as concomitant diseases or intake of several drugs. Parameters such as atopic disorders, mastocytosis, physical and emotional stress, first line medication with corticosteroids, antihistamines, adrenaline as autoinjector and i.m. injection, or venom immunotherapy had no significant influence on severity of anaphylaxis either.

In conclusion, the present investigation showed no significant influence of risk factors on severity of anaphylaxis. Evidently, adrenaline as mean of choice in acute therapy of anaphylactic reactions was applied seldom.

3. Einleitung und Fragestellung

Eine Allergie wird als eine "krankmachende, spezifisch immunologisch vermittelte und gegen Fremdsubstanzen gerichtete Überempfindlichkeitsreaktion des Organismus" definiert (Smith *et al.* 1980). In den letzten Jahrzehnten hat die Prävalenz und Inzidenz allergischer Erkrankungen weltweit – mit regionalen und sozialen Unterschieden – zugenommen (Langen *et al.* 2013). Dies wird vielfach auf einen sogenannten "westlichen Lebensstil" zurückgeführt und ist somit von erheblicher sozioökonomischer Bedeutung sowohl für die Betroffenen als auch das Gesundheitssystem (Ring *et al.* 2010). Allein in Deutschland sind nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts ca. 30% der Bevölkerung Allergiker mit unterschiedlichen Auslösefaktoren der allergischen Reaktionen (Robert Koch-Institut 2015).

Die Anaphylaxie stellt dabei die schwerste Form einer allergischen Sofortreaktion dar und wird z.B. durch Insektenstiche, Lebensmittel und Medikamente hervorgerufen (Ring und Behrendt 1999, Johansson *et al.* 2004). Als akute systemische Reaktion manifestiert sich die Anaphylaxie in verschiedenen Organsystemen. Neben der Haut und Schleimhaut sind besonders das kardiovaskuläre System und der Respirations- sowie Gastrointestinaltrakt betroffen. Eine anaphylaktische Reaktion ist potentiell lebensbedrohlich (Simons *et al.* 2011).

3.1. Insektenstichallergie

Allergien durch Insektenstiche, die in Deutschland die häufigsten Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei Erwachsenen darstellen (Worm *et al.* 2014a), werden in erster Linie durch Stiche staatenbildender Hautflügler (Hymenopteren) hervorgerufen. Wichtigste Vertreter in Europa sind die Familie der echten Bienen (Apidae), zu der die Spezies Honigbiene (*Apis mellifera*) und verschiedene Hummelarten (*Bombus spp.*) gehören, sowie die Familie der Faltenwespen (Vespidae), zu der neben der Gattung der Kurzkopfwespen (*Vespula*) auch die Gattung der Hornissen (*Vespa*) zählt (Mauss 2003). Am häufigsten sind die Kurzkopfwespen mit den Arten *Vespa vulgaris* und *Vespa germanica* für allergische Reaktionen beim Menschen verantwortlich. Im Gegensatz zu den Langkopfwespen sind sie Fleischfresser und sind deshalb häufig in der Nähe von Lebensmitteln und Abfällen zu finden (Przybilla *et al.* 2011), wo es dann gehäuft zu Stichereignissen beim Menschen kommt. Oft bereitet es den betroffenen Patienten jedoch Probleme, das Insekt sicher zu identifizieren (Przybilla *et al.* 2011). Während Bienenstiche die zweithäufigste Ursache von allergischen Reaktionen sind, treten Stichereignisse durch Hornissen und Hummeln eher selten auf (Przybilla und Ruëff 2012).

Abb.1: In Deutschland verbreitete Hymenopteren als Ursache von Insektengiftallergien



Abb.1: In Deutschland verbreitete Hymenopteren als Ursache von Insektengiftallergien: Biene, Wespe, Hummel, Hornisse (Quelle: lizenzfreie Bilder unter <https://pixabay.com/de/>.)

3.1.1 Epidemiologie

Laut Angaben des Robert-Koch-Instituts liegt die Lebenszeitprävalenz Erwachsener für eine ärztlich diagnostizierte Insektengiftallergie bei 2,8%. Frauen weisen mit 3,6% eine höhere Prävalenz als Männer (2,0%) auf. Auch konnte eine Altersabhängigkeit beobachtet werden: mit steigendem Alter nimmt die Prävalenz mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr zu und ist danach wieder rückläufig (Lunden *et al.* 2013). Kinder haben dagegen nur ein geringes Risiko, anaphylaktische Reaktionen nach einem Insektenstichereignis zu entwickeln (Golden 2015).

In Deutschland weisen ca. 25% der Gesamtbevölkerung eine Sensibilisierung gegenüber Hymenopterengift auf. Bei der Mehrzahl der Betroffenen (ca. 20%) tritt eine gesteigerte Lokalreaktion auf. Je nach Region und Berufsgruppe entwickeln ca. 1,2–3,5% der Bevölkerung systemische Allgemeinreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock nach einem Insektenstichereignis (Schäfer 2009).

Die Daten aus dem Anaphylaxie-Register zeigen, dass Insektenstiche die häufigsten Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion bei Erwachsenen (55%) sind. Bei Kindern sind 24% von einer Anaphylaxie durch Insektenstiche betroffen, sodass Insektenstiche in dieser Altersgruppe den zweithäufigsten Auslösefaktor darstellen (Worm und Hompes 2012). Die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen vom Schweregrad III bis IV mit Schock, Atemstillstand oder Kreislaufstillstand nach Hymenopterstich betrug in einer retrospektiven Studie 21% aller Patienten mit einer Insektengiftallergie im Kollektiv (Ruëff *et al.* 2009).

Jährlich werden vom Statistischen Bundesamt ca. 10-20 Todesfälle aufgrund von schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Hymenopterengifte registriert, wobei eine höhere Dunkelziffer vermutet wird (Statistisches Bundesamt 2011). Weltweit wird eine Mortalitätsrate von ca. 0,3-0,48/100.000 Einwohner/Jahr angenommen (Schäfer 2009). Bei den dokumentierten Todesfällen waren 95% auf Einzelstichereignisse zurückzuführen, nur ca. 5% traten nach multiplen Insektenstichen auf (Geyer und Biedermann 2009).

3.1.2 Pathomechanismus

Daten aus dem Anaphylaxie-Register zeigen, dass 70% der Insektengiftanaphylaxien durch Wespen und nur 20% durch Bienen verursacht werden (Worm und Hompes 2012). In der Menge des abgegebenen Toxins bestehen große Unterschiede. So werden bei einem Bienenstich im Durchschnitt 50 bis zu 140 µg, bei einem Wespenstich dagegen nur ca. 1,7–3,1 µg des jeweiligen Toxins abgegeben (Hoffman und Jacobson 1984). Dies röhrt daher, dass bei den Bienen der Stachel und Giftapparat in der Haut verbleibt und weiter Gift abgegeben wird. Die Wespen ziehen den Stachel aus der Haut heraus und können mehrmals stechen (Biló *et al.* 2005). Die im Gift enthaltenen Eiweiße sind Auslöser der Hymenopterengiftallergie, die zu einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion vom Soforttyp (Typ I) nach Coombs und Gell (1963) führen. Durch den Kontakt nach einem Stichereignis durchdringen die Allergenmoleküle die äußeren Haut- bzw. Schleimhautschichten und lösen im Epithelverband Signale für die Entwicklung einer Immunantwort aus. Diese führt letztlich zur Produktion von IgE-Antikörpern (Sensibilisierung). Die IgE-Rezeptoren besitzen eine hohe Affinität zu den Fc ϵ -Rezeptoren an der Oberfläche von Mastzellen und Basophilen, die als Effektorzellen fungieren. Während Mastzellen gewebeständig vorrangig in der Schleimhaut des Respirations- und Gastrointestinaltraktes vorkommen, sind die Basophilen im Blut nachweisbar und können so zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden (Müller *et al.* 2014).

Bei einem wiederholten Kontakt mit dem Allergen kommt es zur Kreuzvernetzung ("Bridging") der zellgebundenen IgE-Antikörper. Es kommt zur Aktivierung der Mastzellen und Basophilen und Degranulation bzw. Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren, vorrangig Histamin. Aber auch Prostaglandine, Leukotriene, Zytokine, Tryptase, ein plättchenaktivierender Faktor, Chemokine und andere Mediatoren können freigesetzt werden. Die freigesetzten Mediatoren führen zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und Kapillardilatation. Dies ist klinisch sichtbar als Ödematisierung des Gewebes. Durch die Stimulation kutaner Nervenendigungen treten klassische Symptome einer allergischen Soforttyp-Reaktion wie Juckreiz auf (Smith *et al.* 1980, Lee und Vadas 2011, Vadas *et al.* 2013). Chemotaktisch bedingt ziehen Zytokine neutrophile Granulozyten und Thrombozyten an, die wiederum Entzündungsmediatoren freisetzen. Außerdem bewirken die freigesetzten Mediatoren eine Kontraktion der glatten Muskulatur im Respirations- und Gastrointestinaltrakt und führen zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und Sekretion der Schleimhäute. So wirken sie vasodilatierend und bronchoobstruktiv (Hoigne 1965). Durch die Aktivierung der Mastzellen und Basophilen kann auch noch Stunden nach der allergischen Reaktion ein Anstieg der Mastzelltryptase im Serum, besonders der nicht kontinuierlich sezernierten β -Tryptase nachweisbar sein (Brockow *et al.* 1999, Schwartz 2001). Dies kann sogenannte biphasische Reaktionen auslösen. Bei Patienten mit einer Mastozytose wird im Rahmen allergischer bzw. anaphylaktischer Reaktionen zudem

Einleitung und Fragestellung

eine IgE-unabhängige direkte Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen angenommen (Kors *et al.* 1993).

Die Zusammensetzung der Hymenopterengifte besteht aus niedermolekularen Substanzen (z. B. biogenen Aminen wie Histamin), potentiell allergenen Peptiden (z.B. Melittin in Bienengift) und Proteinen (z. B. Phospholipase, Hyaluronidase, saure Phosphatase). Sie ist speziesabhängig und kann je nach Entwicklungsstand des Insekts und den vorherrschenden Umweltbedingungen variieren (Reimers und Müller 2002). Insbesondere die Peptide und Phospholipasen wirken zyto- und neurotoxisch, während Hyaluronidasen zusammen mit den biogenen Aminen die Ausbreitung des Toxins begünstigen (Przybilla und Ruëff 2010).

Heutzutage sind für Europa 13 Bienengiftallergene und ihre Varianten (*Apis spp.*), sechs Kurzkopfwespengiftallergene und ihre Varianten (*Vespa spp.*), drei europäische Papierwespengiftallergene (*Polistes spp.*), drei Langkopfwespengiftallergene (*Dolichovespula spp.*) und drei Hornissen- (*Vespa spp.*) sowie zwei Hummelgiftallergene (*Bombus spp.*) relevant (Ollert und Blank 2015, WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee 2017, Jakob *et al.* 2017).

Hauptallergene, auch Majorallergene genannt, werden als diejenigen Allergene (Antigene) im Hymenopterengift definiert, gegen die bei 50% der Patienten Antikörper nachgewiesen wurden. Majorallergene im Bienengift sind neben der Phospholipase A2 (*Api m 1*) auch Hyaluronidase (*Api m 2*), saure Phosphatase (*Api m 3*), das Peptid Melittin (*Api m 4*) und Allergen C. Im Wespengift treten die beiden Majorallergene Phospholipase A1 (*Ves v 1*) und Antigen 5 (*Ves v 5*) in Erscheinung, daneben ist Hyaluronidase (*Ves v 2*) von untergeordneter Relevanz (Reimers und Müller 2002, Przybilla und Ruëff 2012). Aufgrund der Verwandtschaft besteht bei Bienengift eine hohe Kreuzreaktivität zu Hummelgift, bei Wespengift zu Hornissengift (King und Stangfort 2000). Serologische Kreuzreaktionen zwischen Bienen- und Wespengift treten bei 30–40% der Patienten auf. Diesen Reaktionen liegen zum einen echte Doppelsensibilisierungen auf beide Hymenopterengifte, viel häufiger aber IgE-Antikörper gegenüber kreuzreaktiven Kohlenhydratdeterminanten (cross-reactive carbohydrate determinants, CCDs) in den Hymenopterengiften zugrunde (Hemmer 2009). Mit der Einführung rekombinanter CCD-freier Allergene können echte Doppelsensibilisierungen von serologischen und klinisch nicht relevanten Kreuzreaktionen unterschieden werden (Beyer und Tiedemann 2009).

3.1.3 Risikofaktoren

Bestimmte Berufsgruppen, z.B. Imker und ihre Nachbarschaft, Obst- und Bäckereifachverkäufer sowie Personen mit beruflicher Tätigkeit im Freien wie Gärtner, Bauarbeiter, Dachdecker und Landwirte sowie die Ausübung von Aktivitäten im Freien können durch ihre Exposition für eine Hymenopterengiftallergie prädisponiert sein. (Przybilla 1999).

Einleitung und Fragestellung

Risikofaktoren einer schweren Anaphylaxie auf Hymenopterengift stellen ein höheres Alter (ab 40 Jahre), Begleiterkrankungen insbesondere des Herz-Kreislaufsystems und ein Asthma bronchiale dar (Przybilla 1999). Das Vorliegen einer Atopie stellt jedoch nur bei Menschen mit erhöhter Allergenexposition wie z.B. Imkern ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer anaphylaktischen Reaktion auf einen Hymenopterenstich dar (Müller 2005). Allerdings scheint im Kindesalter eine Atopie ein Risikofaktor für das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen auf Insektengift zu sein. So wurde in einer israelischen Studie berichtet, dass bei 13- bis 14-jährigen Schulkindern mit atopischen Erkrankungen die Häufigkeit und Schwere allergischer Reaktionen auf Hymenopterenstiche deutlich höher war als bei Kindern ohne Atopie (Graif et al. 2009). Auch physische und psychische Belastungssituationen können eine Insektengiftallergie triggern (Sieber 2016).

Die Medikamenteneinnahme von ACE-Hemmern, Betablockern oder nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) ebenso wie eine erhöhte Konzentration der basalen Mastzelltryptase stellt wie bei anaphylaktischen Reaktionen allgemein einen Risikofaktor für die Ausbildung einer schweren anaphylaktischen Reaktion dar (Ruëff et al. 2009). Werte der basalen Serum-Tryptase von 20 µg/l waren mit einem 3,8-fach höheren Risiko verbunden, eine lebensbedrohliche Anaphylaxie zu entwickeln (Przybilla et al. 2004). Zudem hat eine Studie gezeigt, dass eine schwere allergische Allgemeinreaktion auf einen Hymenopterenstich in der Vorgeschichte die Symptome bei einem erneuten Stichereignis potenzieren kann. Eine leichte Systemreaktion nach ein oder mehreren vorangegangenen Feldstichen war allerdings ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine schwere Anaphylaxie assoziiert (Ruëff et al. 2009). Dagegen liegt das Risiko, eine systemische Reaktion auf einen Hymenopterenstich zu entwickeln, bei gesteigerten Lokalreaktionen in der Vorgeschichte bei 0 bis 7%. Während bei wiederholten gesteigerten Lokalreaktionen kein Risiko für das Auftreten einer Allgemeinreaktion besteht, kann laut einer Studie von Pucci et al. (2015) bei nur einmaliger gesteigerter Lokalreaktion das Risiko einer Allgemeinreaktion nicht ausgeschlossen werden. Todesfälle durch eine schwere Insektengiftanaphylaxie sind neben dem Alter auch durch Komorbiditäten und oben beschriebenen Triggerfaktoren mitverursacht (Simons et al. 2015).

3.1.4 Klinik

Lokale Reaktionen auf Insektenstiche mit einer Schwellung und Rötung an der Einstichstelle als Reaktion auf die Toxinwirkung können ohne Immunantwort erfolgen. Die Hautreaktion durchmisst hierbei in der Regel weniger als 10 cm und ist nach einigen Stunden abgeklungen. Bei bis zu 25% der Bevölkerung kann eine gesteigerte örtliche Reaktion ("large local reaction") auftreten. Bei Imkern beträgt die Prävalenz sogar 38% (Biló et al. 2005). Dabei durchmessen die Hautreaktionen mehr als 10 cm und persistieren über mindestens einen Tag, manchmal sogar bis zu einer Woche. Sie sind oft begleitet von einer nicht infektiösen Lymphangitis und

Einleitung und Fragestellung

leichten Allgemeinsymptomen. Vermutet wird eine allergische, allerdings nicht zwingend IgE-vermittelte Genese (Przybilla *et al.* 2011). Systemische Reaktionen oder Allgemeinreaktionen nach Hymenopterenstichen treten als IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion "ohne einen örtlichen Zusammenhang zur Einstichstelle" auf (Przybilla *et al.* 2011). Sie können einerseits nur die Haut und Schleimhaut mit Juckreiz, Urtikaria, Angioödem oder Flush-Symptomatik betreffen. Andererseits können sie als Hautfernsymptome in unterschiedlicher Ausprägung von mild bis lebensbedrohlich auf den Gastrointestinaltrakt, das Herz-Kreislaufsystem und/oder den Respirationstrakt übergreifen. Die freigesetzten Mediatoren können neben Erbrechen und Durchfall zu einer Hypotonie, Tachykardie, Atemnot bis zur Asphyxie mit einer Bewusstlosigkeit führen (Ring *et al.* 2004). Alle Organsysteme können dabei betroffen sein. (Scarlet 2006). In der schwersten Ausprägung der allergischen Reaktion können Atemstillstand und Kreislaufversagen zum anaphylaktischen Schock führen (Worm *et al.* 2014a). Die Beeinträchtigung des Herz-Kreislaufsystems (Herzrhythmusstörungen, Hypotonie mit intravasalem Blutverlust) oder Respirationstraktes (Bronchokonstriktion, Dyspnoe, Atemnot, Engegefühl in der Brust, Hypersekretion, Ödeme) sind dabei hauptsächlich für einen letalen Ausgang verantwortlich (Pumphrey 2003, Triggiani *et al.* 2014). In sehr seltenen Fällen sind dafür auch eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung oder eine Überdosierung des Adrenalins im Rahmen der Akuttherapie verantwortlich. (Mosbech 1983, Pumphrey 2004).

Typische Symptome einer Allgemeinreaktion treten je nach Allergenart und -menge sowie Eintrittspforte meist innerhalb von wenigen Sekunden bis zu einer Stunde auf (Bochner und Lichtenstein 1991). Dabei ist die allergische Reaktion umso schwerer ausgeprägt, je kürzer die Zeit zwischen der Allergenexposition und dem Auftreten erster Symptome ist (Ring und Messmer 1977). Auch ein biphasischer Verlauf wurde beschrieben. Dabei kommt es nach der systemischen Reaktion und anschließender Besserung mit Symptomfreiheit nach durchschnittlich 7-10 Stunden zu erneuten Reaktionen. Diese können schwerer ausgeprägt sein als die initialen Reaktionen. (Stark und Sullivan 1986, Sicherer und Leung 2015). Der Pathomechanismus dieser Spätphasenreaktion einer Soforttypallergie ist hierbei durch die Aktivierung und Einwanderung von eosinophilen Granulozyten geprägt (Smith *et al.* 1980). In seltenen Fällen können Stichereignisse ohne eine allergische Reaktion, aber durch die Toxinwirkung des InsektenGiftes zur Hämolyse, zerebralen Störungen oder schweren Leber- und Nierenparenchymenschädigungen führen. Dies ist möglich, wenn Erwachsene von 50-100, Kinder von 10-50 Stechimmen gleichzeitig gestochen wurden und somit eine sehr hohe Menge der im Gift enthaltenen biogenen Amine (meist Histamin) in den Körper gelangt (Biló *et al.* 2005). Stiche im Gesichtsbereich können zu Schwellungen mit Kloß- und Engegefühl im Hals oder Stiche in die Luftröhre durch Verschlucken des Insekts zu einer bedrohlichen Obstruktion führen (Sieber 2016).

3.1.5 Diagnostik

Die Differenzierung zwischen einer lokalen und systemischen Reaktion auf ein Insektenstichereignis ist laut Empfehlungen der Fachgesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Grundlage für die Einleitung diagnostischer Maßnahmen und einer spezifischen Immuntherapie (SIT). Eine über die Anamnese hinausgehende Diagnostik ist erst dann notwendig, wenn Allgemeinsymptome nach einem Stichereignis aufgetreten sind (Przybilla *et al.* 2011). Da bei bis zu 25% der Allgemeinbevölkerung und ca. 50% der Kinder eine klinisch nicht relevante Sensibilisierung gegenüber Hymenopterengift nachweisbar ist, sind i.R. von Blutuntersuchungen bei Patienten ohne Allgemeinsymptome oftmals positive Testbefunde zu erwarten (Schäfer 2009). Dies kann den Patienten erheblich verunsichern, wenn wegen fehlender Allgemeinsymptome nicht die Indikation zur spezifischen Immuntherapie gestellt wird. Gemäß der gültigen Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Hymenopterenallergie ist in diesem Fall auf eine weiterführende Diagnostik zu verzichten (Przybilla *et al.* 2011).

Basis der Diagnostik ist stets eine ausführliche Anamneseerhebung. Dabei geht es darum, anhand der Angaben zum Intervall zwischen dem Stich und der Reaktion, der Klassifikation der klinischen Symptomatik und Identifizieren des auslösenden Insekts den Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion festzulegen und das individuelle Anaphylaxierisiko des Patienten abzuschätzen (Przybilla *et al.* 2011). Wenn auch die Identifikation des ursächlichen Insekts oftmals schwierig ist, können Begleitumstände des Stichereignisses hilfreiche Informationen zum auslösenden Insekt liefern. Stichereignisse auf Wiesen oder bei der Gartenarbeit sind eher Bienen, solche beim Grillen oder in der Nähe von Abfalleimern eher Wespen zuzuordnen (Müller 2010). Zudem sind Informationen zu Risikofaktoren, Vor- und Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme, aber auch Reaktionen auf frühere Stichereignisse sowie eine mögliche berufliche Exposition des Patienten für die Diagnostik und weitere Therapieplanung unerlässlich. Die klinische Symptomatik dient zudem der Abgrenzung möglicher Differentialdiagnosen.

Aufgrund der Tatsache, dass in der Regel allergische Reaktionen auf Hymenopterengift IgE-vermittelt sind, ist die routinemäßige Allergiediagnostik auf den Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gerichtet. So werden bei systemischen Soforttypreaktionen auf Insektenengift im Allgemeinen eine serologische Antikörperbestimmung gegen Hyomenopterengift-spezifisches IgE und Hauttests durchgeführt. Diese dienen zudem der Erfassung des Anaphylaxierisikos für den Patienten (Przybilla *et al.* 2011). Diese Untersuchungen sollten wegen einer möglichen Refraktärphase frühestens eine Woche nach dem akuten Stichereignis erfolgen. Bei zweifelhaften Testergebnissen sollten sie drei bis vier Wochen nach der ersten Testung wiederholt werden (Goldbert und Confino-Cohen 1997). Im Falle des neuerlichen Stichs derselben Insektenart kann es zu einem Anstieg der Reaktivität gegen nur das eine

Einleitung und Fragestellung

InsektenGift mit einem "Boostereffekt" kommen, sodass dann das auslösende Insekt einfacher identifiziert werden kann (Klimek *et al.* 2016). Zum serologischen Nachweis der IgE-Antikörper wird üblicherweise eine *in-vitro*-Bestimmung von allergenspezifischen IgE-Antikörpern und Gesamt-IgE im RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) bzw. dem weiterentwickelten ImmunoCAP (Carrier-Polymer-System) durchgeführt. Dabei erfolgt der Antikörper-Nachweis im RAST durch radioaktiv markierte Tracer, die an den Antikörper-Antigen-Komplex binden (Campbell *et al.* 2012). Die *in-vitro*-Diagnostik ist besonders dann von Bedeutung, wenn schwere allergische Reaktionen im Hauttest zu erwarten sind (Lieberman *et al.* 2010). Aufgrund der geringen oder fehlenden Verfügbarkeit von Allergenen anderer Hymenopterenspezies als Bienen und Wespen kann bei Reaktionen nach Hummel- bzw. Hornissenstichen Bienen- bzw. Wespengift wegen ihrer partiellen Kreuzreaktivität eingesetzt werden (Hemmer 2009). Die diagnostischen *in-vitro*-Testverfahren haben gelegentlich eine relativ geringe Spezifität und zeigen oft Kreuzreaktionen. Dies führt oftmals zu keinem eindeutigen Hinweis auf eine IgE-vermittelte InsektenGiftallergie trotz systemischer Reaktion auf einen Insektenstich (Müller *et al.* 2014). Neue Erkenntnisse über die molekulare Zusammensetzung von Hymenopterengiften verbesserten die *in-vitro*-Diagnostik besonders im Hinblick auf doppelt positive Testergebnisse. Immer mehr rekombinant hergestellte Einzelallergene mit einer höheren Spezifität für diagnostische Verfahren stehen zur Verfügung. Dies ermöglicht eine Differenzierung zwischen echter Doppelsensibilisierung und Kreuzreaktivität (Ollert und Blank 2015). Damit verbunden ist häufig auch eine verbesserte Identifizierung des auslösenden InsektenGiftes (Müller *et al.* 2014). Routinemäßig wird für Bienengift das rekombinante Majorallergen Api m1 (Phospholipase A2) und für Wespengift Ves v1 (Phospholipase A1) und Ves v5 (Antigen 5), zudem das rekombinante Allergen Pol d 5 (Antigen 5) der europäischen Papierwespe (Ollert und Blank 2015) eingesetzt. Von Vorteil ist auch, dass kommerziell erhältliche Tests mehrere Allergene gleichzeitig testen können (Ludman und Boyle 2015). Bei klinisch relevanten Mehrfach-Sensibilisierungen, insbesondere im Falle der Wespengiftallergie, können häufig zusätzliche Kosten und Risiken einer zweiten Immuntherapie vermieden werden (Müller *et al.* 2014).

Bei dem Verdacht auf eine allergische Soforttyp-Sensibilisierung gegen Hymenopterengift besteht die Indikation für eine *in-vivo* Hauttestung (Rüeff *et al.* 2010). Dafür stehen Prick- und Intracutan-Testverfahren zur Verfügung. Dabei wird das Allergen auf intakte oberen Hautschichten gebracht und mit der Pricklanzette eingestochen bzw. intracutan eingespritzt, üblicherweise am volaren Unterarm. Im Falle einer Sensibilisierung kommt es bei seinem Kontakt mit den IgE-tragenden Mastzellen durch deren Granulation und Freisetzung von Mediatoren wie Histamin zu einer Quaddelbildung und Rötung. Gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen mittels Hauttestungen wird als Standard der Prick-Test

Einleitung und Fragestellung

eingesetzt. Wenn trotz klinischem Verdacht auf eine Allergie der Prick-Test negativ ausfällt, kann er um den schmerzhafteren, aber sensitiveren Intracutan-Test ergänzt werden. Als positive Testreaktion bei Ablesung nach 15–20 Minuten gilt eine Quaddelbildung im Prick-Test von ≥ 3 mm und im Intracutan-Test von ≥ 5 mm Durchmesser (Ruëff *et al.* 2010). Für die Ermittlung der Reaktionsschwelle werden im Prick-Test Konzentrationen von 1,0, 10 und 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ der Giftkonzentration eingesetzt. Im Intracutan-Test werden Konzentrationen zwischen 10^{-6} und $10^{-2} \mu\text{g}/\text{ml}$ verwendet. Auf den Intracutan-Test sollte bei negativem Prick-Test außer bei Kindern im Vorschulalter nicht verzichtet werden. Beurteilt wird das Ausmaß der Quaddel- und Erythembildung am volaren Unterarm (Ruëff *et al.* 2010). Systemische Reaktionen i. R. der Hauttestungen sind selten, dennoch sollte bei Risiko-Patienten die Durchführung ggf. unter stationären Bedingungen in ärztlicher Notfallbereitschaft erfolgen (Ruëff *et al.* 2010). Kontraindikationen für die Durchführung des Tests stellen Hauterkrankungen im Testfeld, ein reduzierter Allgemeinzustand, ein therapeutisch nicht gut eingestelltes Asthma bronchiale, Schwangerschaft und die Behandlung mit Betablockern dar (Ruëff *et al.* 2010). Zudem ist die Bestimmung der basalen Tryptase im Serum im Rahmen der Labordiagnostik wichtig (Przybilla *et al.* 2011). Die Messung der Gesamt-Serumtryptase dient dem Hinweis auf eine Mastozytose. Ein Anstieg der basalen Werte der kontinuierlich sezernierten α -Tryptase wird durch die Freisetzung von β -Tryptase aus den Mastzellgranula bei einer allergischen Reaktion bedingt. Sie kann sich schon 15 Minuten nach einer Systemreaktion zeigen (Schwartz *et al.* 1995).

Bei Patienten mit negativen Haut- und *in-vitro*-Tests kann oftmals anhand zellulärer Testverfahren eine Insektengift-Sensibilisierung diagnostiziert werden. Dazu zählen Testverfahren wie der Basophilenaktivierungstest (BAT), der CAST-ELISA (Cellular Antigen Stimulation Test) zum Nachweis einer erhöhten Leukotrienproduktion oder der Histamin-Liberationstest (Przybilla und Kapp 2014, Ludman und Boyle 2015, Klimek *et al.* 2016). Allerdings gehören diese Testverfahren zur speziellen Diagnostik und werden nur bei unklaren Befunden in der Routinediagnostik eingesetzt. Neuere Erkenntnisse haben gezeigt, dass der basale Spiegel des plättchenaktivierenden Faktors, der als Mediator aus den Mastzellen und Basophilen freigesetzt wird, mit der Schwere einer allergischen Hymenopterenstichreaktion korreliert (Pravettoni *et al.* 2014). Seine Bestimmung erfolgt gelegentlich i.R. der Diagnostik einer Hymenopterengiftallergie, ist aber ebenfalls kein Routineverfahren (Sicherer und Leung 2015).

3.1.6 Therapie

Die Therapie einer akuten Reaktion nach einem Hymenopterenstich erfolgt symptomatisch. Bei schweren Allgemeinreaktionen ist eine Nachversorgung im Hinblick auf zukünftige Stichereignisse mit Aufklärung des Patienten über Meidung von Stichereignissen und

Einleitung und Fragestellung

Selbsthilfemaßnahmen dringend erforderlich. Sie unterbleibt aber in vielen Fällen, da die meisten Patienten nach durchgeföhrter Notfalltherapie häufig nicht erneut in der Praxis oder Klinik vorstellig werden (Klimek *et al.* 2016). Örtliche Reaktionen werden mit kühlenden Umschlägen und oralen Antihistaminika sowie topischen Kortikosteroiden behandelt. Bei gesteigerten Lokalreaktionen wird auch systemisch 0,5-1 mg Prednisolonäquivalent/kg KGW eingesetzt. (Przybilla *et al.* 2011). Das Management einer Hymenopterengiftallergie mit Allgemeinreaktionen umfasst sowohl die Akutbehandlung (s.Tab.1) als auch Strategien zur Prävention (z.B. SIT) sowie eine ausreichende Nachbetreuung der Patienten (Przybilla *et al.* 2011).

Tab.1: Notfallmedikation in Bezug auf den Schweregrad der Anaphylaxie

Lokale Stichreaktion	Kühlende Umschläge, orale Antihistaminika, topisch oder ggf. systemisch Corticosteroide
Grad I	<u>Basismaßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none">• Lagerung,• Überwachung der Vitalparameter- H1-Antihistaminika i.v.- Glucocorticoide i.v.- Nachbeobachtung
Grad II	<u>vorwiegend vaskulär:</u> <ul style="list-style-type: none">- Volumenzufuhr, NaCl <u>vorwiegend pulmonal:</u> <ul style="list-style-type: none">- Sauerstoffzufuhr- Adrenalin inhalativ (eventl. i.m.)- β2-Agonisten inhalativ (eventl. i.v.)- stationäre Beobachtung
Grad III	<u>Bei Schock:</u> <ul style="list-style-type: none">- Adrenalin 0,3-0,5 mg i.m. oder 0,1 mg/min i.v.- Kolloid- Stationäre Beobachtung
Grad IV	<u>Herz-Kreislaufstillstand:</u> <ul style="list-style-type: none">- Kardiopulmonale Reanimation- Verlegung auf die Intensivstation

Tab.1: Akuttherapie bei Insektengift-Anaphylaxie (mod. nach Ring *et al.* 2014)

Bei systemischen anaphylaktischen Reaktionen ab Grad III ist gemäß der nationalen und internationalen Therapieempfehlungen (Ring *et al.* 2014, Muraro *et al.* 2014, Simons *et al.*

Einleitung und Fragestellung

2015) beim Auftreten erster allergischer Symptome als Sofortmaßnahme eine Pharmakotherapie mit Adrenalin (Epinephrin) indiziert. Sie führt zu Bronchodilatatio und, Vasokonstriktion mit Reduktion der Ödembildung durch eine verringerte Gefäßpermeabilität. Außerdem führt sie auch zu einer gesteigerten Kontraktilität des Herzens. Bei reanimationspflichtigen Patienten ist eine intravenöse Gabe von Adrenalin essentiell. Sonst kann die initiale Adrenalin-Gabe auch intramuskulär in einer Dosis von 0,01 ml/kg KGW, entsprechend einer Maximaldosis von 0,5 mg bei Erwachsenen und 0,3 mg bei Kindern, appliziert werden (Kemp *et al.* 2008, Lieberman *et al.* 2010). Die i.m. Gabe von Adrenalin kann mittels Epinephrin- Autoinjektor auch von Laien eingesetzt werden. Sie hat außerdem den Vorteil, dass das Risiko besonders von kardiovaskulären Nebenwirkungen oder einer Überdosierung gegenüber der Applikation in intravenöser Form signifikant niedriger ist (Campbell *et al.* 2015). Allerdings zeigen retrospektive Studien oftmals einen zu seltenen Gebrauch von Adrenalin als Akutmaßnahme (Worm *et al.* 2014b, Simons *et al.* 2015, Grabenhenrich *et al.* 2018). Laut Daten aus dem Anaphylaxie-Register betrug die Anwendung von Adrenalin in den letzten 10 Jahren 27,1%, wobei in den Jahren 2015 bis 2017 ein Anstieg des Einsatzes auf 30,6% verzeichnet werden konnte (Grabenhenrich *et al.* 2018), nachdem zuvor die Applikation von Adrenalin bei weniger als 20% lag (Worm und Hompes 2012). Interessanterweise war die erfolgreiche Administration von Adrenalin in den deutschsprachigen Ländern mit mindestens 19,6% deutlich niedriger als in Griechenland, Frankreich und Spanien (maximal 66,7%) und demzufolge als Primärmaßnahme noch verbesserungswürdig (Grabenhenrich *et al.* 2018). Nach der Akutbehandlung sollten weitere (sekundäre) Interventionsschritte erfolgen: Nach Möglichkeit sollte der Trigger entfernt werden und eine korrekte symptomorientierte Lagerung (modifizierte Trendelenburg-Lagerung) des Patienten erfolgen (Geyer und Biedermann 2009). Je nach Beschwerdeausmaß ist eine sofortige Gabe von 100% Sauerstoff mit hohem Fluss z.B. über eine Atemmaske und eine adäquate intravenöse Volumengabe gegen die anaphylaktisch bedingte Hypovolämie notwendig (Muraro *et al.* 2014, Ring *et al.* 2014). Bei Bronchospasmus oder Larynxödem kann die zusätzliche Inhalation von Adrenalin auch über einen Vernebler zusammen mit der Sauerstoffgabe erfolgen (Muraro *et al.* 2014). Bei einer Bronchialobstruktion ist die Anwendung von inhalativen Bronchodilatatoren (β -Adrenorezeptoragonisten) sinnvoll (Ring *et al.* 2014). Als Thirdline-Management ist durch die Mediatorfunktion des Histamins der Einsatz eines H1-Antihistaminikums zur Blockade der Histaminwirkung auf die allergische Reaktion angezeigt. Allerdings haben Antihistaminika gegenüber dem Adrenalin einen langsameren Wirkungseintritt, jedoch ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil und eine große therapeutische Breite. Ihr Einsatz wird daher im Anfangsstadium empfohlen (Runge *et al.* 1992). Glucocorticoide werden besonders bei asthmatischen Beschwerden eingesetzt und wirken unspezifisch membranstabilisierend protrahierten und biphasischen allergischen Reaktionen

Einleitung und Fragestellung

entgegen (Tryba *et al.* 1994). Anschließend sollte, je nach Ausprägung der Systemreaktion, eine ärztliche Überwachung bis zum Abklingen der Symptomatik erfolgen. Dabei sollte das Risiko zukünftiger Reaktionen eruiert und ein Anaphylaxie-Notfallplan erstellt werden. Wenn notwendig, sollte ein Adrenalin Autoinjektor nach ausführlicher Aufklärung zum Einsatz und zur Handhabung verschrieben werden. Dieser sollte dann von Risikopatienten stets mitgeführt werden (Ring *et al.* 2014). Eine Nachuntersuchung beim Facharzt im ambulanten oder stationären Bereich dient der Eruierung von Triggerfaktoren, der Risikobewertung und Aushändigung eines Allergie-Passes. Dabei kann auch die Indikation zur Einleitung einer SIT gestellt werden (Przybilla *et al.* 2011, Muraro *et al.* 2014).

Langfristig ist die SIT die einzige kausale Therapie einer Hymenopterengiftallergie mit Allgemeinsymptomen. Sie bietet einen Schutz vor neuerlichen systemischen Stichreaktionen bei fast allen Patienten. Unabhängig vom Schweregrad ist sie mit wenigen Ausnahmen bei Patienten mit anaphylaktischen Allgemeinreaktionen nach Hymenopterenstichen indiziert. Die Dauer sollte drei bis fünf Jahre betragen um eine klinische Toleranz gegenüber dem bekannten Allergen bei den Patienten zu erreichen (Przybilla *et al.* 2011). Üblicherweise wird sie in einer Erhaltungsdosis von 100 µg des jeweiligen Insektengiftes pro Applikation verabreicht. Es kann aber z.B. bei rezidivierenden systemischen Reaktionen nach einem Feldstich oder im Rahmen einer Stichprovokation eine Dosiserhöhung auf 200 µg pro Applikation notwendig werden (Ruëff und Przybilla 2014).

Allerdings hält der Schutz durch eine erfolgreiche SIT nicht bei allen Menschen dauerhaft an und kann für Patienten mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko (z.B. bei Mastozytose) eine lebenslange Immuntherapie erforderlich machen (Przybilla und Kapp 2014). Dagegen kann der Stich eines lebenden Insekts ohne nachfolgendes Auftreten von Allgemeinsymptomen im Rahmen eines Feldstiches die Beendigung der SIT indizieren. Dies gilt auch bei einer Stichprovokation ohne Auftreten von Allgemeinsymptomen, die als standardisierter Parameter verlässliche Aussagen zur Reaktionslage gibt (Klimek *et al.* 2016). Eine Beendigung erfolgt bei guter Verträglichkeit der Immuntherapie ohne anaphylaktische Nebenwirkungen (Ruëff und Przybilla 2014). Der Einsatz des Basophilenaktivierungstests als Entscheidungshilfe für die Beendigung der SIT wird diskutiert (Ludman und Boyle 2015). Die spezifische Immuntherapie schützt durchschnittlich 90% der behandelten Patienten vor neuerlichen systemischen Insektenstichreaktionen. Dabei zeigen 95% der Allergiker gegen Wespengift und 80% der Allergiker gegen Bienengift nach erfolgter SIT keine oder nur eine schwache Reaktion auf ein erneutes Stichereignis (Zuberbier 2016). So ist neben der Symptomreduktion von anaphylaktischen Reaktionen nach einem Hymenopterenstich auch eine Steigerung der Lebensqualität von Risikopatienten ein bedeutender Vorteil der SIT. Zudem ist sie besonders bei prädisponierten Personengruppen mit häufigen Stichereignissen (z.B. Imker) kosteneffektiv (Ludman und Boyle 2015). Auf die Prävention einer Anaphylaxie durch eine

Einleitung und Fragestellung

Insektengiftallergie sollte mehr geachtet werden, die aus den zeitnahen Informationen nach dem Stichereignis hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Optionen (z. B. SIT) besteht. (Manmohan *et al.* 2018).

Allerdings birgt die SIT grundsätzlich die Gefahr ernster Nebenwirkungen und eines inkompletten Schutzes. Deshalb muss ihre Indikationsstellung gründlich geprüft werden (Przybilla *et al.* 2011). Die SIT muss leitliniengerecht erfolgen und sollte nur von allergologisch erfahrenen Ärzten durchgeführt werden. Dies ist möglicherweise auch ein Grund, warum die SIT trotz hoher Erfolgsraten immer noch zu selten, nach Schätzungen bei nur ca. 20% der für eine SIT bei Insektengiftallergie geeigneten Patienten, durchgeführt wird (Przybilla und Kapp 2014). Das Problem wiederholter systemischer Nebenwirkungen machte früher eine Fortführung der SIT unmöglich. Heute kann dieses Problem durch Gabe des Anti-IgE-Antikörper Omalizumab und eine Erhöhung der Behandlungsdosis gelöst werden, wobei Omalizumab in dieser Indikation bislang aber noch nicht zugelassen ist (Przybilla und Kapp 2014).

Maligne Tumoren, Autoimmunerkrankungen oder anderen Erkrankungen des Immunsystems stellen ebenso wie schwere kardiovaskuläre Erkrankungen eine dauerhafte Kontraindikation für die Einleitung einer SIT dar (Przybilla *et al.* 2011). Dagegen sind ein grippaler Infekt, ein unzureichend eingestelltes Asthma bronchiale, eine Schwangerschaft, eine Impfung mit Infektionserregern oder eine Non-Compliance temporäre Kontraindikationen für eine SIT (Kleine-Tebbe *et al.* 2009). Auch bei der Einnahme von Betablockern oder ACE-Hemmern ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor der Durchführung einer SIT abzuschätzen, oft ist eine medikamentöse Umstellung notwendig (Sieber 2016).

Patienten mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko sollten permanent ein Notfallset (s. Tab.2) mitführen. Dieses sollte aus einem oder zwei Adrenalin-Autoinjektoren, einem Corticosteroid in flüssiger oder Tablettenform und einem Antihistaminikum in flüssiger oder Tablettenform bestehen. So kann das Notfallset direkt bei einem Stichereignis auch von Laien eingesetzt werden (Przybilla *et al.* 2011). Bei Patienten mit häufigeren gesteigerten Lokalreaktionen ist ein Adrenalin-Autoinjektor verzichtbar, während Patienten mit einer einmalig aufgetretenen gesteigerten Lokalreaktion aufgrund des möglichen Risikos einer Allgemeinreaktion bei einem erneuten Stichereignis einen Adrenalin-Injektor mitführen sollten (Pucci *et al.* 2015).

Tab.2: Bestandteile und Applikationsweise des Notfallsets

Medikament	Applikationsform und Dosierung
Adrenalin	Autoinjektor i. m. -> 10-30 kg 150 µg -> 30 kg 300 µg -> 50 kg 500 µg
Antihistaminikum	Nach Patientenalter und -präferenz als Tropfen oder Tablette Tagesdosis kann als Einzeldosis genommen werden, 2- bis 4-fache Standarddosierung bis max. 4 Tabl.
Glucocorticoide	Nach Patientenalter und -präferenz rektal oder oral (Tropfen oder Tablette) 50-100 mg Prednisolonäquivalent
optional β-Mimetika	z. B. bei Asthma bronchiale oder bei zu erwartender Obstruktion der Atemwege inhalatives Adrenalin-Präparat

Tab. 2: Bestandteile und Applikationsweise des Notfallsets (nach Worm *et al.* 2014)

3.2. Anaphylaxie

In einem Konsensuspapier der World Allergy Organisation (WAO) von 2003 einigte man sich auf die Definition einer Anaphylaxie als eine "akute schwere oder lebensbedrohliche generalisierte oder systemische Hypersensitivitätsreaktion" (Johansson *et al.* 2004), deren Interpretation die eindeutige Diagnosestellung einer Anaphylaxie jedoch erschwerte. Mit dem Ziel einer allgemeingültigen Definitionsfestlegung und der Etablierung von Diagnosekriterien wurde im Juli 2005 in einem zweiten Symposium des amerikanischen National Institute of Allergy and Infectious Disease und dem Food Allergy and Anaphylaxis Network mit Vertretern aus Nordamerika, Europa und Australien eine Anaphylaxie als "eine schwerwiegende allergische Reaktion, die plötzlich einsetzt und zum Tode führen kann" definiert (Sampson *et al.* 2006). Aufgrund einer hohen Sensitivität bei geringer Spezifität schienen die vorgeschlagenen Kriterien gut geeignet zu sein, um bei Notfallpatienten die Diagnose einer Anaphylaxie stellen zu können (Campbell *et al.* 2012). Aufgrund des Fehlens globaler Richtlinien publizierte die World Allergy Organisation 2011, basierend auf klinischen Erkenntnissen, zur besseren Abgrenzung einer anaphylaktischen Reaktion genaue Definitionskriterien. Nach ihnen ist die Diagnose einer Anaphylaxie sehr wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (Simons *et al.* 2011):

1. Akuter Beginn der Erkrankung (Minuten bis einige Stunden) mit Auftreten von Haut- und/oder Schleimhautreaktionen (z.B. generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Flush-Symptomatik, Schwellung der Lippen, Zunge, Uvula) und mindestens eines der folgenden Symptome: a) plötzliche respiratorische Symptome (z.B. Atemnot, Stridor, Hypoxämie)

Einleitung und Fragestellung

- oder b) Blutdruckabfall oder assoziierte Symptome einer Endorgandysfunktion (Hypotonie, Kollaps, Inkontinenz, Synkope)
- oder
2. Auftreten von zwei oder mehr Symptomen unmittelbar nach Exposition des Patienten gegenüber einem für ihn *wahrscheinlichen* Allergen (Minuten bis einige Stunden) a) plötzliche Haut- und/oder Schleimhautveränderungen b) plötzliche respiratorische Symptome c) plötzlicher Blutdruckabfall oder Symptome der Endorgandysfunktion d) plötzliche gastrointestinale Symptome (z.B. Erbrechen, Krämpfe)

oder

 3. plötzlicher Blutdruckabfall, aber nur, wenn dieser nach Exposition zu einem für den Patienten *bekannten* Allergen erfolgt: a) Kleinkinder und Kinder: niedriger systolischer Blutdruck (altersspezifisch) oder > 30% Abfall des systolischen Blutdrucks*, b) Erwachsene: systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder > 30% Abfall des normalen Blutdrucks dieser Person.

* vom 1. Lebensmonat bis 1. Lebensjahr < 70 mmHg; vom 1. - 10. Lebensjahr < 70 mmHg + (2 x Lebensalter); vom 11. - 17. Lebensjahr < 90 mmHg

Trotz dieser Richtlinien besteht nach wie vor auf nationaler wie auch internationaler Ebene kein gemeinsamer Konsens hinsichtlich der Frage, wie eine Anaphylaxie zu definieren ist. So wird weiterhin diskutiert, ob wiederholte alleinige Haut- und Schleimhautreaktionen bei einer Typ-I-Allergie schon als Anaphylaxie einzuordnen sind oder dafür mindestens zwei Organsysteme betroffen sein müssen. Andere Überlegungen gehen sogar soweit, nur eine Beteiligung des kardiovaskulären und respiratorischen Organsystems als schwere Reaktion und damit als Anaphylaxie zu werten (Turner und Campbell 2016). Zudem werden weltweit unterschiedliche Klassifikationssysteme zur Einteilung des Schweregrades der anaphylaktischen Reaktion verwendet, was Aussagen zur Ausprägung der Anaphylaxie ebenfalls erschwert (Müller 1966, Ring und Messmer 1977, Müller und Mosbech 1993, Muraro *et al.* 2014). Im deutschsprachigen Raum verwendet man vorwiegend die Klassifikation der anaphylaktischen Reaktion mit Einteilung der Anaphylaxie in vier Schweregrade nach Ring und Messmer (1977), überarbeitet 2014 im Rahmen der S2-Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI). Ihre Anwendung (Ring *et al.* 2014) fordert bei allen Schweregraden außer Grad I neben kutanen Symptomen auch Hautfersymptome (s. Kap. 3.1.1).

Trotz unterschiedlicher Definitionen wird eine Anaphylaxie unabhängig von ihrem Auslöser als schwerste, potentiell lebensgefährdende allergische Reaktion, die mastzellabhängig und in den meisten Fällen IgE-vermittelt ist und mit Symptomen in verschiedenen Organsystemen, vorrangig Haut und Schleimhaut, kardiovaskulärem System, Respirationstrakt und

Einleitung und Fragestellung

Gastrointestinaltrakt einhergeht, verstanden (Worm *et al.* 2014a). Die Akutbehandlung sollte auf der Grundlage von Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften erfolgen. Im Rahmen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz wurde 1994 von der DGAKI ein Positionspapier zur Akutbehandlung der Anaphylaxie herausgegeben (Tryba *et al.* 1994), welches 2007 nach einer Aktualisierung als Leitlinie veröffentlicht wurde (Ring *et al.* 2007). Mittlerweile wurde auch diese überarbeitet und liegt seit 2014 als S2-Leitlinie der DGAKI und anderer Fachgesellschaften zur Akuttherapie und Management einer Anaphylaxie vor (Ring *et al.* 2014).

3.3. Ziel der Arbeit

Das Anaphylaxie-Register hat das Ziel, durch die gesammelten Daten die Versorgungssituation von Anaphylaxie-Patienten mit schweren allergischen Reaktionen zu erfassen und konsekutiv zu verbessern und durch eine Einführung standardisierter Patientenschulungen zur weiteren Aufklärung der Betroffenen beizutragen, um so möglicherweise auch das Mortalitätsrisiko zu reduzieren (Worm *et al.* 2014a)

Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit sind:

Auswertung des Datensatzes der aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar von Januar 2008 bis März 2014 in das Anaphylaxie-Register eingebrachten Daten. Konkret sollen 232 Fälle der Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen nach Insektstich ausgewertet werden.

Hierbei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist die Symptomschwere der anaphylaktischen Reaktion von bestimmten Einflusskriterien abhängig und wenn ja von welchen?
2. Gibt es Risikofaktoren (v.a. Vor- und Begleiterkrankungen, Komorbiditäten, Medikation, Stress), die einen Einfluss auf den Schweregrad der Insektengiftallergie haben?

4. Material und Methoden

4.1. Anaphylaxie-Register (AR)

Für die Erfassung von schweren Anaphylaxiefällen wurde 2006 im deutschsprachigen Raum das Anaphylaxie-Register (AR) (www.anaphylaxie.net) ins Leben gerufen. Es handelt sich um eine gemeinsame Datenbank von mittlerweile über 90 medizinischen Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, in der standardisiert Daten zu schweren anaphylaktischen Reaktionen mit kardiovaskulären und/oder respiratorischen Beschwerden verschiedenster Ursachen registriert werden. Über Informationen zu Häufigkeit, Auslösern, Symptomen, Kofaktoren, Begleiterkrankungen und Versorgungssituation von Allergiepatienten sollen seltene Auslöser und Risikofaktoren einer Anaphylaxie eruiert und die Aufklärung und Versorgung der betroffenen Patienten verbessert werden (Worm und Hompes 2012). Aus den Gründern und Mitstreitern des Anaphylaxie-Register ist die Arbeitsgruppe Network for Online Registration of Anaphylaxis (NORA e.V.) hervorgegangen (DGAKI 2015). Derzeit (Stand 01.10.2018) weist die Statistik im Anaphylaxie-Register 9182 Fälle auf. Davon wurden mit 6886 (75%) die meisten Fälle aus Deutschland gemeldet. Die 1560 (17%) Fälle aus der Schweiz bzw. 736 (8%) Fälle aus Österreich machten dagegen einen eher geringen Anteil aus. Aktuell waren 49% männliche und 51% weibliche Allergiepatienten registriert, wovon 22% Kinder und Jugendliche waren.

Die Daten werden durch allergologisch tätige Ärzte überwiegend aus dem deutschsprachigen Raum erhoben und in einen Online-Fragebogen eingetragen. Durch die Software der Datenbank werden die Daten verschlüsselt und codiert, können aber mittels eines Passworts online abgefragt werden (Worm und Hompes 2012). Mittlerweile wurde, basierend auf den Erfahrungen des Anaphylaxie-Registers und anderer länderspezifischer Register zu schweren anaphylaktischen Reaktionen, ein mehrsprachiger Fragebogen zur Registrierung einer schweren Anaphylaxie entworfen und online gestellt. Dieser soll dazu dienen, einheitliche und vergleichbare Daten zu schweren Anaphylaxiefällen im paneuropäischen Raum zu erfassen (Worm und Hompes 2012). Diese Daten zum ersten "Europäischen Anaphylaxie-Register" wurden im Rahmen einer Pilotstudie vom länderübergreifenden "Network of severe anaphylactic reactions" (NORA) zusammengetragen und dienen auch der besseren Versorgung der Patienten innerhalb Europas (Worm et al. 2014b).

Zu den, dem Anaphylaxie-Register angeschlossenen Zentren gehört auch die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, welche in Homburg/Saar behandelte Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen seit Januar 2008 registriert. In die hier vorgestellte Auswertung flossen Daten von 232 Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen nach den Insektstichen im Zeitraum Januar 2008 bis März 2014 ein.

Material und Methoden

4.1.1. Klassifikation der anaphylaktischen Reaktion nach Schweregrad im Anaphylaxie-Register

Die Schwere der anaphylaktischen Reaktion wird im AR gemäß der Klassifikation nach Ring und Messmer eingeteilt (Tabelle.3). In das AR werden die Angaben von Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen ab Schweregrad II eingetragen. Hierzu gehören Patienten, die neben Haut- und Schleimhautsymptomen sowie subjektiven Allgemeinsymptomen auch gastrointestinale, respiratorische und/oder kardiovaskuläre Beschwerden gezeigt hatten (Worm und Hompes 2012).

Tab.3: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer (1977), erweitert von Ring et al. (2014)

Grad	Haut- und subjektive Allgemein-symptome	Gastrointesti-naltrakt	Respirations-trakt	Herz-Kreislauf
I		—	—	—
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (bei Grad II-IV nicht obligat)	Nausea Krämpfe Erbrechen	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg >20/min) Hypotension (Abfall >20 mmHg systolisch) Arrhythmie
III		Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV		Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

4.1.2. Erhebung der Daten aus dem Anaphylaxie-Register

Grundsätzlich werden im AR folgende Angaben erfasst:

- Demographische Daten (Alter, Geschlecht)
- Subjektive und objektive Beschwerden (in Gruppen nach Organsystemen verteilt)
- Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion
- Diagnostik
- Kofaktoren
- Notfallbehandlung und therapeutische Maßnahmen
- Prophylaxe
- Datum der Reaktion
- Datum der Vorstellung im jeweiligen Zentrum (seit 5. Version)

Material und Methoden

Seit der Einführung 2006 hat eine stetige Weiterentwicklung des Fragebogens zu einer Ergänzung durch neue Fragekomplexe geführt. Die zum Zeitpunkt der Auswertung gültige 5. Version des Fragebogens liegt seit 2011 vor und ist durch neue Aspekte sowie die Möglichkeit von Freitexteinträgen um einiges umfangreicher als der ursprüngliche Fragebogen von 2006 (Worm und Hompes 2012).

4.2. Patienten und Datenmaterial

In der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar waren von Januar 2008 bis März 2014 insgesamt 345 Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen untersucht und behandelt und deren Daten in das Register aufgenommen worden. Für die vorliegende Untersuchung wurden ausschließlich die Daten der Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen nach Insektstichen ausgewertet.

Die demographischen Daten aus dem Anaphylaxie-Register beziehen sich auf das Alter und Geschlecht der Patienten. Für die Altersverteilung wurden die Patienten in Kinder (0-17 Jahre) bzw. Erwachsene (ab dem 18. Lebensjahr) unterteilt.

Neben den Daten aus dem AR, das nur anaphylaktische Reaktionen ab dem Schweregrad II registriert, wurden in unserem Zentrum auch die Daten von acht Patienten mit Schweregrad I erhoben und analysiert. Somit flossen die Daten von 232 Anaphylaxiefällen nach Insektstichen im Untersuchungszeitraum von Januar 2008 bis März 2014 in die vorliegende Untersuchung ein.

4.3. Statistische Auswertung

Die Erfassung der Daten sowie die statistische Auswertung erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS 18 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 18, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Abbildungen zu den Ergebnissen wurden mit Office 2010 (Microsoft) erstellt. Zunächst wurde eine deskriptive Auswertung aller Variablen mit der Ermittlung der Häufigkeiten und Anteile (in %) der Merkmale vorgenommen. Um zu ermitteln, von welchen Faktoren die Symptomschwere einer anaphylaktischen Reaktion abhängig ist, wurde als statistisches Testverfahren der χ^2 -Test angewendet. Der Test dient der Überprüfung zweier nominalskalierter Variablen auf Unabhängigkeit. Eine Abhängigkeit der Variablen wurde dann vermutet, wenn bestimmte Werte der einen Variablen gehäuft mit bestimmten Werten der anderen Variablen kombiniert waren.

Die Korrelation dieser Variablen wurde auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Dabei wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit in drei Signifikanzniveaus angegeben:

p < 0,1 schwach signifikant (Tendenz)

p < 0,05 signifikant

p < 0,01 hochsignifikant.

5. Ergebnisse

5.1. Demographische Daten in Bezug auf Geschlecht und Alter

5.1.1. Altersverteilung

Die Mehrheit des Patientenkollektivs machten 218 (94,0%) Erwachsene aus, Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr waren mit einer Anzahl von 14 (6,0%) im Kollektiv vertreten. Die meisten Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion durch Insektengift erlitten hatten, waren ältere Erwachsene zwischen 45 und 64 Jahren (123; 53%), gefolgt von jungen Erwachsenen ab 18 Jahren (57; 24,6%) und Senioren über 64 Jahren (38; 16,4%). Bei Kindern bis 11 Jahre und den bis 17-jährigen Jugendlichen waren nur jeweils 7 Fälle einer anaphylaktischen Reaktion nach Insektenstichen registriert worden (Abb.2).

Abb.2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

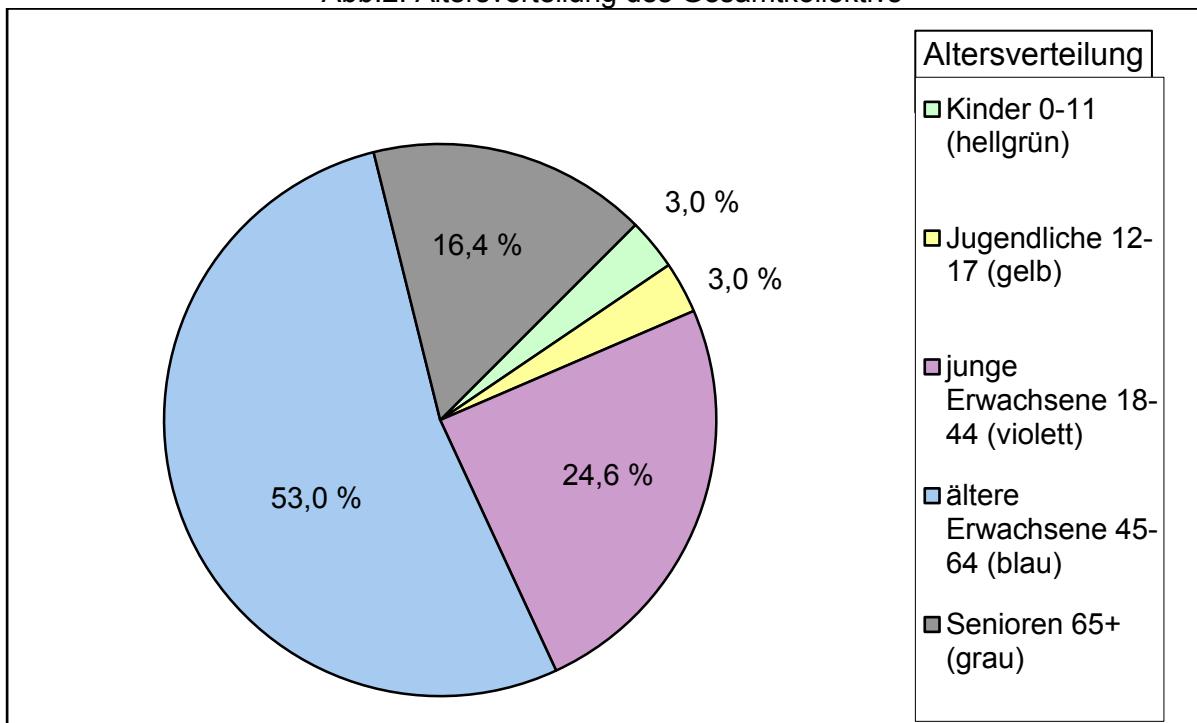


Abb.2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs (in Jahren) mit einer Anaphylaxie auf Insektengift (n=232)

5.1.2. Geschlechtsverteilung

Von der Gesamtzahl der Patienten waren mit 128 (55,2%) mehr Männer als Frauen mit 45 (n=44,8%) von einer Anaphylaxie aufgrund von Insektenstichen betroffen, wobei anaphylaktische Reaktionen bei Mädchen erst ab 10 Jahren auftraten, während Jungen schon im früheren Alter betroffen waren. Waren bei den 50- bis 70-Jährigen marginal mehr Frauen betroffen, hatten in allen anderen Altersgruppen mehr Männer eine Anaphylaxie, wobei generell die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen war. Einzig in der Altersgruppe der

Ergebnisse

40- bis 50-Jährigen war bei deutlich mehr Männern als Frauen eine Anaphylaxie registriert worden (35; 15,1% vs. 25; 10,8%) (Abb.3).

Abb.3: Alters- und Geschlechtsverteilung

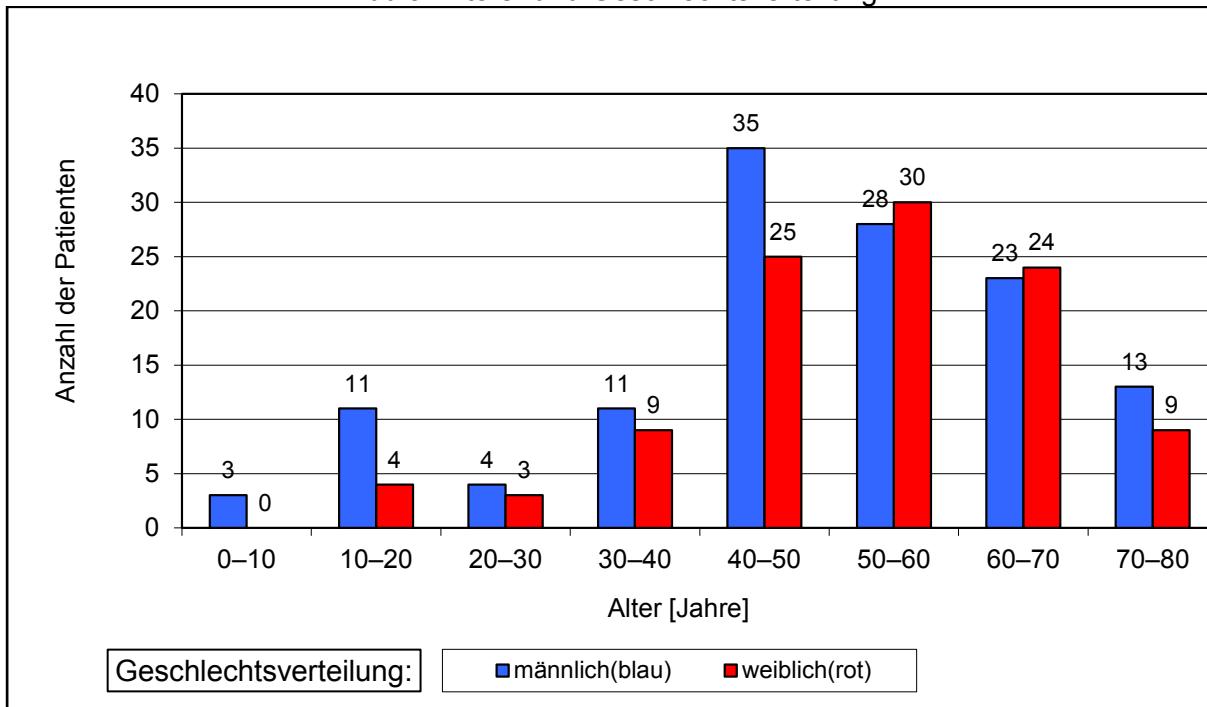


Abb.3: Alters- und Geschlechtsverteilung (x-Achse, Altersangabe in Jahren), Anzahl der Patienten (y-Achse) (n=232)

5.2. Symptome der anaphylaktischen Reaktion

5.2.1. Symptom Schwere

Die meisten Patienten litten unter einer mittleren Symptom Schwere vom Grad II (131; 56,5%) bzw. Grad III (87; 37,5%) nach Ring und Messmer. Eine geringe (Grad I) oder äußerst schwere Symptomatik (Grad IV) lag nur bei 8 (3,4%) bzw. 6 Patienten (2,6%) vor (Abb.4).

Abb.4: Verteilung der Symptomschwere Grad I – IV

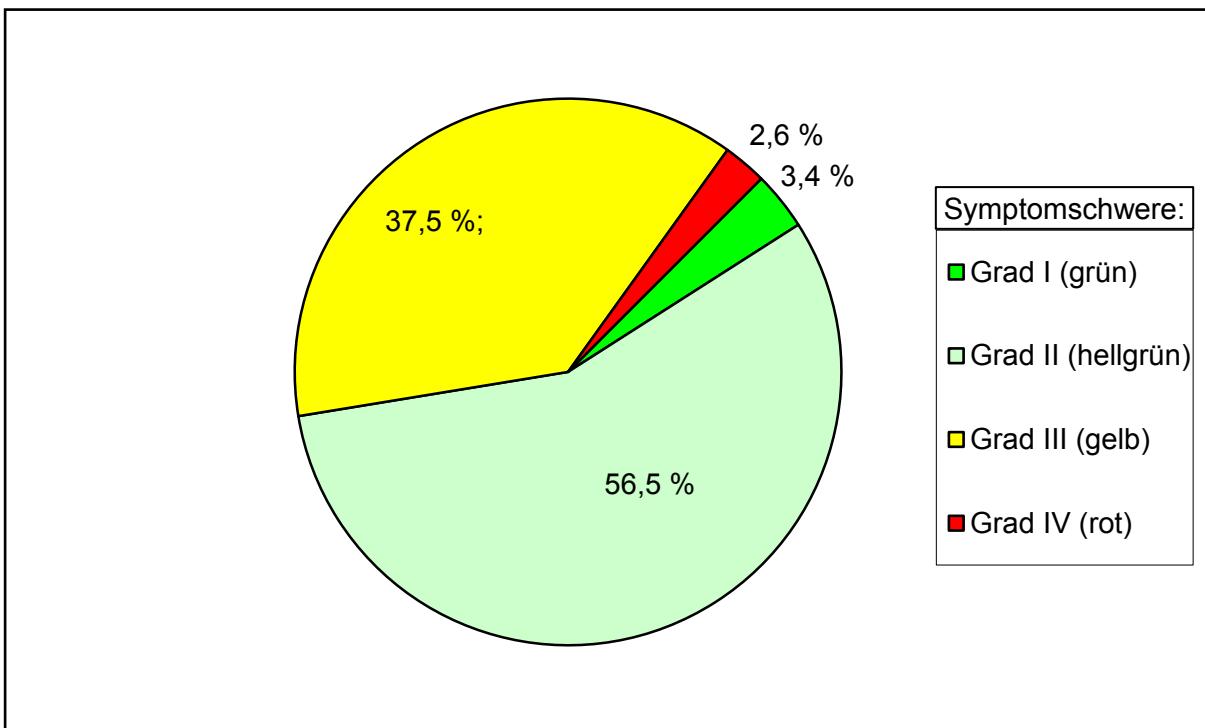


Abb.4: Verteilung der Symptomschwere Grad I - IV nach Ring und Messmer im Patientenkollektiv (n=232)

5.2.2 Art der Symptome

Das Auftreten von Symptomen der zur Klassifikation herangezogenen Symptomgruppen war im Anaphylaxie-Register gut dokumentiert. So lagen Informationen zu Haut- und Schleimhautsymptomen bei 229 Patienten (98,7%) mit anaphylaktischen Insektenstichreaktionen vor. 171 der 229 Patienten litten unter mindestens einem Symptom dieser Organsystemgruppe. Damit waren Symptome dieses Organkomplexes mit einem Anteil von 74,7% am häufigsten aufgetreten. Angaben zu Herz-Kreislauf-Beschwerden lagen bei 227 Patienten (97,8%) vor, wobei 164 der 227 Patienten (72,2%) unter wenigstens einem Symptom aus dieser Organgruppe litten, sie standen damit in der Häufigkeitsverteilung an zweiter Stelle. Angaben zu respiratorischen Beschwerden fanden sich bei 230 Patienten (99,1%), wovon 135 der 230 Patienten (58,7%) von derartigen Symptomen betroffen waren. Bei 228 von 232 Patienten (98,3%) lagen Informationen zu gastrointestinalen Symptomen vor. Hierunter litten nur 82 von 228 Patienten (36%).

Angaben zu Beschwerden anderer Organsysteme fanden sich immerhin bei 132 von 232 Patienten (56,9%). Derartige Beschwerden waren nur bei 57 Patienten (43,2%) aufgetreten, bei 75 Patienten waren sie nicht vorhanden (Abb.5). Hierunter fielen Symptome wie Dysphonie, Sehstörungen, Agonie, Zyanose sowie Parästhesien, Zittern und Schweißausbrüche, die am häufigsten aufgetreten waren.

Ergebnisse

Abb.5: Häufigkeit der Symptome in Bezug auf die betroffenen Organsysteme

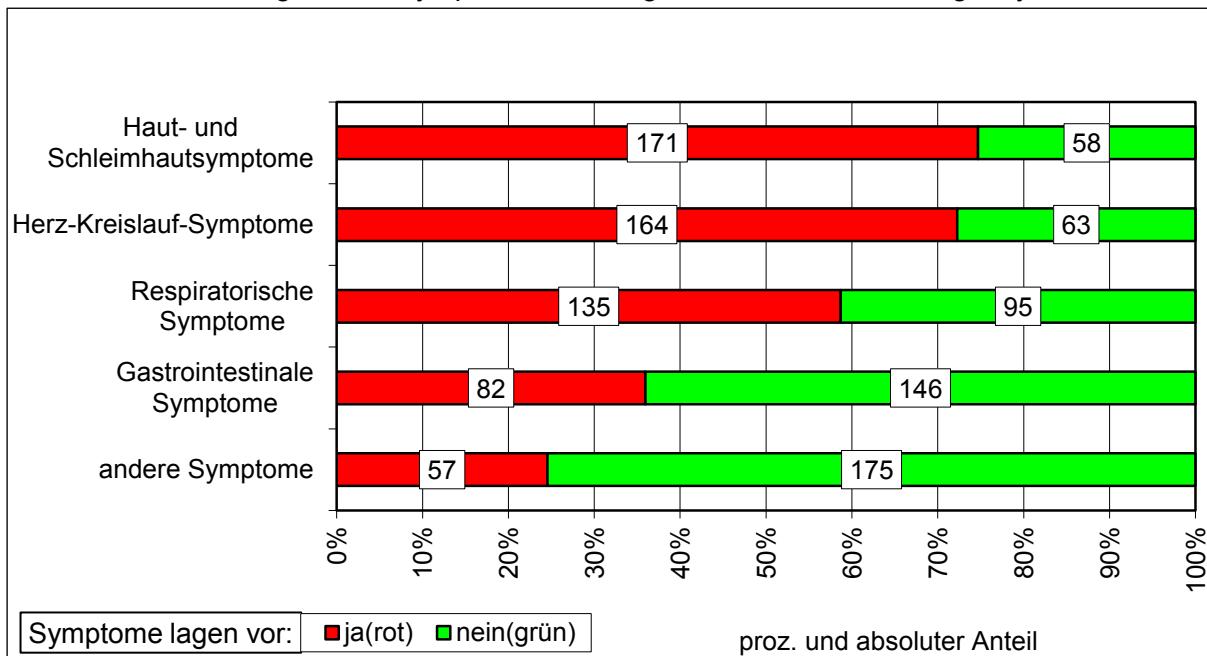


Abb.5: Häufigkeit der anaphylaktischen Symptome in % (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf die betroffenen Organsysteme (y-Achse)

5.2.3 Häufigkeit von Haut- und Schleimhautsymptomen

Angaben zu Haut- und Schleimhautsymptomen (ja/nein) waren bei 229 (98,7%) Patienten des Gesamtkollektivs von 232 Patienten gemacht worden, bei den übrigen drei Patienten gab es keinen Vermerk hierzu. Dabei litten von den 171 Patienten mit Haut- und Schleimhautsymptomen 99 (43,2%) unter einer Urtikaria und fast die Hälfte (95; 41,5%) unter einem Angioödem/Larynxödem bzw. unter Juckreiz. Seltener wurden ein Erythem (21%) oder eine Konjunktivitis (2,7%) beobachtet, allerdings hatten nur 111 Patienten (47,8%) Angaben zu ophthalmologischen Beschwerden (Konjunktivitis) gemacht (Abb.6).

Ergebnisse

Abb.6: Häufigkeit der Haut- und Schleimhautsymptome

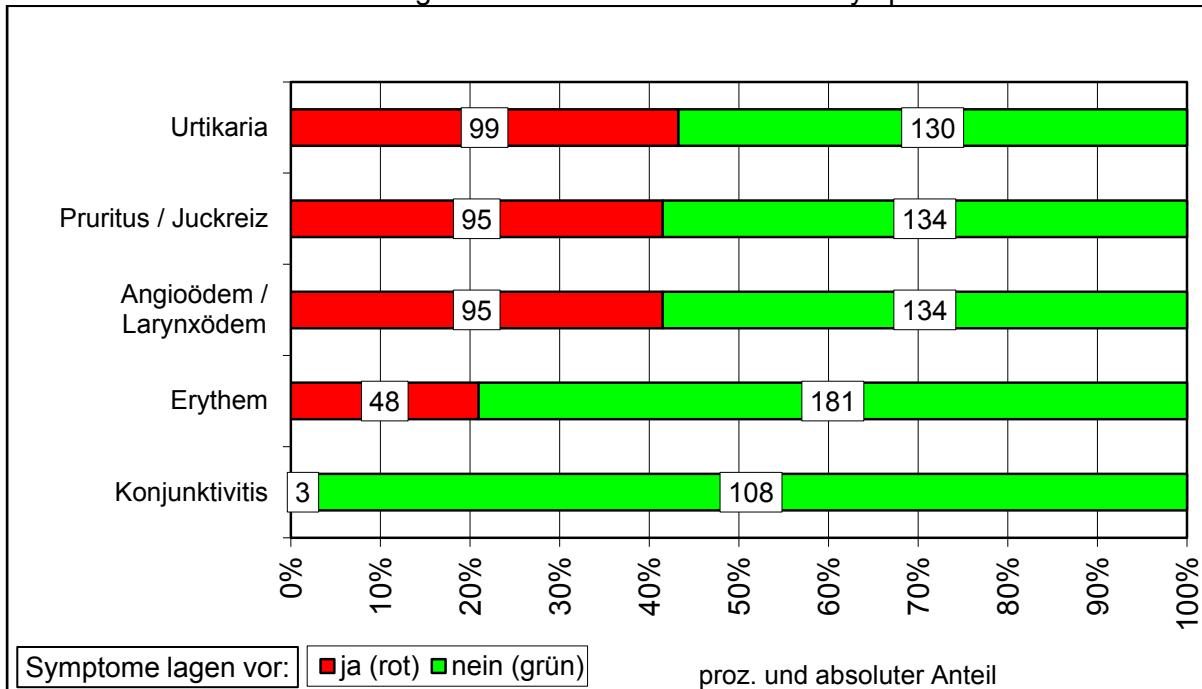


Abb.6: Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen in % (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf die Haut- und Schleimhautsymptome

5.2.4 Häufigkeit von kardiovaskulären Symptomen

Bei den häufigsten kardiovaskulären Beschwerden wie Hypotonie (Kollaps), Herzstillstand, Schwindel, Tachykardie und Vigilanzminderung gab es bei 227 Patienten (97,8%) Angaben. Zu den Symptomen Bewusstlosigkeit lagen bei 157 Patienten (67,7%) und zu Herzklopfen/Herzrhythmusstörungen sowie Brustschmerzen jeweils bei 109 Patienten (47%) Angaben vor.

Von den 227 Patienten hatten die meisten eine Hypotonie (Kollaps) (40,1%), Bewusstlosigkeit (35,7%) und/oder Schwindel (30,8%) erlitten, während eine Vigilanzminderung (11%) und auch eine Tachykardie (9,3%) seltener aufgetreten waren. Zum Herzstillstand war es bei 3 Patienten gekommen. Von den 157 Patienten, die nach einer Bewusstlosigkeit befragt worden waren, hatte gut ein Drittel (35,7%) diese erlitten. Andere Symptome wie Herzrhythmusstörungen oder Brustschmerzen spielten dagegen nur eine untergeordnete Rolle (Abb.7).

Ergebnisse

Abb.7: Häufigkeit der kardiovaskulären Symptome

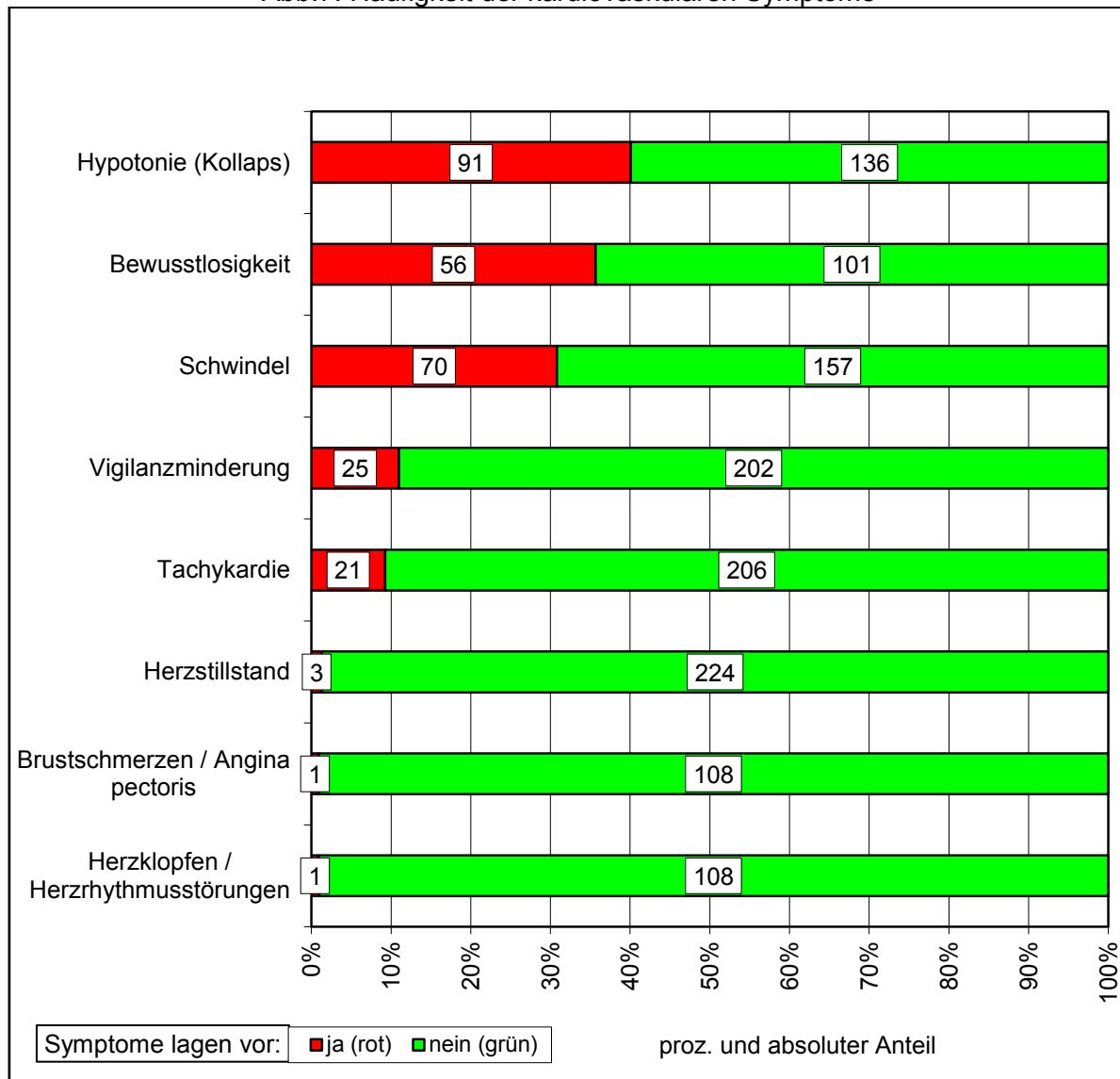


Abb.7: Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen in % (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf die kardiovaskulären Symptome (y-Achse)

5.2.5 Häufigkeit von respiratorischen Symptomen

Zu den respiratorischen Symptomen lagen bei 230 Patienten (99,1%) Angaben bezüglich Atemstillstand, Dyspnoe und Stridor (inspiratorisch) vor. Bei 116 Patienten (50%) fanden sich Angaben zu Engegefühl in der Brust, bei 115 (49,6%) Patienten zu Engegefühl im Hals und bei jeweils 113 Patienten (48,7%) zu Husten und Rhinitis. Angaben zu expiratorischen Atemgeräuschen (pfeifende Atmung) und Änderungen der Stimme (Heiserkeit) fanden sich bei jeweils 112 (48,3%) Patienten.

Dyspnoe war das dominierende respiratorische Symptom mit einem Anteil von 52,2% der 230 Patienten, die hierzu Angaben gemacht hatten. Weitere häufige Beschwerden waren Stridor

Ergebnisse

(inspiratorisch) (12,2%) sowie Engegefühl im Hals (Kloßgefühl) (11,3%) oder in der Brust (9,5%). Der Anteil der übrigen Symptome war mit 3% verschwindend gering (Abb.8).

Abb.8: Häufigkeit der respiratorischen Symptome

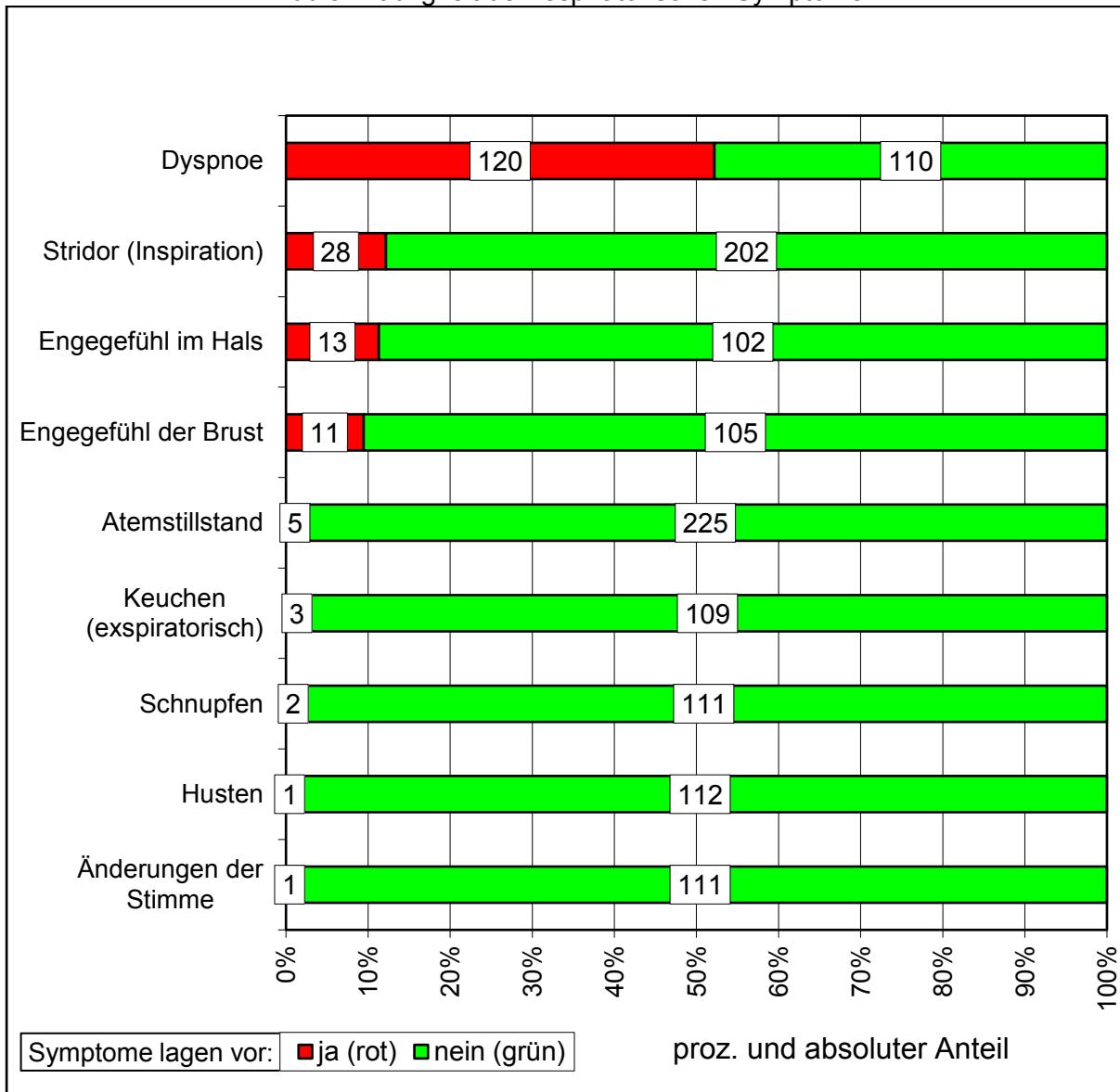


Abb.8: Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen in % (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf die respiratorischen Symptome (y-Achse)

5.2.6 Häufigkeit von gastrointestинаlens Symptomen

Zum Auftreten der gastrointestинаlens Symptome Bauchschmerzen/Krämpfe, Durchfall, Erbrechen, Inkontinenz und Übelkeit waren bei 228 Patienten (98,3%) Angaben bekannt, nur bei 4 Patienten fehlten diese. Zu Schluckbeschwerden lagen Angaben von 111 Patienten (47,8%) vor, 121 Patienten hatten hierzu keine Aussagen gemacht.

Für die Patienten, bei denen die Angaben vorhanden und auch bekannt waren, wurde die Häufigkeit des Auftretens dieser Symptome berechnet. Demnach waren die vorrangigen gastrointestинаlens Symptome Übelkeit (30,3%) und Erbrechen (7,9%). Durchfall (3,5%),

Ergebnisse

Inkontinenz (3,5%) und Bauchschmerzen/Krämpfe (2,2%) spielten nur eine untergeordnete Rolle. Auch Schluckbeschwerden waren nur bei 2,7% der Patienten beklagt worden, wobei berücksichtigt werden muss, dass hierzu nicht einmal die Hälfte der Patienten (47,8%) Angaben gemacht hatte (Abb.9).

Abb.9: Häufigkeit von gastrointestinalen Symptomen

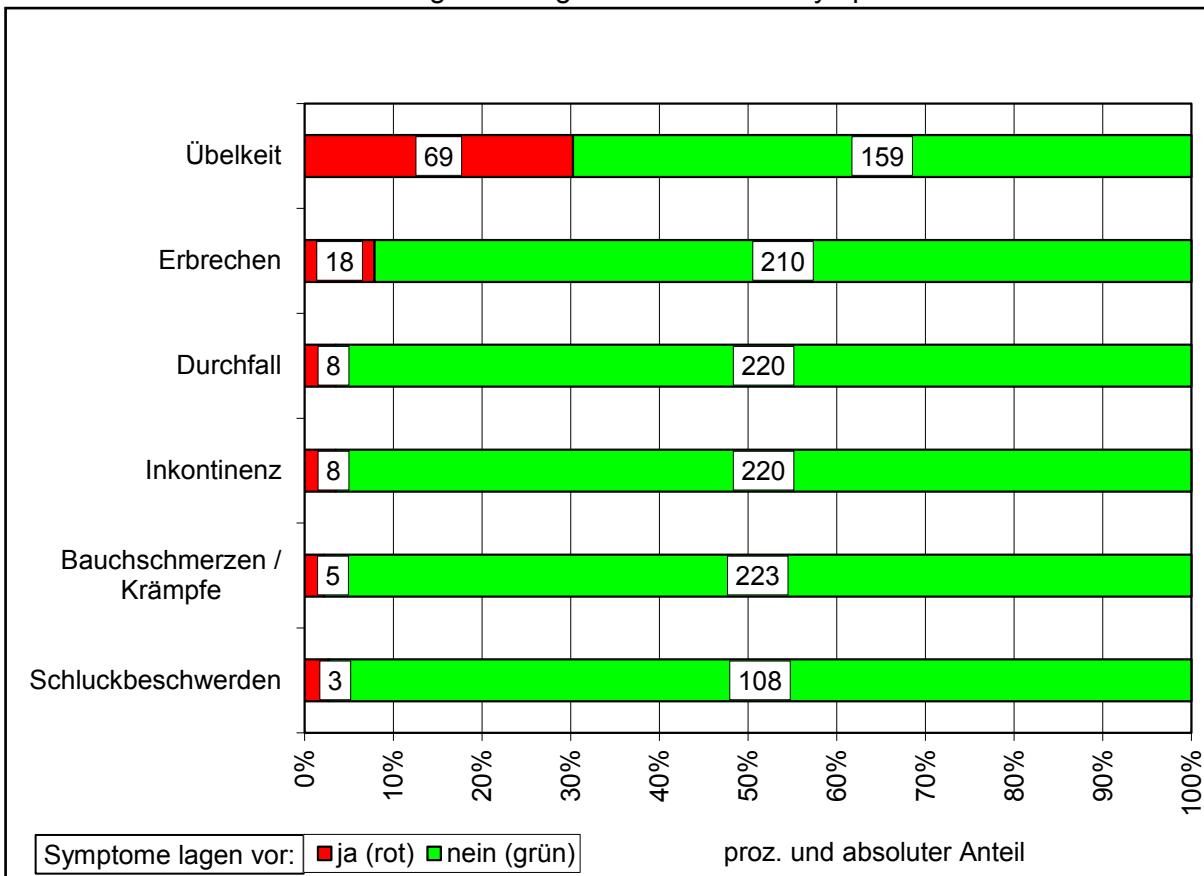


Abb.9: Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen in % (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf die gastrointestinalen Symptome (y-Achse)

5.2.7 Häufigkeit anderer Symptome

Am häufigsten waren unter "Sonstiges" Angaben zu Hitzegefühl, Schwitzen, Zittern gemacht worden (171; 73,7%): Dabei hatten 46% der Patienten diese Symptome bejaht. Zu anderen Symptomen lagen nur bei ca. einem Viertel der Patienten Angaben vor, wovon bei den meisten von ihnen Parästhesien, Kribbeln/Brennen der Hände und/oder Füße (28,1%) und Sehstörungen (15,1%) aufgetreten waren. In Abb.10 sind alle abgefragten Symptome und die Häufigkeit ihres Auftretens einzeln dargestellt.

Ergebnisse

Abb.10: Häufigkeit sonstiger Symptome

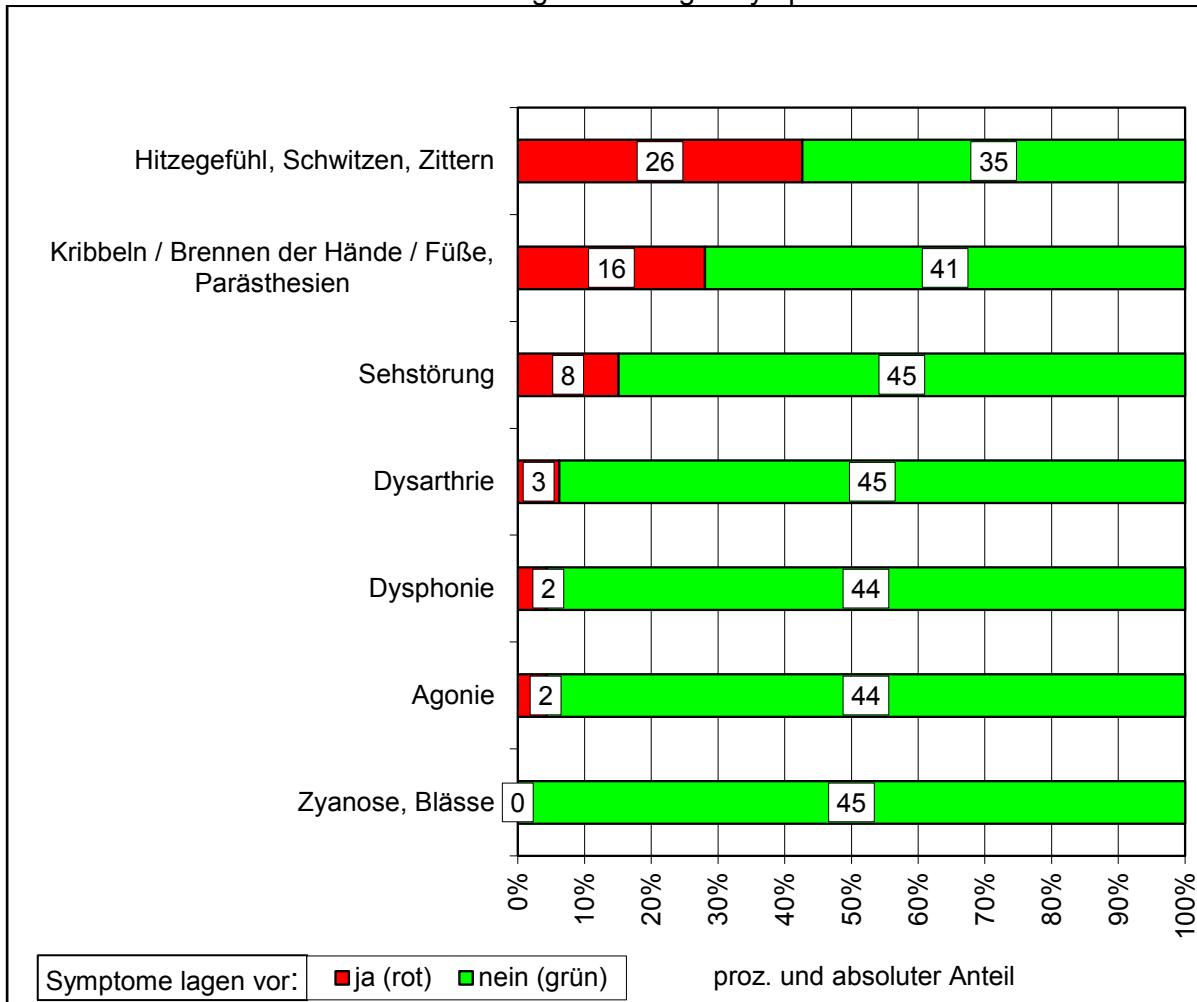


Abb.10: Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen in % (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf sonstige Symptome (y-Achse)

5.3. Anzahl der Symptome

Befragt nach der Anzahl der Symptome gab die etwas mehr als die Hälfte (59,1%) der 171 von Haut- und Schleimhautsymptomen betroffenen Patienten an, unter zwei und mehr Symptomen gelitten zu haben, 12 Patienten hatten sogar vier und mehr Symptome geäußert. Nur ein Symptom dieser Symptomgruppe war bei 70 Patienten aufgetreten. Dagegen wurde bei den anderen Symptomkomplexen häufiger das Auftreten nur eines Symptoms als zweier oder mehrerer Symptome angegeben. Von den Patienten mit Herz-Kreislauf-Beschwerden ($n=164$) litten 57,9% unter einem Symptom, aber immerhin noch 42,1% unter mindestens zwei Symptomen, wobei 7 Patienten vier und ein Patient sogar fünf Symptome angab. Von den 135 Patienten mit respiratorischen Symptomen gaben 68,1% das Auftreten nur eines Symptoms und 31,9% von mindestens zwei Symptomen an. 62 Patienten (75,6%) mit Beschwerden des GI-Traktes ($n=82$) äußerten das Auftreten nur eines gastrointestinalen Symptoms, während 24,4% mindestens zwei dieser Symptome entwickelt hatten (Abb.11).

Ergebnisse

Abb.11: Anzahl der aufgetretenen Symptome in den jeweiligen Organsystemen

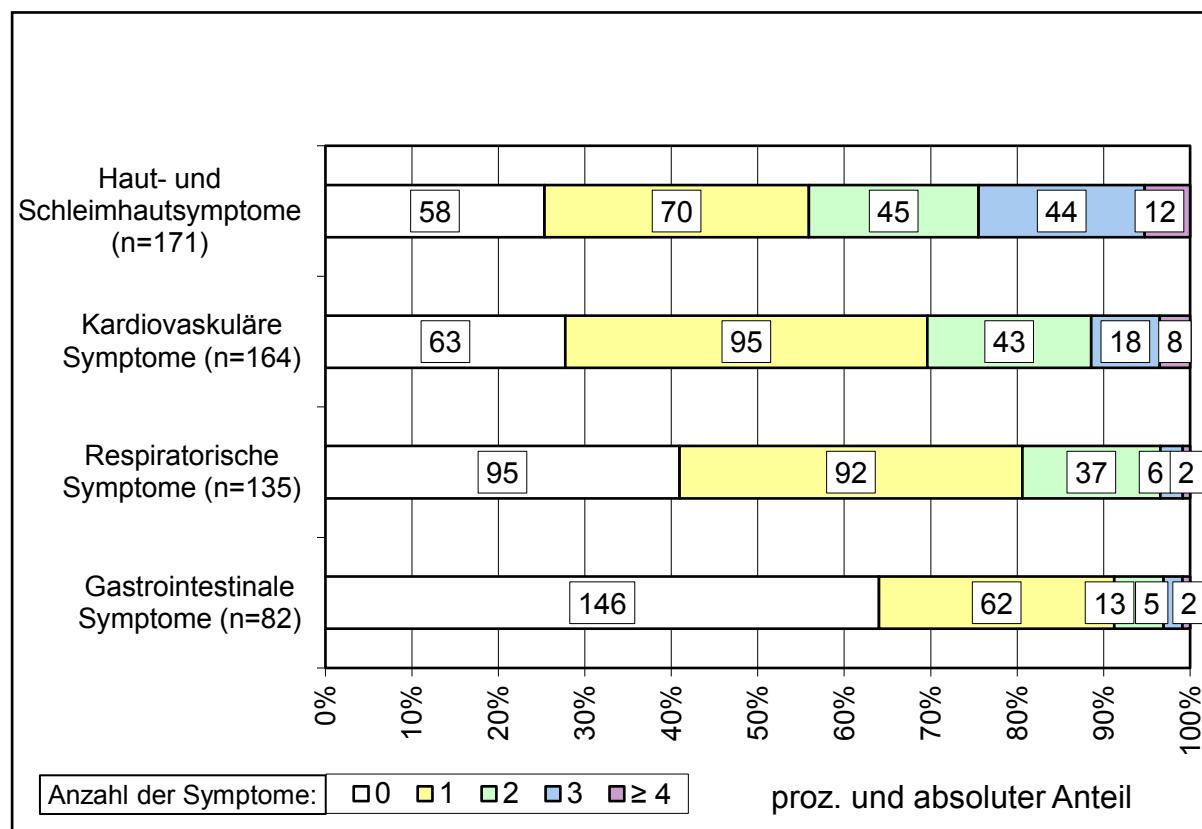


Abb.11: Häufigkeit des Auftretens von 0-4 Symptomen in % (x-Achse, absolute Zahl in Kästchen) in den jeweiligen Organsystemen (y-Achse);

Anzahl der Symptome: 0 - keine Symptome □ (weiß), 1 - ein Symptom □ (gelb), 2 - zwei Symptome □ (grün), 3 - drei Symptome □ (blau), ≥ 4 - vier und mehr Symptome □ (violett)

5.4. Zeit und Ort der anaphylaktischen Reaktion

Angaben zur Zeitdauer zwischen der Allergenexposition und dem Auftreten von Symptomen lagen in 144 Fällen (62,1%) des Gesamtkollektivs vor, wovon 7 Patienten keine genauen Angaben machen konnten und bei 88 Patienten diese Angaben komplett fehlten. Die Symptome setzten meist (bei 96 von 137 Patienten, 70,1%) innerhalb von 10 Minuten nach der Allergenexposition ein. Mit zunehmender Zeitdauer nach dem Insektenstichereignis sank auch der Anteil der betroffenen Patienten.

Nur bei einem Patienten kam es erst nach mehr als vier Stunden zu einer Reaktion (Abb.12). Während bei 128 Patienten die Reaktion einzeitig auftrat, erfolgte bei elf der 144 Patienten mit hierzu vorliegenden Angaben eine biphasische Reaktion, die bei 4 Patienten innerhalb von 12 Stunden, bei sechs innerhalb von 24 Stunden und nur in einem Fall erst nach 24 Stunden auftrat. In keinem der Fälle mit biphasischer Reaktion führte diese zum Tod.

Ergebnisse

Abb.12: Zeitdauer zwischen der Allergenexposition und dem Auftreten von Symptomen

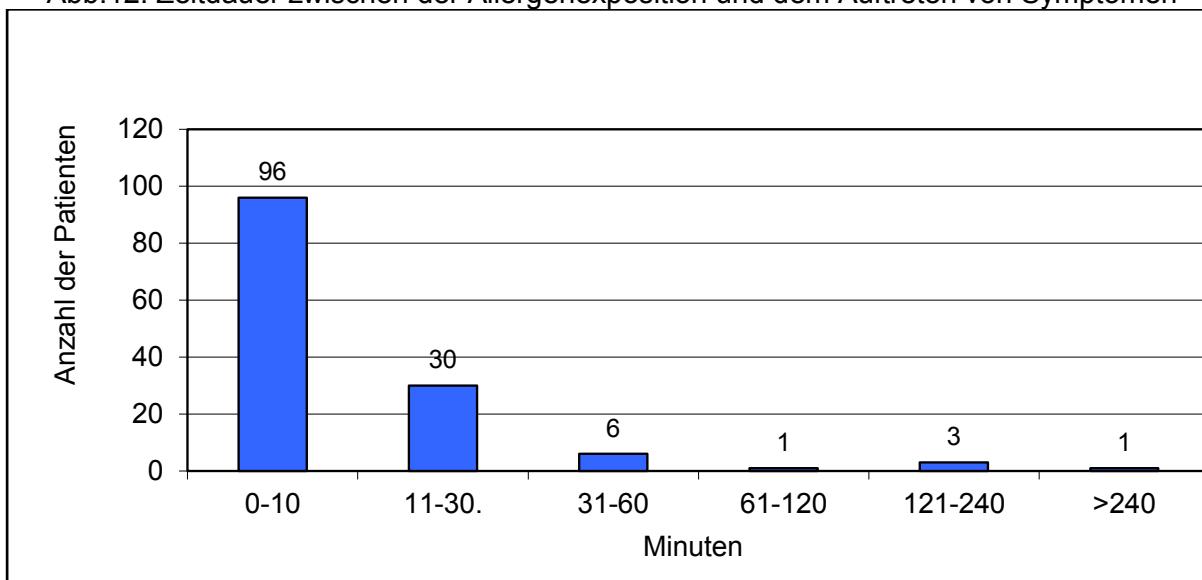


Abb.12: Zeitdauer zwischen der Allergenexposition und dem Auftreten von Symptomen (x-Achse) und der Anzahl betroffener Patienten (n=137, y-Achse)

Hinsichtlich der Örtlichkeit traten die meisten Reaktionen (65; 28%) im Freien in der Natur auf (Garten, Park, ländliche Gegend), gefolgt von 47 Fällen (20,3%) zu Hause. Seltener geschahen diese anaphylaktischen Reaktionen auf öffentlichen Plätzen in der Stadt wie im Straßenverkehr oder Kino (23; 9,9%) sowie am Arbeitsplatz (12; 5,2%). Allerdings war für 85 der 232 betroffenen Patienten (36,6%) der Ort, an dem es zur Anaphylaxie gekommen war, nicht mehr erinnerlich (Abb.13).

Abb.13: Örtlichkeiten, an denen die Anaphylaxie nach dem Stichereignis eintrat

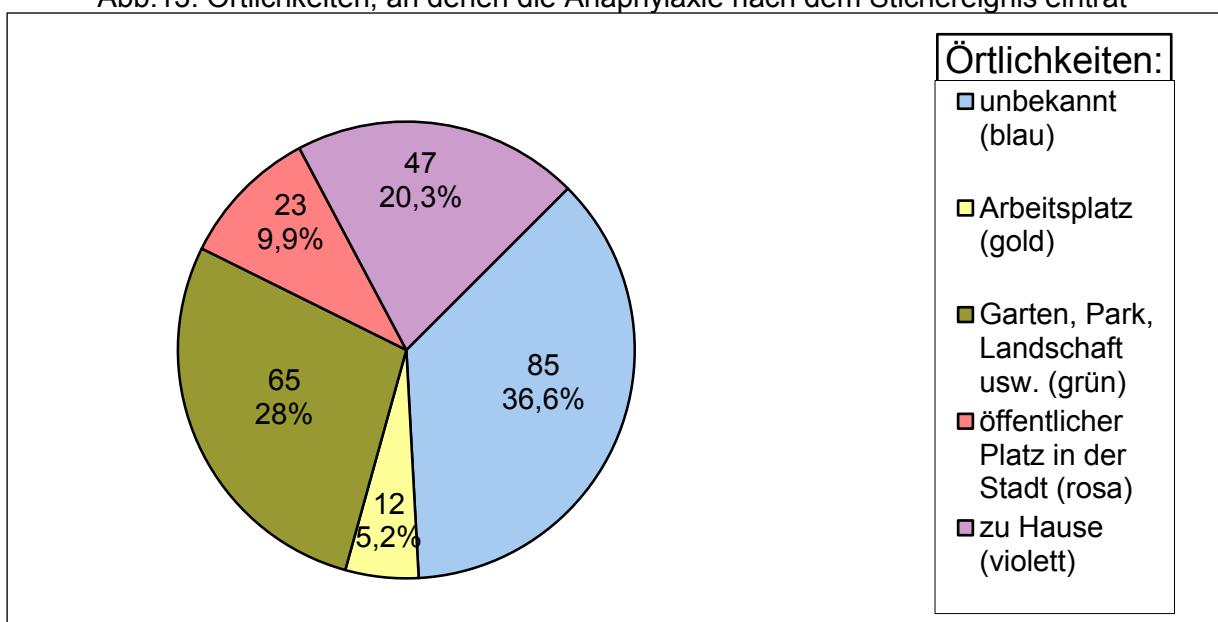


Abb.13: Orte, an denen es zur anaphylaktischen Reaktion gekommen war

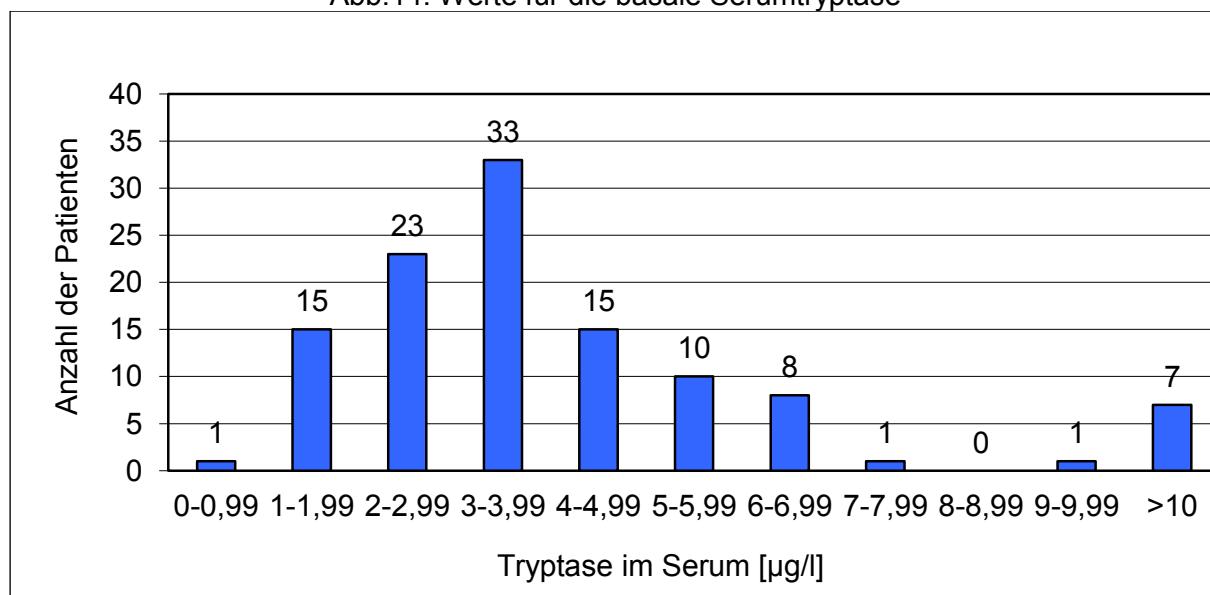
5.5. Durchgeführte Diagnostik

Bei 229 (98,7%) Patienten des Gesamtkollektivs wurde eine Bestimmung des spezifischen IgEs auf Insektengift mit dem Totalextrakt und mit den rekombinanten Allergenkomponenten durchgeführt. Alle vorliegenden Testergebnisse waren positiv. In 42 Fällen lagen Angaben zur IgG4-Bestimmung vor, die bei der Mehrheit der Patienten (25; 59,5%) nicht bestimmt worden war. Bei 17 Patienten mit durchgeföhrter IgG4-Bestimmung war das Testergebnis positiv ausgefallen.

Zu der veranlassten Diagnostik zählten auch Hauttestungen, die bei 228 (98,3%) Patienten als Prick-Test und/oder als Intracutan-Test (ICT) durchgeführt worden waren. Dabei fiel das Ergebnis in 222 (97,4%) Fällen positiv aus. In einigen Fällen lagen Angaben zur Durchführung einer zellulären Funktionsdiagnostik vor: Der zelluläre Antigen-Stimulationstest (CAST) war bei 42 Patienten durchgeführt worden und bei 12 (28,6%) Patienten positiv ausgefallen. Bei 30 (71,4%) Patienten war er nicht durchgeführt worden. Der Basophilenaktivierungstest, zu dem 111 Angaben vorlagen, war nur bei drei Patienten positiv ausgefallen, bei 108 (97,3%) Patienten war er nicht durchgeführt worden.

Bei 231 (99,6%) Patienten wurde die Bestimmung der basalen Serumtryptase durchgeführt, wobei die Angaben zu den Ergebnissen dieser Untersuchung bei nur 144 (62,1%) Patienten vorlagen: 10 (6,9%) waren positiv, bei 134 (93,1%) Patienten waren sie normwertig gewesen. Die Tryptasewerte wurden nicht umgehend nach der anaphylaktischen Reaktion bestimmt, sondern i. R. der Diagnostik nach dem Ereignis. Konkrete Zahlenangaben zur Tryptasekonzentration lagen in 114 Fällen (49,1% des Gesamtkollektivs) vor (Abb.14).

Abb.14: Werte für die basale Serumtryptase



Ergebnisse

Abb.14: Tryptasekonzentration (x-Achse) bei den Patienten (n=114, y-Achse) im Rahmen der Diagnostik, nicht unmittelbar nach der anaphylaktischen Reaktion

Die Anzahl der Patienten nahm mit zunehmender Tryptasekonzentration zu, der Häufigkeitsgipfel wurde bei 3-4 µg/l mit 33 Patienten erreicht. Höhere Tryptasekonzentrationen ließen sich bei immer weniger Patienten feststellen. Nur 9 Patienten wiesen eine Tryptasekonzentration oberhalb von 7 µg/l auf, bei drei Patienten lag sie über 14 µg/l mit einem Höchstwert von 27,5 µg/l bei einem Patienten. Bei 6 (5,0%) von 114 Patienten lag die Tryptasekonzentration oberhalb des festgelegten Grenzwertes (95. Perzentile) von 11,4 µg/ml.

5.6. Auslösendes Allergen der anaphylaktischen Reaktion

In 230 Fällen (99,1%) war bekannt, ob der Patient bereits einmal auf den gleichen Auslöser reagiert hatte. In 50 der 230 Fälle (21,7%) wurde dies bejaht, davon in 18 Fällen zweimal, in drei Fällen mindestens dreimal, allerdings konnten 58% der Patienten diesbezüglich keine konkreten Angaben mehr machen. Bei 78,3% der Patienten war die dokumentierte Reaktion ein Erstereignis. Der Auslöser der anaphylaktischen Reaktion war in 231 Fällen (99,6%) bekannt, in einem Fall (0,4%) bestand ein begründeter Verdacht. In allen dokumentierten 232 Fällen war die Reaktion durch einen Insektenstich ausgelöst worden. Dabei waren die mit Abstand häufigsten Verursacher der anaphylaktischen Reaktion Stichereignisse durch Wespen (78,9%). Eine weitaus geringere Rolle spielten mit 15,1% Bienenstiche bzw. mit 4,7% Hornissenstiche (Abb.15).

Abb.15: Auslöser der anaphylaktischen Reaktion

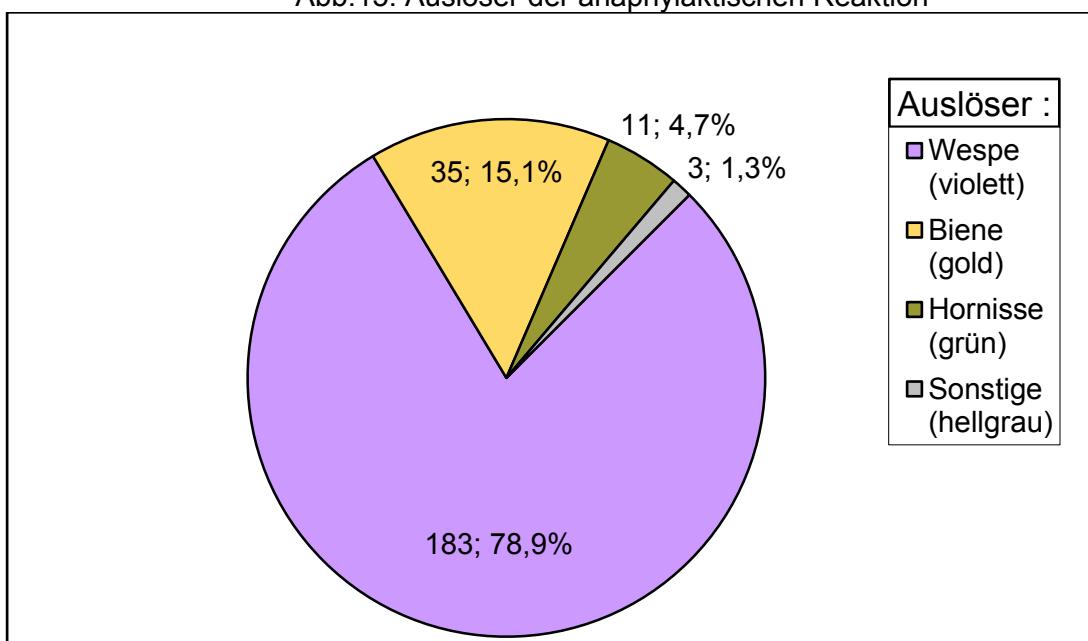


Abb.15: Für die Anaphylaxie ursächliche Insekten im untersuchten Kollektiv

5.7. Kofaktoren der Insektengiftallergie

Als Kofaktoren einer Anaphylaxie nach Insektenstichen wurden Grunderkrankungen abgefragt, zu denen bei 223 Patienten (96,1%) des Gesamtkollektivs Angaben vorlagen, allerdings nur 46,6% der Patienten (n=104) das Vorliegen von Vor- und Begleiterkrankungen bestätigten. Angaben zu Nasenpolypen (Polyposis nasi) machten 105 Patienten, die dies jedoch allesamt verneinten. Bezogen auf die dokumentierten Fälle (n=223) waren die häufigsten Vor- und Begleiterkrankungen kardiovaskuläre Erkrankungen (27,8%). Von Bedeutung waren auch Erkrankungen der Schilddrüse (12,6%), Heuschnupfen/allergische Rhinitis (4,5%), Mastozytose (4,5%) und Asthma (3,6%). Die übrigen Vor- und Begleiterkrankungen hatten nur einen sehr geringen Anteil (Abb.16).

Abb.16: Häufigste Vor- und Begleiterkrankungen als Kofaktoren

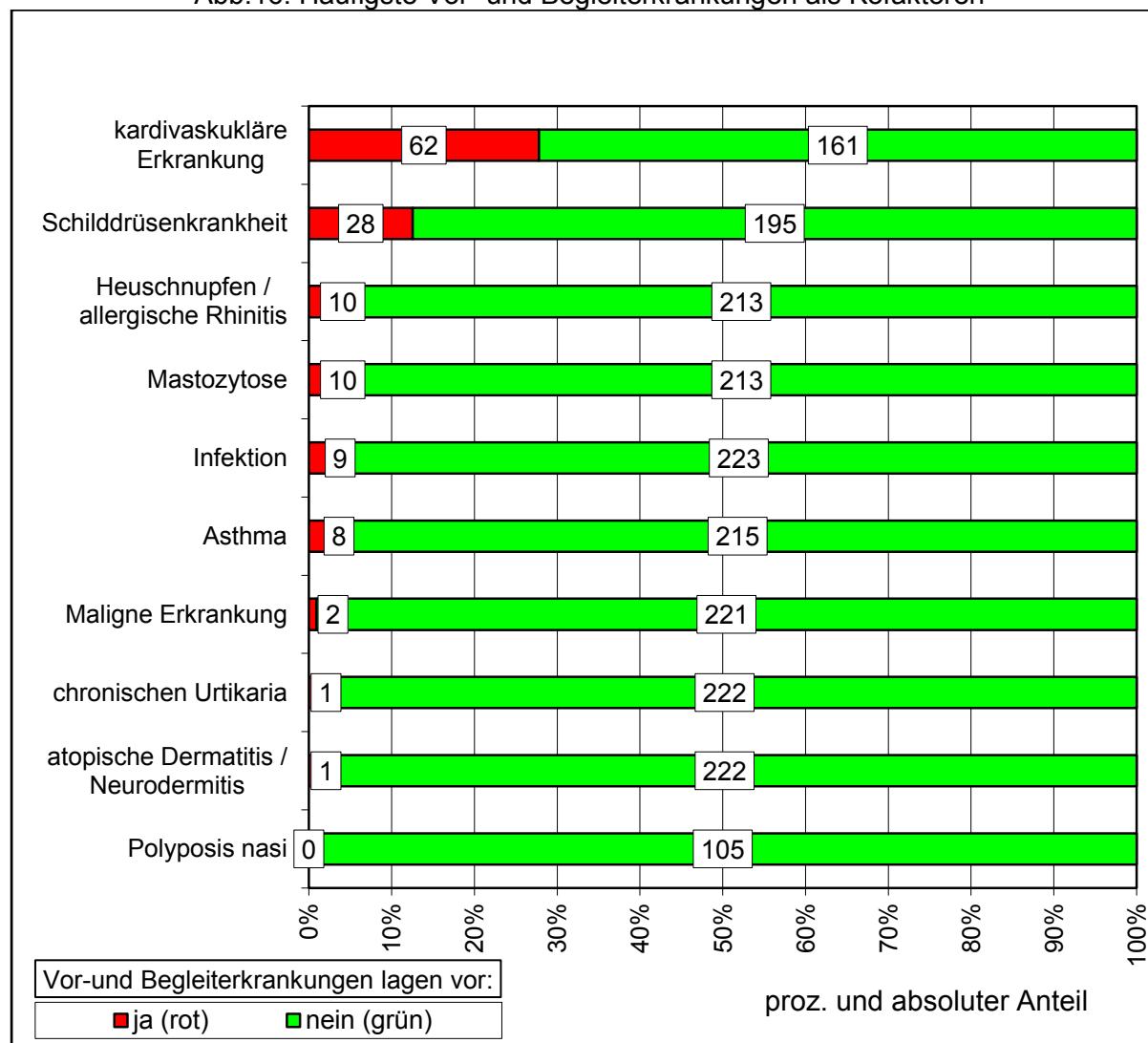


Abb.16: Proz. Anteil (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) der häufigsten Vor- und Begleiterkrankungen als Kofaktoren (y-Achse)

Ergebnisse

Als weitere Kofaktoren wurden psychischer Stress, Medikamente, Alkoholkonsum und körperliche Belastung erfasst. Zu den einzelnen Punkten lagen in unterschiedlichem Umfang Angaben vor (Stress, n=232; Medikamente, n=223; Alkoholkonsum, n=176 und körperliche Belastung, n=138). Die bedeutsamsten Kofaktoren einer Anaphylaxie waren bei 90 Patienten (40,4%) die Einnahme von Medikamenten und bei 40 Patienten (29%) körperliche Betätigung in milder Form (z. B. Gehen, Walken) oder als starke körperliche Betätigung (z. B. Rennen/Joggen, harte körperliche Arbeit, Fitnesstraining/Leistungssport). Psychischer Stress und Alkohol wurden dagegen als Kofaktoren äußerst selten genannt (Abb.17).

Abb.17: Weitere Kofaktoren der anaphylaktischen Reaktion

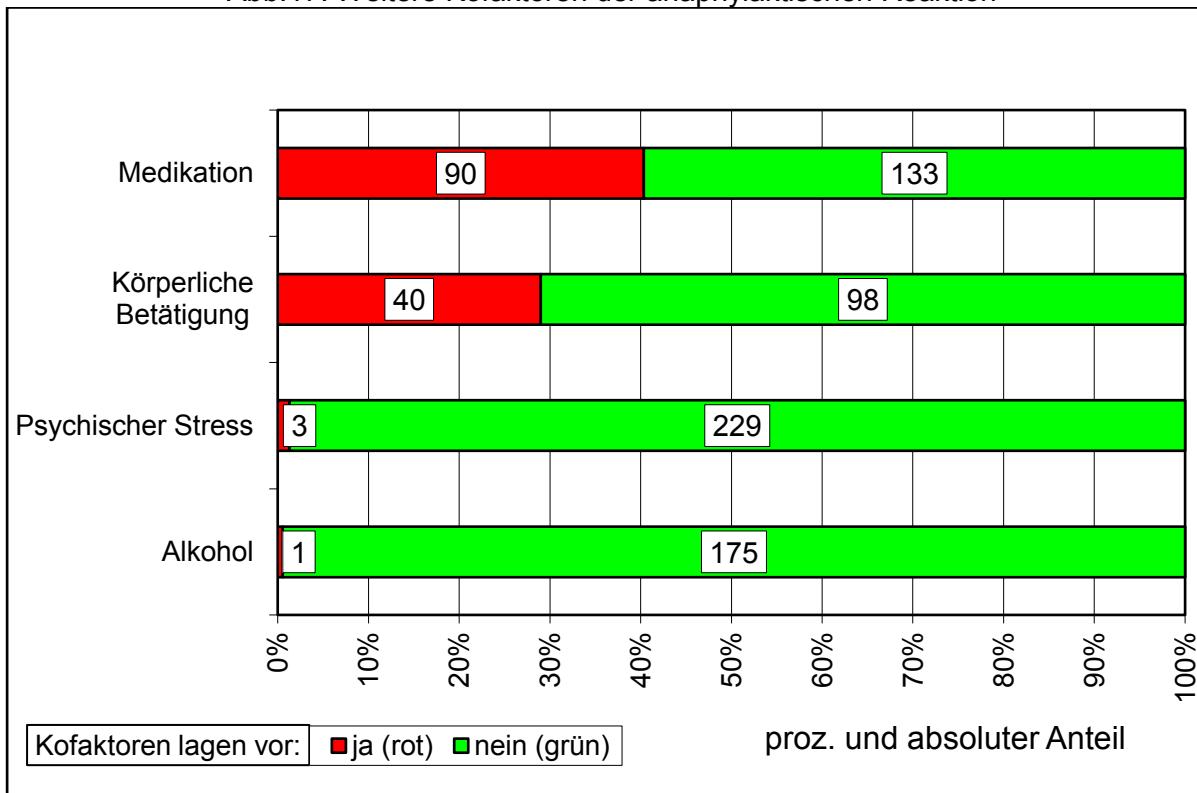


Abb.17: Proz. Anteil (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) weiterer Kofaktoren (y-Achse)

Unter besonderer Betrachtung der Medikamente als mögliche Kofaktoren einer Anaphylaxie stellten Medikamente gegen Herz-Kreislauferkrankungen einschließlich blutdrucksenkender Medikamente wie ACE-Hemmer oder Betablocker den größten Anteil der eingenommenen Medikamente bei den Anaphylaxie-Patienten dar. Zu diesen Medikamenten gehörten beim Gesamtkollektiv von 232 Patienten: β-Blocker in 31 Fällen (13,9% von 223 Befragten), ACE-Hemmer in 25 Fällen (11,2% von 223 Befragten), Angiotensin-II-Antagonisten in 14 Fällen (6,3% von 223 Befragten), Kalzium-Antagonisten in 5 Fällen (12,5% von 40 Befragten), ASS/Aspirin in 12 Fällen (5,4% von 223 Befragten), Diuretika in 6 Fällen (14,6% von 41 Patienten). Weiterhin nannten 43,4% der befragten Patienten Thyroxin (23 von 53 Patienten),

Ergebnisse

22,2% Statine (10 von 45 Patienten) und 18,6% Protonenpumpeninhibitoren (8 von 43 Patienten) als Medikation (Abb.18).

Abb.18: Medikamente als mögliche Kofaktoren

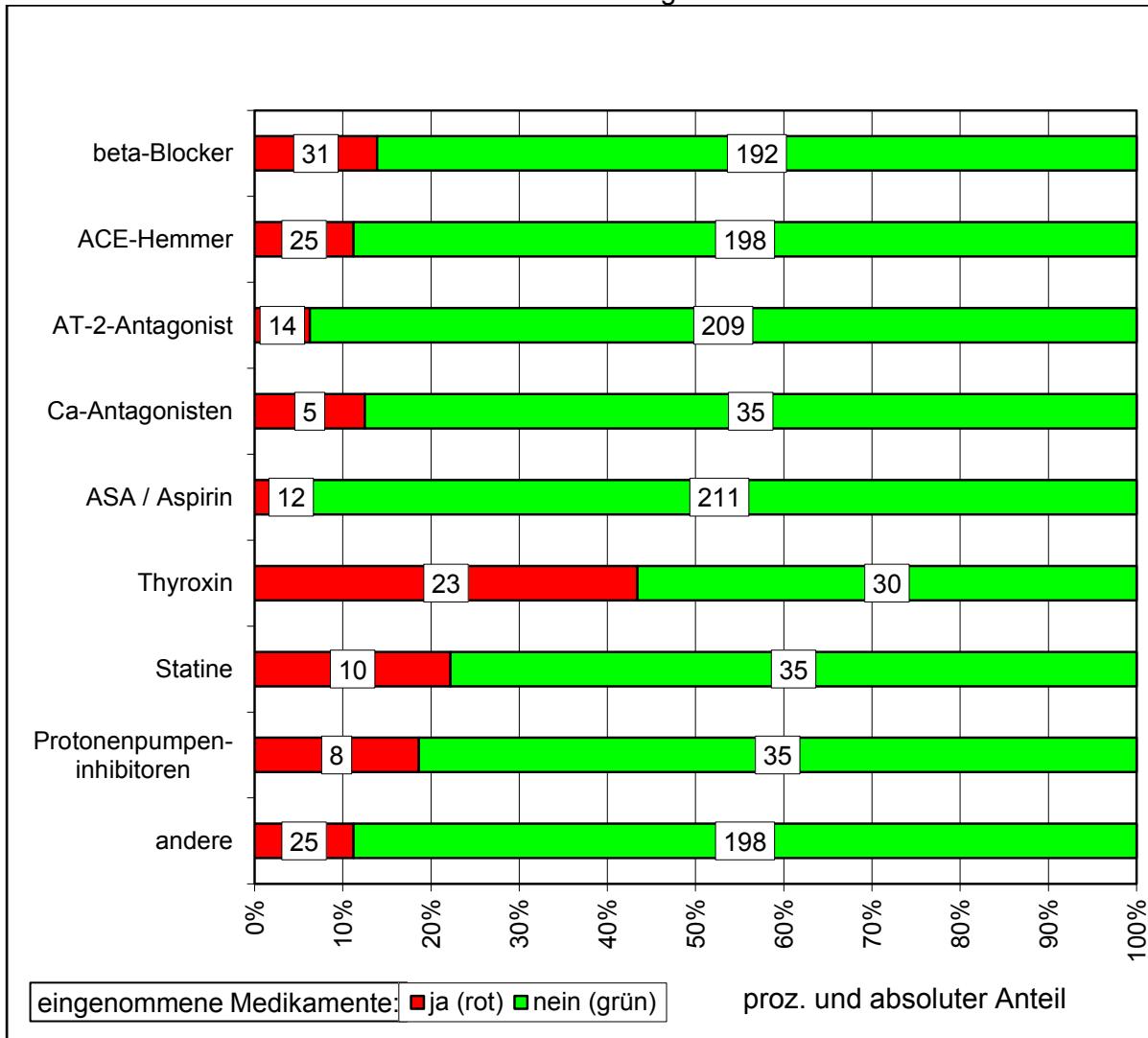


Abb.18: Proz. Anteil (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) eingenommener Medikamente als mögliche Kofaktoren (y-Achse)

5.8. Behandlung

Die Behandlung der Anaphylaxie nach einem Insektenstichereignis bestand in Akutmaßnahmen, wozu bei 221 Patienten (95,3% des Gesamtkollektivs) Daten hierzu vorlagen. Bei 11 Patienten war die Notfalltherapie nicht mehr erinnerlich. Die erste Hilfe wurde in den seltesten Fällen (7; 3,2%) von Laien (Patient selbst oder Zweitperson) durchgeführt und bestand in diesen Fällen in der Verabreichung eines Notfallsets, allerdings suchten in 2 Fällen die Patienten nach Einnahme/Gabe der Notfallmedikamente später noch einen Arzt auf. In 87,3% der Fälle (n=193) erfolgte eine ärztliche Notfallversorgung vornehmlich durch einen

Ergebnisse

Notarzt (n=87), Allgemeinmediziner (n=38) oder im Krankenhaus (n=34), selten durch einen Allergologen (n=3). Bei 19 Patienten (8,6%) fand überhaupt keine Notfallbehandlung statt (Abb.19). 12 Patienten (5,2%) wurden zudem in ein Krankenhaus eingewiesen, wovon zwei intensivmedizinisch betreut wurden.

Abb.19: Durchgeführte Notfalltherapie

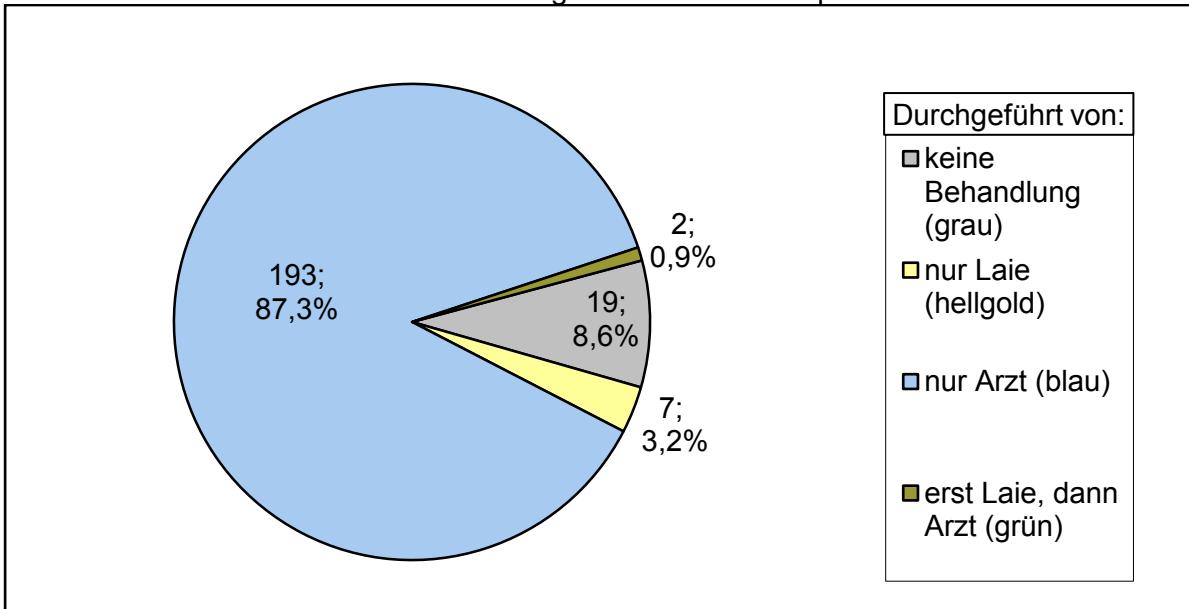


Abb.19: Personen, die die Notfalltherapie bei den Patienten (n = 221) durchführten

Acht von 232 Patienten (3,4%) konnten Angaben zu der eingenommenen Notfallmedikation machen, die aus Antihistaminika, einem Adrenalin-Autoinjektor und/oder Kortikosteroiden bestand. Bei 123 dokumentierten Fällen erfolgte die ärztliche medikamentöse Intervention vorrangig als intravenöse Notfalltherapie mit Kortikosteroiden (n=112; 91,1%), Antihistaminika (n=88; 71,5%) und Adrenalin (n=24; 19,5%). Oral wurden auch Kortikosteroide (n=4; 3,3%) und Antihistaminika (n=7; 5,7%) bei einigen Patienten verabreicht. Adrenalin wurde zudem als i.m. Injektion (n=4; 3,3%) und inhalativ (n=2; 1,6%) appliziert. Zudem erhielten 35 Patienten Volumenersatzmittel und 21 Patienten Sauerstoff. Weitere Medikamente, die eingesetzt wurden, waren Beta2-Mimetika (n=6), Dopamin (n=1) und Theophyllin (n=1) und nicht näher benennbare Medikamente (n=5) (Abb.20).

Ergebnisse

Abb.20: Ärztlich verabreichte Medikamente

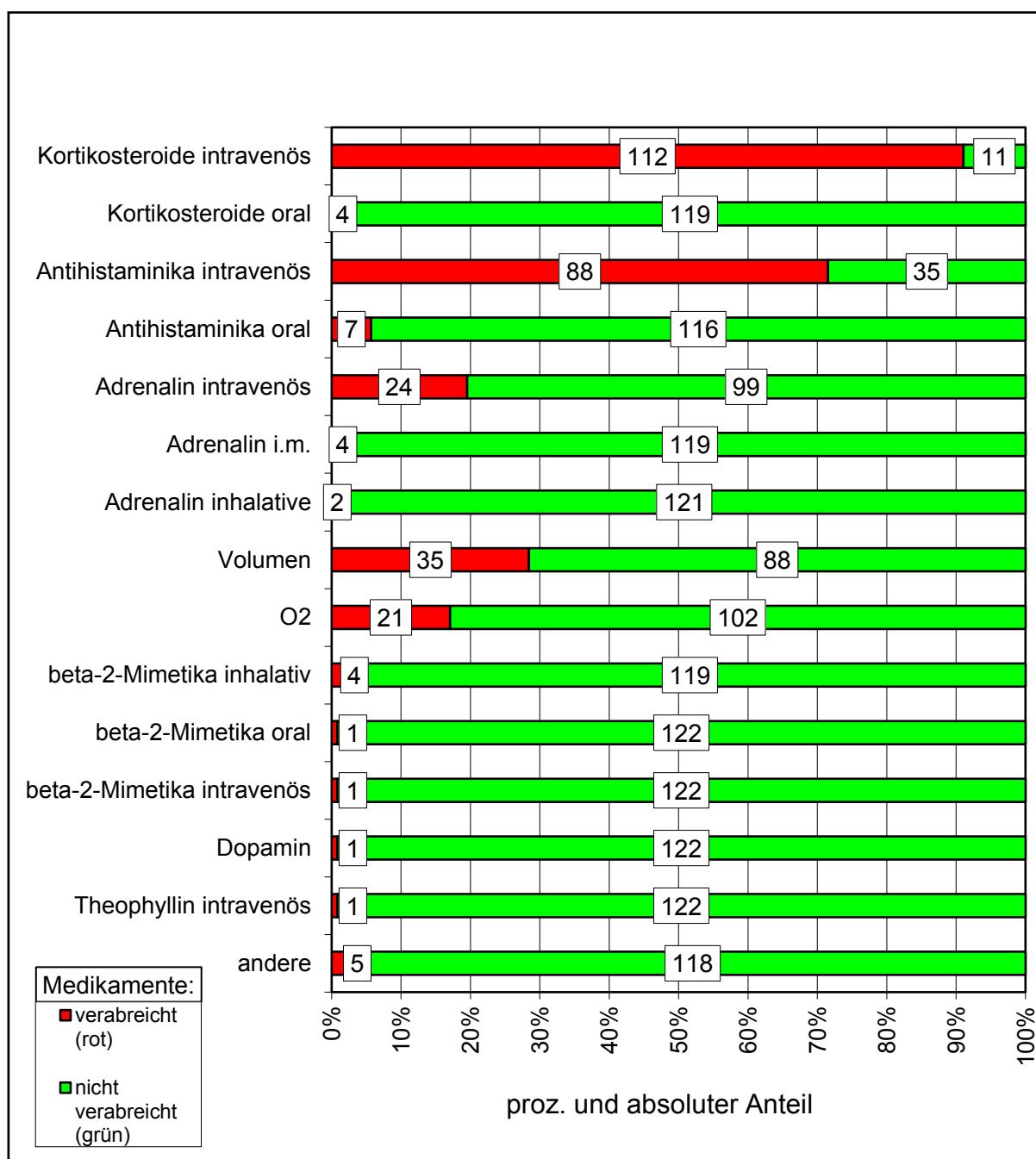


Abb.20: Proz. Anteil (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) der ärztlich verabreichten Medikamente (y-Achse) aufgrund der Anaphylaxie (n=123)

5.9. Vorsorgemaßnahmen

Alle Patienten wurden über die Vermeidung von Triggerfaktoren als Präventivmaßnahme einer anaphylaktischen Reaktion aufgeklärt. Auf der Grundlage der vorhandenen Angaben erfolgte die Beratung in aller Regel spät, 2,6% der Patienten wurden bereits vor der anaphylaktischen Reaktion informiert, wobei hierzu nur die Angaben von 114 Patienten vorlagen. 9,1% der Patienten wurden in der Notfallsituation, 75% während eines Folgebesuches in einem

Ergebnisse

Fachzentrum und 34,5% im Rahmen der Primärversorgung beraten, wobei bei Letztgenanntem nur die Angaben von 197 Patienten vorlagen (Abb.21).

Abb.21: Zeitpunkt der Beratung zu Vorsorgemaßnahmen

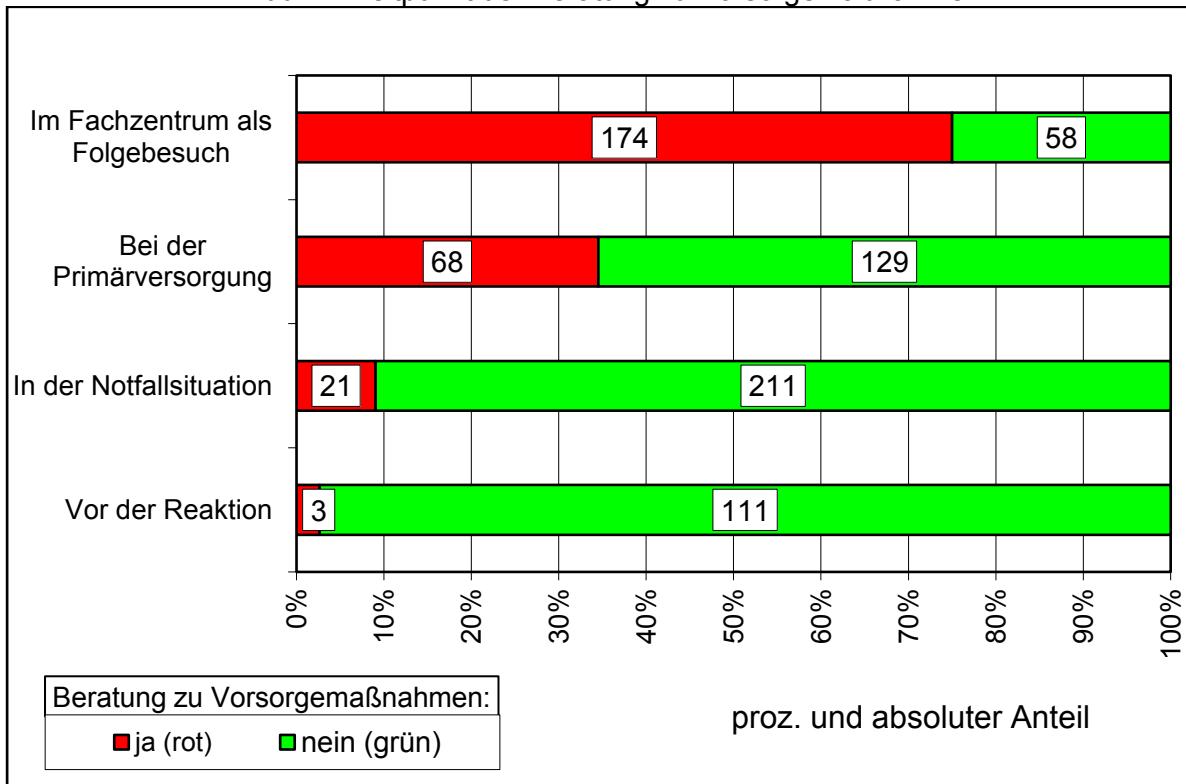


Abb.21: Proz. Anteil der Patienten (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf den Zeitpunkt der Beratung zu Vorsorgemaßnahmen (y-Achse), (n=123)

Allen Patienten (n=232) wurden Notfallmedikamente verschrieben. Nur drei Patienten (hier lagen 114 Angaben vor) hatten die Medikamente bereits vor der Reaktion erhalten. Ansonsten war die "Schockapotheke" in der Notfallsituation bei 28,9% und während eines Folgebesuchs im Fachzentrum bei 54,3% der 232 Patienten verschrieben worden. Im Rahmen der Primärversorgung hatten von 197 Befragten 40,6% eine Verordnung dieser Notfallmedikamente bekommen (Abb.22)

Ergebnisse

Abb.22: Verschreibung der Notfallmedikamente

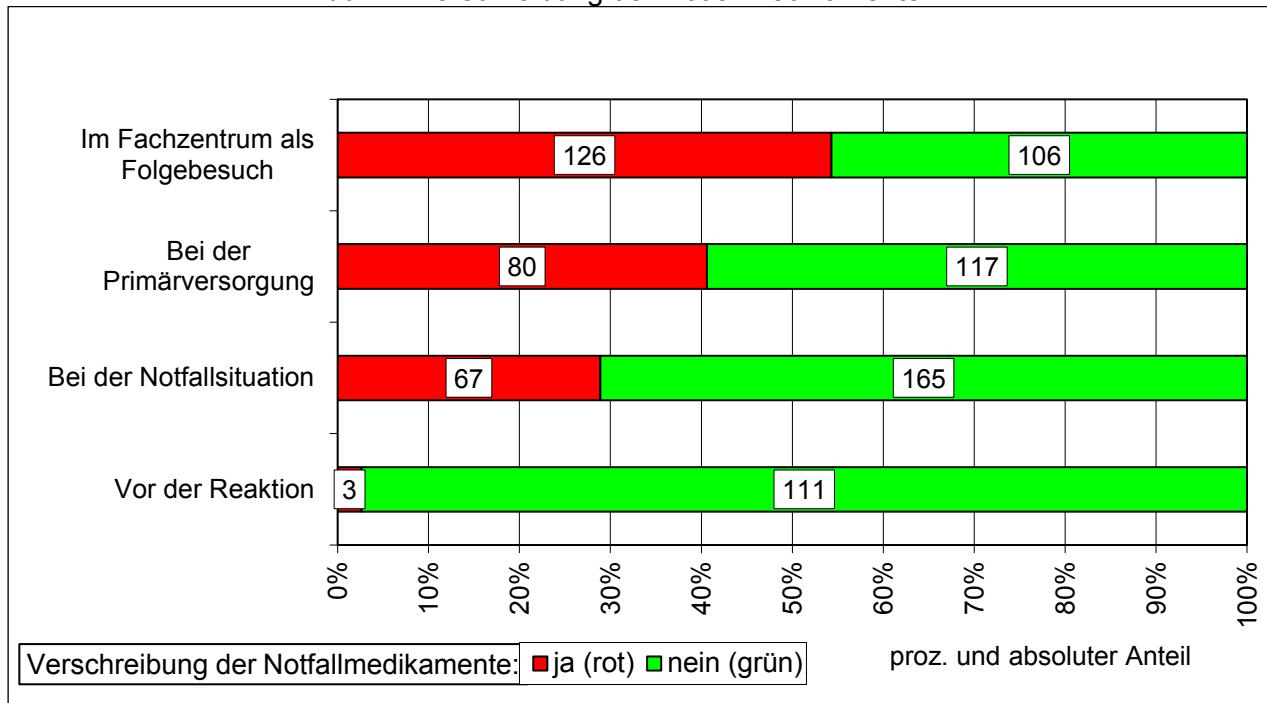


Abb.22: Proz. Anteil der Patienten (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf den Zeitpunkt der Verschreibung der Notfallmedikamente (y-Achse)

Eine Einweisung zum Notfallmanagement einschließlich Anwendung der Notfallmedikamente erhielten ebenfalls alle Patienten (n=232). Nur drei Patienten, hatten vor der Reaktion eine Einweisung mit Verordnung des Notfallsets erhalten (s.o.).

In der Notfallsituation waren 14,2% und während eines Folgebesuchs im Fachzentrum 68,5% der 232 befragten Patienten unterwiesen worden, im Rahmen der Primärversorgung erfolgte die Unterweisung im Notfallmanagement bei 39,1% der 197 bekannten Fälle (Abb.23).

Ergebnisse

Abb.23: Unterweisung im Notfallmanagement

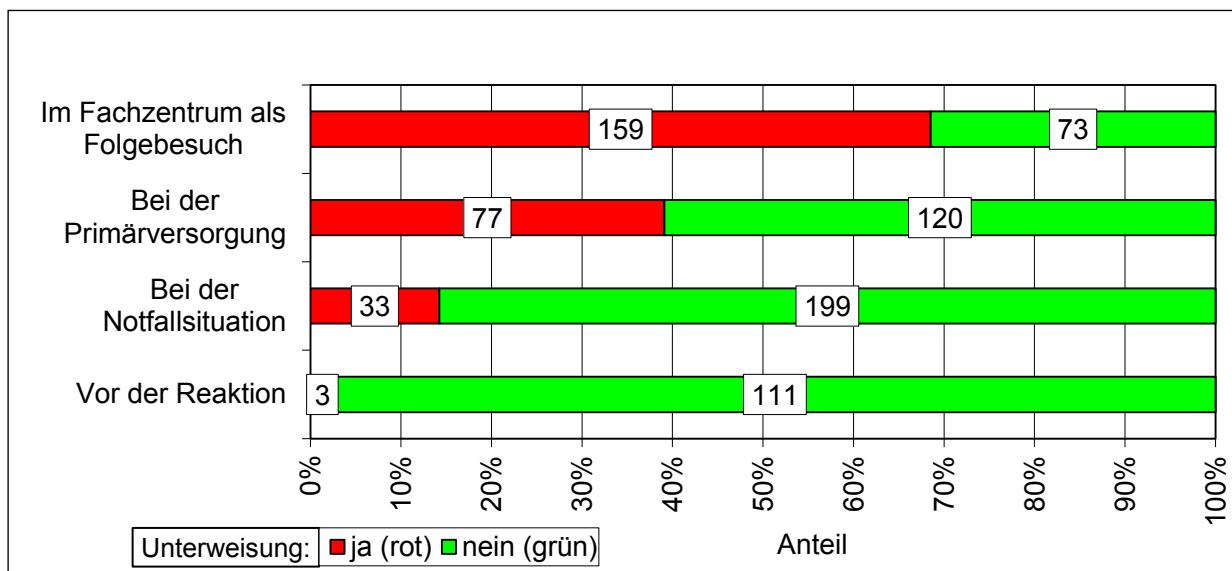


Abb.23: Proz. Anteil der Patienten (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf den Zeitpunkt der Unterweisung im Notfallmanagement (y-Achse)

Weitere Vorsorgemaßnahmen bestanden in der Durchführung einer Hyposensibilisierungsbehandlung gegen Hymenopterenstiche. Eine derartige spezifische Immuntherapie (SIT) hatten 99,6% der 232 befragten Patienten erhalten, aber nur bei einem Patienten wurde sie schon vor dem Auftreten der anaphylaktischen Reaktion durchgeführt. In aller Regel hatte diese Behandlung im Fachzentrum stattgefunden. So erfolgte die SIT bei 223 Patienten (96,1%) dann auch beim Folgebesuch im Fachzentrum. Bei den verbliebenen 9 Patienten waren keine genaueren Angaben zur spezifischen Immuntherapie eruierbar. In der Notfallsituation und bei der Primärversorgung konnte natürlich noch keine SIT durchgeführt werden (Abb.24).

Ergebnisse

Abb.24: Spezifische Immuntherapie

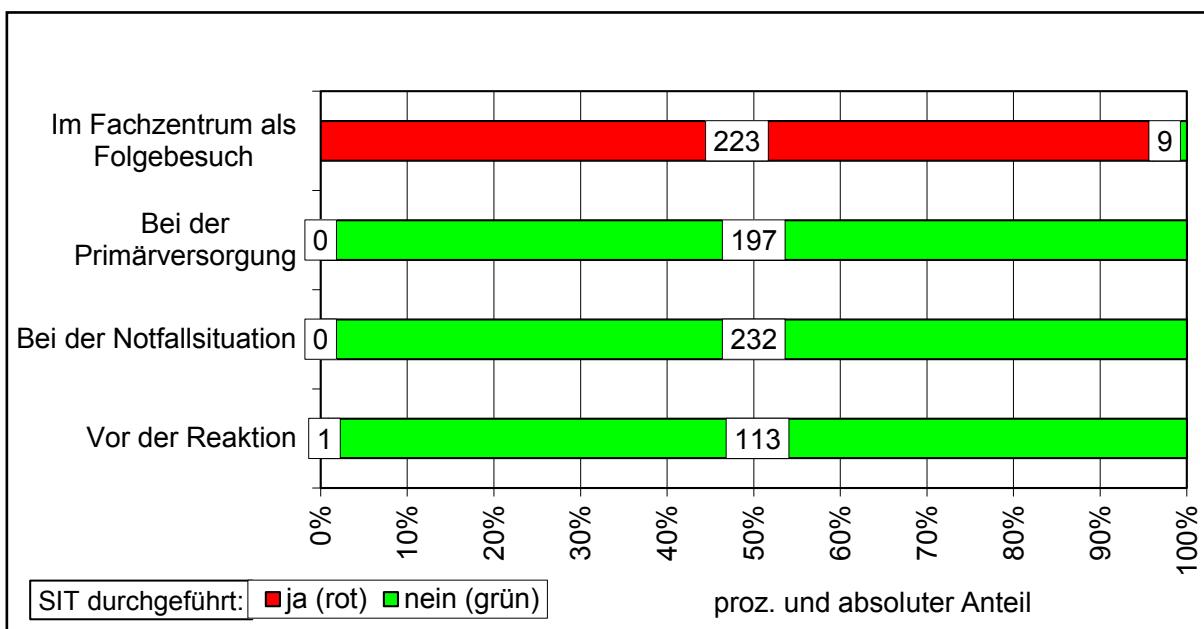


Abb.24: Proz. Anteil der Patienten (x-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) in Bezug auf den Zeitpunkt der Durchführung einer spezifischen Immuntherapie (y-Achse)

5.10. Abhängigkeit der Symptomschwere von verschiedenen Einflussgrößen

Um mögliche Einflüsse des Alters auf die Symptomschwere der Anaphylaxie zu eruieren, wurde eine Analyse mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Während eine Grad I-Anaphylaxie ($n=8$) bei dem ausgewerteten Gesamtkollektiv ($n=232$) erst im Erwachsenenalter, d.h. ab 18 Jahren auftrat, wurden anaphylaktische Reaktionen vom Grad II und III nach Ring und Meßmer in allen Altersgruppen beobachtet. Grad IV-Reaktionen, die im Gesamtkollektiv bei nur 6 Patienten auftraten, zeigten sich außer bei jeweils einem Jugendlichen (12-17 Jahre) und einem jungen Erwachsenen (bis 44 Jahre) noch bei 4 Erwachsenen zwischen 45 und 64 Jahren. In dieser Altersgruppe, die am häufigsten von Insektengiftallergien betroffen war ($n=123$), machte eine Reaktion Grad IV immerhin 3,3% der anaphylaktischen Reaktionen aus. Während bei den 18-44-Jährigen und 45-64-Jährigen die Grad II-Reaktionen häufiger als die Grad III-Reaktionen aufgetreten waren (38 vs. 16, resp. 72 vs. 42), zeigten sich bei den Senioren ab 65 Jahren nahezu doppelt so viele Grad III- wie Grad II-Reaktionen (Abb.25). Unter Anwendung des χ^2 -Testes wurde ein p-Wert von 0,378 ermittelt, d. h. es lag kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Symptomschwere vor, das Alter hatte im untersuchten Kollektiv somit keinen Einfluss auf den Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion.

Ergebnisse

Abb.25: Zusammenhang zwischen der Symptomschwere und dem Alter

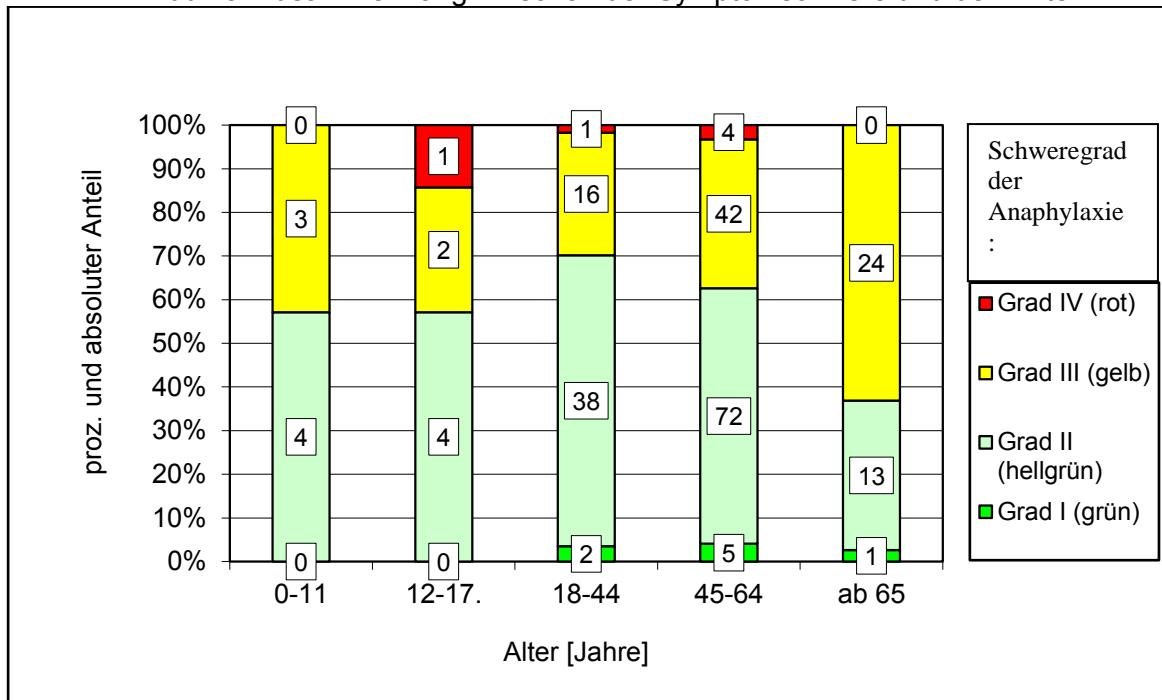


Abb.25: Proz. Anteil der Patienten (y-Achse, absolute Zahlen in Kästchen) je nach Alter und Symptomschwere (x-Achse, in Prozent), (n=232).

Die Art der Symptome korrelierte signifikant ($p<0,05$) bis hochsignifikant ($p<0,001$) mit dem Schweregrad der Anaphylaxie, d. h. die Art der Symptome (Haut- und Schleimhautsymptome, kardiovaskuläre, respiratorische und gastrointestinale Symptome) beeinflusste den Grad der Anaphylaxie. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Anaphylaxie und der Anzahl der Haut- und Schleimhautsymptome ($p>0,1$), jedoch zwischen dem Schweregrad der Anaphylaxie und der Anzahl der kardiovaskulären, respiratorischen und gastrointestinalen Symptome ($p<0,001$). Die Anzahl der von der Reaktion betroffenen Organsysteme war ebenfalls signifikant mit der Symptomschwere korreliert ($p<0,001$).

Die Zeitdauer zwischen der Allergenexposition (Insektenstich) und dem Auftreten erster Symptome ($p=0,868$) spielte ebenso wie der Ort, an dem es zu den Reaktionen gekommen war ($p=0,187$) keine Rolle bei der Ausprägung der anaphylaktischen Reaktion. Auch mögliche Reaktionen auf frühere Insektenstichereignisse wirkten sich nicht signifikant auf die Symptomschwere aus ($p=0,487$). Waren zwar Wespen die häufigsten Verursacher einer Anaphylaxie (78,9%), wirkte sich dies nicht auf den Schweregrad der Anaphylaxie aus ($p=0,195$). Ebenso waren eine erhöhte Konzentration der basalen Mastzelltryptase im Serum über 11,4 µg/l ($p=0,846$), was bei 10 Patienten der Fall war, nicht mit einem höheren Anaphylaxiegrad assoziiert.

Ergebnisse

Weiterhin wurde untersucht, ob Kofaktoren wie Vor- und Begleiterkrankungen oder die Einnahme bestimmter Medikamente die Schwere der anaphylaktischen Reaktion beeinflusst haben können. Ob ein Patient unter einer vorbestehenden Grunderkrankung litt, hatte keinen Einfluss auf die Ausprägung der anaphylaktischen Reaktion ($p=0,798$). Bei 104 Patienten mit Vor- und Begleiterkrankungen und 119 Patienten ohne Vor- und Begleiterkrankungen zeigte sich eine relativ homogene Verteilung der Schweregrade, sodass kein Unterschied zwischen Patienten mit und Patienten ohne Vor- und Begleiterkrankungen bestand, was sich auch in Abb.26 darstellt.

Abb.26: Zusammenhang zwischen Schweregrad und Vor- und Begleiterkrankungen

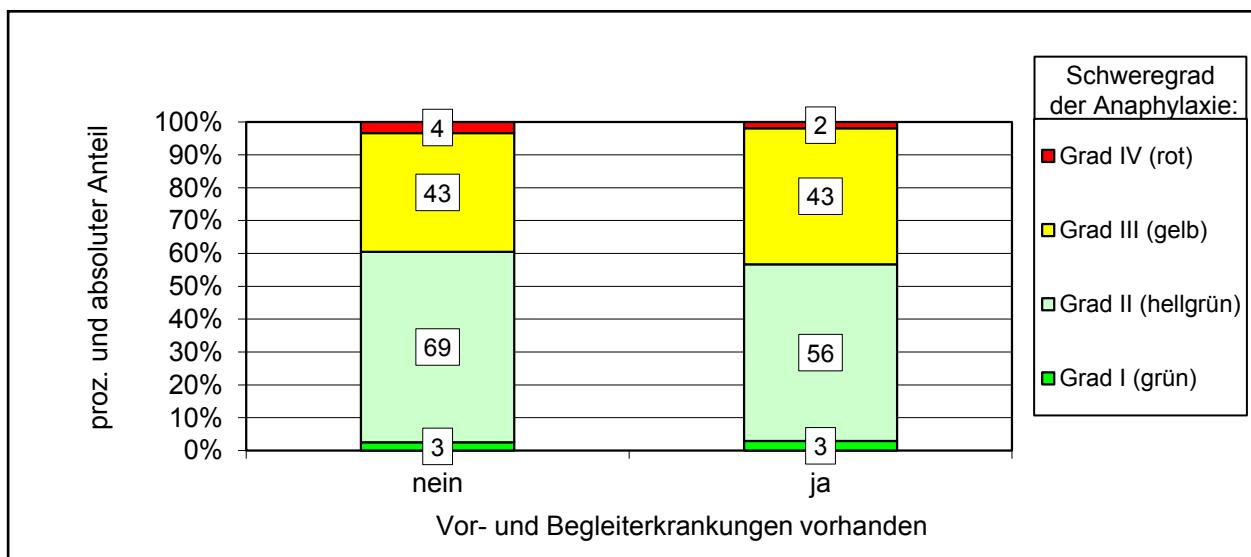


Abb.26: Proz. Verteilung der Schweregrade bei den Patienten (absolute Zahlen in Kästchen, y-Achse) in Bezug auf das Vorhandensein/Nichtvorhandensein von Vor- und Begleiterkrankungen ($n=223$, x-Achse)

Mögliche Kofaktoren wie Heuschnupfen, Asthma, Neurodermitis, chronische Urtikaria, eine kardiovaskuläre Grunderkrankung oder Schilddrüsenerkrankung hatten ebenso keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der anaphylaktischen Reaktion wie Infektionen oder Tumorerkrankungen. Auch spielten Triggerfaktoren wie psychischer Stress, körperliche Belastung oder Alkoholkonsum keine signifikante Rolle in Bezug auf die Symptomschwere (Tab.4).

Ergebnisse

Tab.4: Abhängigkeit der Symptomschwere von verschiedenen Kofaktoren

Einflussgröße	Insektenstich	
	Anzahl (n)	p-Wert
Vor- und Begleiterkrankung vorhanden ja/nein	223	0,798
kardiovaskuläre Erkrankung vorhanden	223	0,401
Heuschnupfen	223	0,487
Asthma	223	0,712
Atopische Dermatitis (Neurodermitis)	223	0,659
Chronische Urtikaria	223	0,659
Tumorerkrankung	223	0,979
Mastozytose	223	0,487
Schilddrüsenerkrankung	223	0,423
Physikalische Belastung	204	0,194
Psychischer Stress	232	0,504
Alkohol	223	0,685

Tab.4: Abhängigkeit der Symptomschwere von verschiedenen Kofaktoren. Aufgeführt sind die Anzahl der Fälle sowie der nach dem χ^2 -Test berechnete p-Wert

Weiterhin konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Symptomschwere und einer Medikation als Kofaktor ($p=0,870$) wie der Einnahme von β -Blockern, ACE-Inhibitoren, Statinen, ASS/Aspirin, AT-2-Antagonisten, Diuretika, Ca-Antagonisten, Protonenpumpen-Inhibitoren oder Thyroxin eruiert werden. Allerdings muss erwähnt werden, dass deutlich weniger Patienten aus dem untersuchten Kollektiv (40,4%), die hierzu Angaben gemacht hatten ($n=223$), unter einer Medikation standen; 133 Patienten (59,6%) hatten eine Medikamenteneinnahme negiert. Exemplarisch wird der Zusammenhang zwischen der Symptomschwere und einer Medikation mit Thyroxin grafisch dargestellt. Bei den Patienten, die dieses Medikament einnahmen, war die Symptomschwere deutlich höher. So wiesen 9 von 23 (39%) Patienten mit, aber nur 4 von 30 (13%) Patienten ohne dieses Medikament eine Symptomschwere Grad III-IV auf. Dagegen trat bei 76,7% der Patienten ohne, aber nur bei 56,5% derjenigen mit Medikamenteneinnahme eine Grad II-Reaktion auf. Dennoch war dieser Unterschied aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant ($p=0,152$) (Abb. 27).

Ergebnisse

Abb.27: Zusammenhang zwischen der Symptomschwere und der Einnahme von Thyroxin

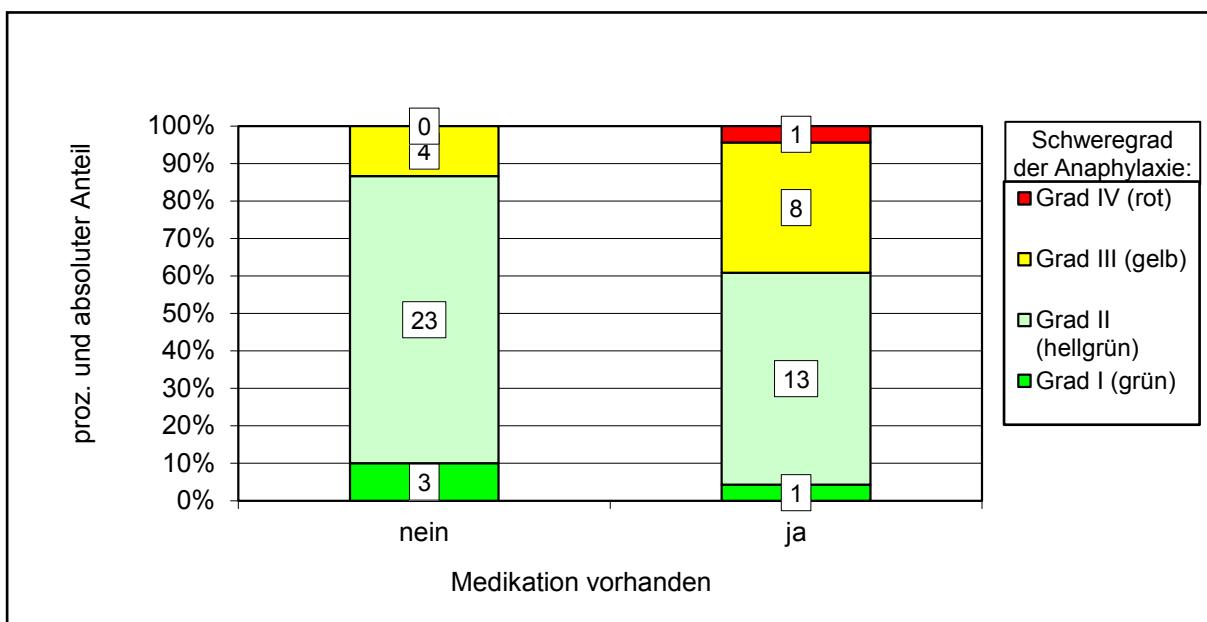


Abb.27: Prozentuale Verteilung der Schweregrade bei den Patienten (absolute Zahlen in Kästchen, y-Achse) in Bezug auf die Einnahme/Nichteinnahme von Thyroxin (n=53, x-Achse)

Ein ähnlicher Zusammenhang fand sich auch für die Einnahme eines ACE-Inhibitors. Eine Symptomschwere Grad III bis IV lag bei 13 von 25 (52%) Patienten mit und bei 78 von 198 (39%) Patienten ohne dieses Medikament vor. Hier war der Unterschied allerdings geringer, aber ebenfalls nicht signifikant ($p=0,569$).

Hinsichtlich der Akuttherapie zeigten sich deutliche Unterschiede: Während keine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Anaphylaxie und den verabreichten Notfallpräparaten in Form von Kortikosteroiden, Antihistaminika oder intramuskulär verabreichtem Adrenalin (als Autoinjektor oder intramuskuläre Injektion) ($p>0,1$) bestand, zeigte sich dagegen der Einsatz von Adrenalin als intravenöse ($p=0,036$) oder inhalative ($p=0,002$) Medikation signifikant mit dem Schweregrad korreliert.

Prophylaktische Maßnahmen vor der dokumentierten Reaktion wie Beratung zur Meidung von Triggerfaktoren, Verschreibung von Notfallmedikamenten oder Schulung im Notfallmanagement ($p=0,976$) hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Schwere der Anaphylaxie.

6. Diskussion

Insektengiftallergien, in erster Linie durch Stiche von Hymenopteren verursacht, sind die häufigsten Auslöser zum Teil schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei Erwachsenen (Worm *et al.* 2014a). Sie betreffen gemäß den Daten aus dem Anaphylaxie-Register (AR) 56% der erwachsenen Allergiker und 28% der Kinder mit einer Allergie (Worm und Hompes 2012). Durch das seit dem 2006 im deutschen Sprachraum eingeführte Anaphylaxie-Register ist es möglich, anhand eines mittlerweile online zugänglichen, mehrsprachigen Fragebogens schwere Anaphylaxiefälle mit kardiovaskulären und/oder respiratorischen Symptomen unterschiedlicher Ätiologie zu erfassen. Dies ermöglicht somit, vergleichbare Daten im paneuropäischen Raum zu erhalten. Der Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion wird im Register anhand der Klassifikation von Ring und Messmer (1977), erweitert von Ring *et al.* (2014) beurteilt. Informationen zu Häufigkeit, Auslösern, Symptomen, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Therapiemaßnahmen und Prävention dienen der Verbesserung der Versorgungssituation, aber auch der Aufklärung betroffener Patienten (Worm und Hompes 2012).

Die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar ist ein dem Anaphylaxie-Register angeschlossenes Zentrum. Hier wurden dokumentierte Patientendaten zu anaphylaktischen Reaktionen nach Insektenstichereignissen für den Zeitraum von Januar 2008 bis März 2014 im Rahmen einer Primär- oder Sekundärversorgung in diesem Zentrum erfasst. In der vorliegenden retrospektiven Studie sollten diese Daten von 232 Patienten ausgewertet und mögliche Einflussgrößen auf die Schwere der anaphylaktischen Reaktion eruiert werden.

Ein grundsätzliches Problem stellt nach wie vor auf internationaler und auch auf nationaler Ebene die uneinheitliche Definition einer Anaphylaxie und ihrer vielfältigen Manifestationsformen dar. Damit ist eine fehlende einheitliche Codierung nach der ICD-10 verbunden (Ring *et al.* 2014). Es wird kontrovers diskutiert, ob bei einer Typ-I-Allergie alleinige Haut- und Schleimhautsymptome schon als anaphylaktische Reaktionen zu werten sind oder es der Beteiligung mindestens eines weiteren Organsystems zur Definition einer Anaphylaxie bedarf (Brown 2004, Sampson *et al.* 2006, Lieberman *et al.* 2010, Simons *et al.* 2011, Campbell *et al.* 2012, Turner und Campbell 2016). So werden in dem hier als Datengrundlage dienenden Anaphylaxie-Register auch nur Anaphylaxiefälle aufgenommen, bei denen neben Hautsymptomen auch kardiovaskuläre und/oder respiratorische Symptome aufgetreten waren (Paßmann 2015). Weiterhin erschweren unterschiedliche Klassifikationssysteme zur Einteilung der Schweregrade der anaphylaktischen Reaktion die Beurteilung der Ausprägung der allergischen Reaktion (Müller 1966, Ring und Messmer 1977, Müller und Mosbech 1993). Laut Empfehlungen der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) wird in Deutschland vorrangig die Klassifikation nach Ring und

Diskussion

Messmer (1977) angewandt. Trotzdem muss bei dem Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer, auch deutscher Studien berücksichtigt werden, dass ihnen andere Klassifikationen zur Schwere der Anaphylaxie zugrunde liegen können.

Die Registrierung anaphylaktischer Reaktionen infolge einer Insektengiftallergie im Anaphylaxie-Register erfolgt mittels eines standardisierten Fragebogens durch allergologisch tätige Ärzte. Diese Tatsache liefert durch die medizinische Fachbetreuung klinische Fakten und sichert die Validität der Daten. Dadurch ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich. Es handelt sich bei der hier vorgestellten Arbeit um eine monozentrische, retrospektive Analyse. Aus diesem Grund kann bei der Anamneseerhebung und daraus folgender Klassifikation des Schweregrades von einheitlichen Standards ausgegangen werden. Zudem wurden die Angaben zu anaphylaktischen Reaktionen durch geschultes Fachpersonal unserer Klinik im AR erfasst.

Hinsichtlich des Schweregrades der Allergie werden im AR allergische Reaktionen erst ab Grad II aufgenommen. Die zusätzliche Auswertung der in dem betreffenden Zeitraum in unserem Zentrum erhobenen Daten von Patienten mit einer Insektengiftallergie vom Grad I ($n=8$) ermöglicht trotz geringer Fallzahlen dieser Patientengruppe eine gute Beurteilung, ob Korrelationen zwischen dem Schweregrad und bestimmten Einflussfaktoren bestehen.

Wie aufgrund früherer Studienergebnisse zu erwarten war (Worm und Hompes 2012, Worm *et al.* 2014b, Bilò *et al.* 2018), zeigten sich auch in der hier vorgestellten Analyse die häufigsten anaphylaktischen Reaktionen auf Insektenstichereignisse bei Erwachsenen. Nur in 6% der ausgewerteten Fälle waren Kinder (0-17 Jahre) die betroffenen Patienten. Bei einer detaillierten Altersbetrachtung zeigte sich im hier vorgestellten Kollektiv eine altersabhängige Prävalenz: So stieg die Häufigkeit von allergischen Reaktionen auf Insektengift mit dem Alter mit einem Erkrankungsgipfel bei Erwachsenen zwischen 40 und 60 Jahren (50,8%). Die Altersgruppe der Senioren, die in der vorliegenden Arbeit in die Kategorie 65+ eingeteilt wurde, machte immerhin noch 16,4% der Insektengiftallergiker in unserem Kollektiv aus. Ähnliches hatte auch schon in anderen Studien beobachtet werden können (Langen *et al.* 2013, Hende 2014). In der Untersuchung zu klinischen und immunologischen Verlaufsparametern einer Typ-I-Insektengiftallergie von Friedrich (2011) waren die vorrangig betroffenen Patienten mit 30 bis 40 Jahren (24,3%) etwas jünger, während Senioren mit nur 6,3% kaum repräsentiert waren. In der Studie waren allerdings nur Patienten eingeschlossen, die mit einer SIT therapiert worden waren. Da aber schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, die bei älteren Patienten häufiger auftreten, eine mögliche Kontraindikation für eine SIT darstellen (Przybilla *et al.* 2011), war in der Studienpopulation der Untersuchung von Friedrich (2011) nur mit einem kleinen Prozentsatz an Senioren zu rechnen. In unserer Studie waren dagegen alle Patienten eingeschlossen, die laut AR eine anaphylaktische Reaktion nach einem Insektenstich entwickelt hatten, unabhängig von einer durchgeföhrten spezifischen Immuntherapie.

Diskussion

In der vorliegenden Studie hatten im gesamten Patientenkollektiv mehr Männer (55,2%) als Frauen eine Anaphylaxie aufgrund einer Insektengiftallergie erlitten. Besonders die 40-50-Jährigen waren betroffen und ab 50 Jahren mussten marginal mehr Frauen wegen einer Anaphylaxie behandelt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, bei denen männliche Patienten gegenüber Frauen das häufiger betroffene Geschlecht waren (Ruëff *et al.* 2009, Schäfer 2009, Friedrich 2011). Das unterscheidet sich aber von Angaben des Robert-Koch-Instituts, wonach Frauen mit 3,6% eine deutlich höhere Prävalenz für eine anaphylaktische Reaktion jedweder Genese als Männer mit 2,0% aufweisen (Langen *et al.* 2013). Auch in der Arbeit von Hende (2014) zur Effektivität und Verträglichkeit einer Hyposensibilisierungsbehandlung überwog der Anteil betroffener Frauen in dem Studienkollektiv.

In der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen (bis 20 Jahre) waren in unserem Patientenkollektiv deutlich mehr Jungen als Mädchen (14 gegenüber 4) von einer Insektengiftallergie betroffen, allerdings waren die Fallzahlen sehr gering. Eine ähnliche Geschlechtsverteilung zeigte sich auch in einer Studie zur Durchführung einer Hyposensibilisierungsbehandlung gegen Insektengift (Schachtner 2011): in der Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen (6-16 Jahre) war bei fast 3-mal so viel Jungen eine spezifische Immuntherapie eingeleitet worden wie bei Mädchen. Dies hängt möglicherweise auch mit dem Freizeitverhalten der Kinder zusammen, bei dem sich Jungen sehr häufig z. B. beim Fußballspielen im Freien aufhalten und so vermehrt exponiert sind.

Die in der vorliegenden Studie eruierten Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion auf Insektengift waren am häufigsten Wespen (78,9%) und deutlich weniger Bienen (15,1%). Dies bestätigt die Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen mit einer überprozentualen Häufung von Wespengiftallergien gegenüber Bienengiftallergien (Hompes *et al.* 2008, Schäfer 2009, Hende 2014, Worm *et al.* 2014a, b, Grabenhenrich *et al.* 2016). Auch die Auswertung der Daten des AR von Worm und Hompes (2012) gibt als Auslöser von Insektengiftallergien mit 69,5 % Wespen und nur 17,4 % Bienen an. Zudem zeigten einige Studien auch altersspezifische Unterschiede, wonach bei Erwachsenen Wespen, bei Kindern aber Bienen die häufigsten Auslöser einer Insektengiftallergie sind (Friedrich 2011, Przybilla *et al.* 2011, Hende 2014). In der vorliegenden Arbeit konnten derartige Unterscheidungen nicht eruiert werden, da eine Differenzierung des auslösenden Insekts in Bezug auf das Patientenalter nicht vorgenommen worden war. Zudem war die Gruppe der Kinder (bis 17 Jahre) in unserem Kollektiv mit 14 Patienten auch sehr klein und nicht repräsentativ.

Wespengift als häufigster Allergieauslöser ist auf das Verhalten der Insekten zurückzuführen. Die Wespen (Kurzkopfwespen) als Fleischfresser führen besonders häufig beim Menschen mit oftmals aggressivem Verhalten zu Stichereignissen, wenn diese sich z. B. beim Essen im Freien aufhalten. Die Biene hingegen ernährt sich ausschließlich vegetarisch (Zuberbier T

Diskussion

2016). Unter Bienengiftallergie leiden häufig Imker (4,4-43%), die sich beim Führen von Imkereien sensibilisieren (Bousquet *et al.* 1984, Annila *et al.* 1996, Wrobel 2013, Ediger *et al.* 2018). Zudem ist durch Umwelteinflüsse, u. a. auch der verstärkte Einsatz von Herbiziden wie Glyphosat, die Bienenpopulation in den letzten Jahren stark zurückgegangen (BfR 2016).

Die meisten Patienten unserer Studie litten unter einer mittleren Symptomschwere vom Grad II (56,5%) bzw. Grad III (37,5%) nach Ring und Messmer. Eine geringgradige (Grad I) bzw. lebensbedrohliche (Grad IV) Anaphylaxie lag nur bei 3,4% bzw. 6% der Patienten vor. In anderen Studien war die Verteilung ähnlich (Ruëff *et al.* 2009, Schäfer 2009). In den Studien von Friedrich (2011) sowie von Hende (2014) überwogen die Grad III- gegenüber den milderden Grad II-Reaktionen. Allerdings wurde die Klassifikation des Schweregrades der Allergie bei der Untersuchung von Friedrich (2011) nach Müller (1966) vorgenommen. Sie diente gleichzeitig der Indikationsstellung einer SIT, die bei höheren Schweregraden wegen der Lebensbedrohung obligat ist und damit auch die höhere Anzahl von Grad IV-Reaktionen (24,1%) erklärt.

Haut- und Schleimhautsymptome, bei denen zumeist zwei oder drei Symptome gleichzeitig auftraten, waren in der vorliegenden Studie mit einem Anteil von 74,7% am häufigsten aufgetreten. Sie zeigten sich in erster Linie als Angioödem, Urtikaria oder Pruritis. Hypotonie (bis hin zum Kollaps), Schwindel oder eine Bewusstlosigkeit waren bei 72,2% der Patienten die vorherrschenden kardiovaskulären Beschwerden. Symptome des Respirationstraktes wie eine Dyspnoe waren bei 58,7% und gastrointestinale Symptome, zumeist in Form von Übelkeit, waren bei 36% der Patienten aufgetreten. Eine ähnliche Symptomverteilung der betroffenen Organsysteme stellte sich auch in der europäischen Studie des NORA (Network of severe allergic reactions) zu anaphylaktischen Reaktionen durch verschiedene Allergene dar (Worm *et al.* 2014b). Insgesamt scheint aber die Symptomhäufigkeit der betroffenen Organsysteme bei allen anaphylaktischen Reaktionen ähnlich zu sein. In einer ersten Datenauswertung des Anaphylaxie-Registers bis Juni 2011 (5 Jahre) war die Haut mit 84% am häufigsten betroffen. Insbesondere wurde dies bei Insektengiftallergien beobachtet, bei denen praktisch immer eine Hautreaktion, lokal oder generalisiert, auftritt (Przybilla *et al.* 2011). Daraufhin folgen das Herzkreislaufsystem (72%), respiratorische Beschwerden (68%) und nur 40% waren Beschwerden des Magen-Darmtraktes (Worm und Hompes 2012).

Die Symptome setzten bei den meisten Patienten (70,1%) des Gesamtkollektivs innerhalb von 10 Minuten nach Insektstich ein. Dies entspricht dem vorbeschriebenen Zeitintervall von wenigen Sekunden bis zu einer Stunde (Bochner und Lichtenstein 1991, Worm *et al.* 2014b). Die allergische Reaktion hatte bei 11 Patienten des untersuchten Kollektivs einen biphasischen Verlauf gezeigt. Sie war innerhalb von 24 Stunden und bei einem Patienten sogar erst danach aufgetreten. Ähnliches war in anderen Studien beschrieben worden (Ring

Diskussion

und Messmer 1977, Worm *et al.* 2014b, Sicherer und Leung 2015). In der Studie von Sicherer und Leung (2015) kam es im Falle biphasischer Reaktionen nach durchschnittlich 7 Stunden zu erneuten Systemreaktionen. Diese Reaktionen waren als Luftnot, Diarrhoe oder mit Symptomen der vorherigen Anaphylaxiereaktion manifest. Ein langes Zeitintervall wiederholter systemischer Reaktionen von bis zu 24 Stunden spricht für Sicherer und Leung (2015) dafür, Patienten nicht zu früh aus der ärztlichen Überwachung zu entlassen. Dadurch sollte die ärztliche Versorgung auch bei biphasischem Verlauf gewährleistet werden.

Die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper auf Insektengift mittels CAP-Test mit Totalextrakt und mit rekombinanten Allergenen fiel bei allen Patienten unserer Studie positiv aus. Hauttestungen wurden bei 98,3% der Patienten des Gesamtkollektivs als Pricktest und/oder Intracutantest durchgeführt und waren in 97,4% der Fälle positiv ausgefallen. Dagegen zeigten die zelluläre Funktionsdiagnostik mittels CAST-ELISA nur bei 28,6% und der Basophilenaktivierungstest nur bei 2,7% der Patienten positive Testergebnisse. Laut einer europäischen Studie (Worm *et al.* 2014b) werden Hauttestungen (z. B. mittels Pricktest) und/oder Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper üblicherweise zum Determinieren des auslösenden Allergens eingesetzt und gehören zur Routinediagnostik. Im Gegensatz dazu wird die zelluläre Funktionsdiagnostik als spezielle Labordiagnostik nur bei unklaren Befunden in den o. g. Testverfahren eingesetzt (Przybilla und Kapp 2014, Ludman und Boyle 2015). Mit der Erforschung und Etablierung rekombinanter Einzelallergene ist eine Unterscheidung zwischen Doppelsensibilisierungen auf beide Hymenopterengifte, aber auch eine Kreuzreakтивität auf die Kohlenhydratdeterminanten (CCD) in den Insektengiften möglich. Die rekombinanten Allergene werden ohne Glykosylierungsschritte hergestellt und sind somit frei von Kohlenhydratseitenketten (Hemmer 2009, Ollert und Blank 2015). Dies führte zu einer entscheidenden Verbesserung der Spezifität und damit zur genaueren Identifizierung des auslösenden Allergens (Müller *et al.* 2014). Zudem können durch die Analyse der Proteinkomponente im Insektengift Allergene aufgedeckt werden, die bisher in den therapeutischen Insektengiftpräparaten für eine spezifische Immuntherapie fehlten oder unterrepräsentiert waren (Köhler *et al.* 2014). Dies macht eine Hyposensibilisierung sicherer, zuverlässiger und minimiert das Risiko von anaphylaktischen Reaktionen nach einem Feldstich (Przybilla und Kapp 2014).

Die Angaben zu den Ergebnissen der Tryptasebestimmung in der vorliegenden Studie lagen bei 144 Patienten vor. Nur 6,9% der Patienten wiesen erhöhte basale Serumtryptasekonzentrationen von > 11,4 µg/l auf. Zudem war zu berücksichtigen, dass die Bestimmung der Tryptasewerte nicht umgehend nach der anaphylaktischen Reaktion, sondern im Rahmen der Diagnostik nach dem Ereignis erfolgte. Bei dem prozentual größten Anteil der Patienten lag die basale Mastzelltryptase im Serum jedoch mit 3-4 µg/l deutlich im unteren

Diskussion

Normbereich. Eine ähnliche Verteilung ließ sich auch in der Studie von Schachtner (2011) feststellen. In dieser Studie zeigten nur 7,6% der Patienten Tryptasewerte von $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$ und der Häufigkeitsgipfel (20,4%) lag leicht verschoben bei einer Tryptasekonzentration zwischen 4 und $5 \mu\text{g/l}$.

Ein Anstieg der Serum-Mastzelltryptase kann auch Stunden nach der allergischen Reaktion durch die Aktivierung der Mastzellen und Basophilen beobachtet werden (Brockow *et al.* 1999, Schwartz 2001). Die erhöhten basalen Tryptasewerte sprechen bei den Patienten der Studie von Schachtner (2011) für das Vorliegen einer okkulten Mastozytose. Dabei wurden die Tryptasewerte größtenteils im Rahmen eines Follow-up längere Zeit nach der allergischen Reaktion bestimmt.

Der Anstieg der Serumtryptase aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion nach einem Insektenstich ist dagegen nur temporär und dauert weniger als 24 Stunden an (Przybilla *et al.* 2004).

In der vorliegenden Studie wurde als ein möglicher Kofaktor einer Anaphylaxie nach Insektenstichen bei 46,6% der Patienten das Vorliegen von Vor- und Begleiterkrankungen bestätigt. In erster Linie bestanden kardiovaskuläre Krankheiten (27,8%) und Schilddrüsenerkrankungen (12,6%), seltener eine Mastozytose oder Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Ähnliches fand sich bei der Auswertung des Anaphylaxie-Registers von Worm und Hompes (2012), die Begleiterkrankungen bei über 50% der betroffenen Patienten mit einer Anaphylaxie auf Insektengift eruieren konnten. Risikofaktoren einer schweren Anaphylaxie auf Hymenopterengift stellen ein höheres Alter (ab 40 Jahre), Begleiterkrankungen, insbesondere des Herz-Kreislaufsystems und ein Asthma bronchiale dar (Przybilla 1999). Erkrankungen des atopischen Formenkreises lagen nach Worm und Hompes (2012) eher als Begleiterkrankungen bei Patienten mit Nahrungsmittelallergien vor. Zwar werden als Risikofaktoren einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf Insektengift Begleiterkrankungen besonders des kardiovaskulären Systems genannt (Przybilla 1999), jedoch ist nicht sicher, ob diese Begleiterkrankungen signifikant häufiger bei Anaphylaxie-Patienten auftreten (Worm und Hompes 2012).

Weitere mögliche Kofaktoren in der vorliegenden Arbeit stellten bei 40,4% der Patienten eine Medikamenteneinnahme, und hier vor allem β -Blocker und ACE-Hemmer, aber auch Thyroxin und Statine sowie körperliche Betätigung (29%) in milder Form bis hin zur deutlichen körperlichen Belastung dar. Die Häufigkeit dieser kofaktoriellen Medikamente erklärt sich natürlich aus den angeführten Vor- und Begleiterkrankungen.

Während in der vorliegenden Studie bei 87,3% der Patienten die Akuttherapie durch Notärzte erfolgte, führte eine äußerst geringe Zahl an Patienten (3,2%) die Akutbehandlung selbst durch

Diskussion

oder diese erfolgte durch Laien. In einer anderen Studie erfolgte eine Akutbehandlung durch den Patienten selbst oder Laien besonders in Fällen rekurrenter anaphylaktischer Reaktionen vorrangig im Rahmen von Nahrungsmittelallergien (Worm *et al.* 2014b). Bei Insektengiftallergien wird allerdings angeraten, dass bei wiederkehrenden allergischen Stichereignissen die Akuttherapie durch Notärzte erfolgt, weil diese Ereignisse immer das Risiko einer lebensbedrohlichen Anaphylaxie bergen (Ruëff *et al.* 2014). Auch hatte sich in einer früheren Auswertung des Allergie-Registers gezeigt, dass bei Kindern häufig die Eltern die notfallmäßige Versorgung vornehmen. In dem Falle wäre der Einsatz des zuvor ärztlich verschriebenen Notfallsets angebracht, während anaphylaktische Reaktionen bei Erwachsenen in der Regel von einem Notarzt versorgt werden (Worm und Hompes 2012).

Die Patienten unserer Studie erhielten (entweder durch einen Arzt oder selbst appliziert mittels Notfallset) als Akuttherapie nach einer anaphylaktischen Reaktion primär Kortikosteroide i.v. oder oral sowie Antihistaminika i.v. oder oral. Deutlich seltener bekamen die Patienten Adrenalin zumeist i.v. oder inhalativ durch den Notarzt oder im stationären Bereich sowie oral oder auch intramuskulär, z. T. aus dem Notfallset vom Patienten selbst verabreicht. Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie sollte Adrenalin nach den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien bei einer anaphylaktischen Reaktion ab einem Schweregrad II als Mittel der ersten Wahl im Rahmen der Akuttherapie eingesetzt werden (Ring *et al.* 2014, Grabenhenrich *et al.* 2018). Gemäß dem Positionspapier der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) ist die zeitnahe intramuskuläre Gabe von Adrenalin die empfohlene Firstline-Therapie bei einer Anaphylaxie bei Kindern. Der Einsatz von Volumenersatzprodukten, bronchodilatierenden Verneblern, Kortikosteroiden oder Antihistaminika wird als Ergänzungsbehandlung zur Adrenalin-Injektion verstanden (Muraro *et al.* 2007). Die weitaus geringere Anwendungsfrequenz von Adrenalin gegenüber den beiden anderen Medikamenten in der tatsächlichen Versorgung zeigte sich auch in anderen Studien zur Anaphylaxie auf nationaler (Worm *et al.* 2014a) und internationaler Ebene (Worm *et al.* 2014b), allerdings mit großen länderspezifischen Unterschieden (Worm *et al.* 2014b). In Ländern wie Irland, Polen, Frankreich und auch Spanien erfolgt eine häufigere Anwendung von Adrenalin als in Deutschland, was möglicherweise mit landesinternen Regelungen oder einer besseren Aufklärung der Patienten zusammenhängt. Eine Studie zeigte eine Assoziation zwischen schweren anaphylaktischen Reaktionen und einer verzögerten Anwendung von Epinephrin (Xu *et al.* 2014). Auch die Angst vor einer Überdosierung und Komplikationen kann ein Grund für den verhaltenen Einsatz sein, da das Risiko einer Überdosierung mit fatalen Folgen mehrfach beschrieben wurde (Pumphrey 2003, 2004). Während bei Erwachsenen kardiovaskuläre Komplikationen wie eine lebensbedrohliche Hypertonie, Arrhythmie oder eine Ischämie des Myokards auftreten können, sind derartige Nebenwirkungen bei Kindern und jungen Erwachsenen eher selten (Worm *et al.* 2014a). Bei einer intravenösen Adrenalin-

Diskussion

Applikation sollte immer ein Monitoring der Patienten mit kontinuierlichem EKG, Pulsoxymetrie und häufigen Blutdruckkontrollen erfolgen (Muraro *et al.* 2014). Diese Überwachungsmaßnahmen sind bei einem ambulanten Einsatz des Notarztes nur schwer durchführbar und könnten zudem den geringen Einsatz von Adrenalin erklären. Zwar wird in der Regel bei einer Insektengiftallergie mit vorangegangener Allgemeinreaktion auf Insektengift ein Adrenalin-Autoinjektor verschrieben (Muraro *et al.* 2014), doch Unsicherheit im Gebrauch und Angst vor Risiken von Seiten des Patienten könnten zu einem seltenen Einsatz von Adrenalin führen.

Als Präventionsmaßnahme hatten 99,6% der befragten Patienten in unserer Untersuchung eine spezifische Immuntherapie nach der anaphylaktischen Reaktion erhalten. Bei einem Patienten war sie schon vor deren dokumentierten Auftreten im Rahmen einer früheren Immuntherapie erfolgt. In der Regel hatte diese SIT im Fachzentrum bei einem Folgebesuch nach Indikationsstellung stattgefunden. In einer ersten Auswertung des AR durch Worm und Hompes (2012) hatte sich noch gezeigt, dass eine spezifische Immuntherapie in weniger als 50 % der gemeldeten Fälle durchgeführt worden war. Przybilla und Kapp (2014) berichteten sogar, dass nur bei etwa 20 % der Patienten, bei denen eine Indikation vorlag, eine SIT durchgeführt wurde. Da bei Kindern nach einer milden anaphylaktischen Reaktion (Grad I) bei einem erneuten Stichereignis nur selten (weniger als 20% der Fälle) eine systemische Reaktion mit zunehmendem Schweregrad nach Studienerkenntnissen zu erwarten ist, bleibt die Indikationsstellung eine individuelle Entscheidung (Müller *et al.* 2014).

Die hohe Zahl durchgeföhrter spezifischer Immuntherapien (99,6%) in unserem Patientenkollektiv zeigt, dass sich der Kenntnisstand hinsichtlich einer Immuntherapie erweitert und die Akzeptanz für eine Hyposensibilisierungsbehandlung erhöht hat und dass am UKS eine leitliniengerechte Dauerversorgung von Patienten mit Insektengiftallergien erfolgt. Eine verbesserte Aufklärung zu Präventionsmaßnahmen hat sicher auch dazu beigetragen, die Indikation zu einer spezifischen Immuntherapie mit Insektengift durch einen Facharzt häufiger zu stellen.

Alle analysierten Parameter wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Schwere der anaphylaktischen Reaktion auf Insektengift in der vorliegenden Studie untersucht.

Ein signifikanter Zusammenhang des Alters mit der Symptomschwere konnte hier nicht nachgewiesen werden. Allerdings hatte nur ein Jugendlicher (12-17 Jahre) eine Grad IV-Systemreaktion entwickelt und keines der Kinder und Jugendlichen (0-17 Jahre) eine Grad I-Reaktion nur mit Hautreaktionen. In den Studien von Blum *et al.* (2011) oder Pravettoni *et al.* (2014) hatten sich dagegen signifikante Korrelationen zwischen dem Alter und der Ausprägung der anaphylaktischen Reaktion ergeben. Auch in einer anderen Studie (Bilò *et al.* 2005) wurde gezeigt, dass bei ca. 60% der Kinder Allgemeinreaktionen auf Insektenstiche mild verlaufen,

Diskussion

während etwa 70% der Erwachsenen kardiale und respiratorische Symptome entwickeln. Zudem haben Bilò und Kollegen (2005) festgestellt, dass schwere systemische Reaktionen und sogar Todesfälle bei Erwachsenen wesentlich häufiger als bei Kindern und jungen Erwachsenen anzutreffen sind.

Dagegen zeigten sich in unserer Untersuchung signifikante Korrelationen zwischen dem Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion und der Anzahl der betroffenen Organe ($p<0,001$) sowie der Art der Symptome (Haut- und Schleimhautsymptome $p=0,019$, kardiovaskuläre Beschwerden $p<0,001$, respiratorische $p=0,005$ und gastrointestinale Symptome $p=0,002$), d. h. diese beeinflussten den Grad der Anaphylaxie. Zudem ließ sich zeigen, dass der Schweregrad umso höher war, je mehr Symptome des einzelnen Organkomplexes (Herz-Kreislauf, Atmung, Gastrointestinaltrakt) vorlagen ($p<0,001$), was aber nicht auf das Hautorgan ($p=0,38$) zutraf. Da der Schweregrad einer anaphylaktischen Reaktion anhand der Ausprägung der systemischen Reaktion mit Symptomen in verschiedenen Organsystemen festgelegt wird (Müller 1966, Ring und Messmer 1977, Müller und Mosbech 1993, Muraro *et al.* 2007, Muraro *et al.* 2014), war eine Korrelation zwischen den Symptomen der einzelnen Organsysteme und dem Schweregrad zu erwarten. Dies gilt auch für die Anzahl der Symptome der einzelnen Systemkomplexe und den Anaphylaxiegrad.

Die Anaphylaxie wird als schwere Allgemeinreaktion mit Symptomen in verschiedenen Organsystemen definiert (Worm *et al.* 2014a), die sich neben der Haut und Schleimhaut im kardiovaskulären System, Respirations- und Gastrointestinaltrakt manifestiert (Simons *et al.* 2011). Andererseits spiegelt aber auch die nicht signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad und der Anzahl der Haut- und Schleimhautsymptome in der vorliegenden Untersuchung die Diskussion in anderen Studien wider, ob alleinige generalisierte und auch rezidivierende Haut- und Schleimhautreaktionen schon als Anaphylaxie zu werten sind oder mindestens noch ein weiteres Organsystem beteiligt sein muss (Johansson *et al.* 2004, Brown 2004, Sampson *et al.* 2006, Simons *et al.* 2011). Allerdings sollen die Lokalreaktionen (größer als 10 cm im Durchmesser) durch den Insektenstich nicht unterschätzt werden, weil bei dem wiederholten Stichereignis eine systemische anaphylaktische Reaktion nicht auszuschließen ist (Pucci *et al.* 2015). Deswegen empfehlen Pucci und Kollegen (2015) das Verschreiben von Epinephrin-Autoinjektor nicht nur für die Patienten nach den systemischen Reaktionen, sondern auch nach der Lokalreaktion durch den Insektenstich. Die Unstimmigkeit in der Definition der anaphylaktischen Reaktion erschwert die Festlegung des Umfangs der Diagnostik, Therapie und prophylaktischen Maßnahmen (Ring *et al.* 2014). Um diese Unstimmigkeit definitiv zu regeln, wird empfohlen, eine größere prospektive Studie mit langer Beobachtung der Patienten mit Lokalreaktionen durch den Insektenstich durchzuführen (Pucci *et al.* 2015).

Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung hatten die Zeitdauer zwischen der Allergenexposition (Insektenstich) und dem Auftreten erster Symptome ebenso wie der Reaktionsort und frühere Insektenstichreaktionen keinen Einfluss auf die Ausprägung der anaphylaktischen Reaktion. Dabei hatten Ring und Messmer (1977) postuliert, dass die allergische Reaktion umso schwerer ausgeprägt ist, je kürzer die Zeit zwischen der Allergenexposition und dem Auftreten erster Symptome ist.

Ob erhöhte Mastzelltryptasewerte einen Einfluss auf den Schweregrad der Anaphylaxie haben, bleibt aktuell ungeklärt. In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Anaphylaxie-Graden und der basalen Serumtryptase-Konzentration festgestellt werden ($p=0,846$). Ähnliche Ergebnisse zeigen auch andere Studien, in denen der Zusammenhang zwischen den erhöhten Werten der basalen Serumtryptase und den Anaphylaxiegraden nicht nachweisbar war (Hende 2014, Pravettoni *et al.* 2014). Dagegen korrelierte in der Studie von Ruëff *et al.* (2009) die basale Serumtryptase-Konzentration signifikant mit dem Risiko potentiell lebensbedrohlicher allergischer Stichreaktionen (Grad III/IV). Auch in der Studie von Blum *et al.* (2011) waren erhöhte Mastzelltryptase-Konzentrationen signifikant mit einem höheren Schweregrad der Anaphylaxie assoziiert. Zwar verlaufen bei erhöhter Mastzelltryptase im Serum (95. Perzentile, $>11,4 \mu\text{g/l}$) anaphylaktische Stichreaktionen zumeist sehr schwer (Przybilla *et al.* 2004), jedoch ist eine erhöhte Serumtryptase-Konzentration nicht obligat für eine höhergradige Anaphylaxie (Przybilla *et al.* 2004). Andererseits lässt sich das Auftreten einer Anaphylaxie nicht durch niedrigere Tryptasekonzentrationen im Serum ausschließen (Borer-Reinhold *et al.* 2011). Dieser Umstand kann auch der Grund sein, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Anaphylaxiegrad und Tryptase-Konzentration im Serum in der vorliegenden Untersuchung nachweisbar war.

Hinsichtlich der weiteren Diagnostik unserer Studie fand sich keine Korrelation zwischen der Schwere der Anaphylaxie und dem IgE-Antikörpernachweis auf Insektengift, der bei allen getesteten Patienten ($n=229$) positiv ausgefallen war, bzw. positiver Hauttestung (die Prick- und/oder Intracutantest war bei 97,4 % der getesteten Personen positiv ausgefallen). Dagegen fanden sich bei einer Analyse in der Studie von Blum und Kollegen (2011) signifikant niedrigere Total-IgE-Konzentrationen und niedrigere Bienengift-spezifische IgE-Konzentrationen, assoziiert mit einer anaphylaktischen Reaktion Grad IV gegenüber höheren Konzentrationen bei niedrigeren Anaphylaxiegraden. Der Zusammenhang zwischen einer schweren anaphylaktischen Reaktion nach einem Stichereignis und einem niedrigeren IgE-Spiegel ist mit dem Alter zu begründen (Blum *et al.* 2011). Das Alter ist neben niedrigeren IgE-Konzentrationen auch mit kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhten basalen Mastzelltryptase-Konzentrationen assoziiert und beide stellen auch Risikofaktoren einer Anaphylaxie dar (Przybilla 1999, Przybilla *et al.* 2007, Ruëff *et al.* 2009). Dies erklärt, warum

Diskussion

auch diese Parameter mit dem Schweregrad der Anaphylaxie korrelieren können (Blum *et al.* 2011). In der vorliegenden Untersuchung konnte diese altersabhängige Korrelation jedoch nicht dargestellt werden, was sicher auch auf das geringe Kollektiv junger Menschen (< 20 Jahre) zurückzuführen ist.

Trotz der weitaus häufigeren Stichereignisse durch Wespen waren die allergischen Reaktionen auf Wespengift nicht höhergradiger als durch Bienengift, das seltener Auslöser der anaphylaktischen Reaktion war. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem auslösenden Insekt und der Ausprägung der allergischen Reaktion konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden ($p=0,195$). Gleichermaßen hatte auch Hende (2014) in ihrer Untersuchung festgestellt. Zwar scheinen nach einer früheren Studie (Bilò *et al.* 2005) Bienen häufiger Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen zu sein, aber regionale Unterschiede wurden ebenfalls beschrieben. Im mediterranen Raum war das Risiko einer lebensbedrohlichen allergischen Systemreaktion nach einem Hornissenstich dreimal höher als nach Bienen- oder Wespenstichen, wohingegen in Amerika schwere anaphylaktische Reaktionen häufiger auf Wespenstiche zurückzuführen waren (Bilò *et al.* 2005). Auslöser der allergischen Reaktion ist nicht das Insekt selbst, sondern die Zusammensetzung des Hymenopterengiftes und hier insbesondere die darin enthaltenen Eiweiße, die spezies-, entwicklungs- und umweltabhängig sind (Reimers und Müller 2002). Dies könnte auch die regionalen Unterschiede erklären. Peptide und Phospholipasen wirken zyto- und neurotoxisch, Hyaluronidasen und biogene Amine begünstigen die Ausbreitung des Toxins, was dann zu einer schweren systemischen Reaktion beitragen kann (Przybilla und Ruëff 2010).

Risikofaktoren wie Vor- und Begleiterkrankungen oder eine bestimmte Medikation (ACE-Hemmer, β -Blockern, Statine etc.), physikalische Belastung, psychischer Stress oder Alkohol beeinflussten in der vorliegenden Studie nicht signifikant ($p>0,1$) die Schwere der allergischen Reaktion ebenso wenig wie Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (Neurodermitis, Asthma, Heuschnupfen etc.) oder prophylaktische Maßnahmen (Meidung von Triggerfaktoren, Notfallmedikation).

Allerdings hatte sich am Beispiel des Schilddrüsenpräparates Thyroxin gezeigt, dass dessen Einnahme die Entwicklung einer schwereren anaphylaktischen Reaktion bei den Patienten zu begünstigen schien im Gegensatz zu den Patienten ohne diese Medikation, jedoch ohne eine signifikante Korrelation.

Hinsichtlich der Akuttherapie zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Anaphylaxie und den verabreichten Notfallpräparaten in Form von Kortikosteroiden, Antihistaminika sowie Adrenalin als Autoinjektor oder intramuskuläre Injektion ($p>0,1$).

Dagegen korrelierte der Einsatz von Adrenalin als intravenöse oder inhalative Medikation signifikant ($p<0,05$) mit dem Schweregrad der Anaphylaxie. Das ist die entscheidende

Diskussion

Aussage dieser Studie. Die festgestellte signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad und dem Einsatz von Adrenalin i. v. oder inhalativ lässt sich dadurch erklären, dass schwere anaphylaktische Reaktionen eine notfallmedizinische Versorgung notwendig machen, bei der das Adrenalin dann i.v. oder inhalativ und nicht nur intramuskulär appliziert werden kann. Damit scheint Adrenalin als Notfallmedikation das Symptomausmaß der betroffenen Organsysteme zu reduzieren und dadurch die Schwere des Verlaufs der anaphylaktischen Reaktion deutlich zu beeinflussen. So lässt sich daraus folgern, dass es notwendig ist, Adrenalin als Akutmedikation einzusetzen, um die Schwere der anaphylaktischen Reaktion abzumildern. Unter dem Aspekt, dass Adrenalin in der Akutversorgung trotz der Empfehlungen der Leitlinie (Ring *et al.* 2007) viel zu selten eingesetzt wird (Worm und Hompes 2012, Worm *et al.* 2014a, b, Grabenhenrich *et al.* 2018), was auch an mangelnder Aufklärung seitens des Arztes (z. B. Notarzt) liegt (Manmohan *et al.* 2018), könnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie ein Verbesserungsbedarf aufgezeigt.

Im Vergleich zur ersten Auswertung der Daten aus dem Anaphylaxie-Register von 2011 (Worm und Hompes 2012) hat sich - wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen - die Versorgungssituation der Patienten bei schweren anaphylaktischen Reaktionen demnach nicht wesentlich verändert. Bestätigt wird diese Aussage letztlich auch durch die Ergebnisse der Auswertung des Anaphylaxie-Registers der letzten 10 Jahre im Hinblick auf den Einsatz von Epinephrin bei schweren anaphylaktischen Reaktionen nach Insektenstichen (Grabenhenrich *et al.* 2018). So bieten sich mit den Ergebnissen unserer epidemiologischen Untersuchung zielgerichtete Interventionen besonders im Hinblick auf die therapeutischen und präventiven Maßnahmen. Neben dem häufigeren notfallärztlichen Einsatz von Adrenalin könnte auch die Rangfolge bei der verabreichten Notfallmedikation verändert werden. Sicherlich ist hier noch Aufklärungsbedarf gefordert, sodass auch von Seiten des Arztes die Indikation eines Einsatzes von Adrenalin gestellt werden sollte.

Im Rahmen des Netzwerks NORA wurde ein Europäisches Anaphylaxie-Register initiiert, um länderübergreifend schwere Anaphylaxie-Fälle zu dokumentieren und Aufschluss für den Grund internationaler Unterschiede besonders in der Akuttherapie zu erhalten (Worm *et al.* 2014b). Dies kann helfen, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Studie, an veränderte Trends in Bezug auf Allergiehäufigkeit und Symptomverlauf angepasste Behandlungs- und Präventionsstrategien zu entwickeln.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: In Deutschland verbreitete Hymenopteren als Ursache von Insektengiftallergien...	10
Abb.2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs	28
Abb.3: Alters- und Geschlechtsverteilung	29
Abb.4: Verteilung der Symptomschwere Grad I – IV.....	30
Abb.5: Häufigkeit der Symptome in Bezug auf die betroffenen Organsysteme	31
Abb.6: Häufigkeit der Haut- und Schleimhautsymptome.....	32
Abb.7: Häufigkeit der kardiovaskulären Symptome	33
Abb.8: Häufigkeit der respiratorischen Symptome	34
Abb.9: Häufigkeit von gastrointestinalen Symptomen.....	35
Abb.10: Häufigkeit sonstiger Symptome	36
Abb.11: Anzahl der aufgetretenen Symptome in den jeweiligen Organsystemen	37
Abb.12: Zeitdauer zwischen der Allergenexposition und dem Auftreten von Symptomen..	38
Abb.13: Örtlichkeiten, an denen die Anaphylaxie nach dem Stichereignis eintrat	38
Abb.14: Werte für die basale Serumtryptase	39
Abb.15: Auslöser der anaphylaktischen Reaktion.....	40
Abb.16: Häufigste Vor- und Begleiterkrankungen als Kofaktoren	41
Abb.17: Weitere Kofaktoren der anaphylaktischen Reaktion	42
Abb.18: Medikamente als mögliche Kofaktoren	43
Abb.19: Durchgeführte Notfalltherapie.....	44
Abb.20: Ärztlich verabreichte Medikamente.....	45
Abb.21: Zeitpunkt der Beratung zu Vorsorgemaßnahmen	46
Abb.22: Verschreibung der Notfallmedikamente.....	47
Abb.23: Unterweisung im Notfallmanagement.....	48
Abb.24: Spezifische Immuntherapie	49
Abb.25: Zusammenhang zwischen der Symptomschwere und dem Alter.....	50
Abb.26: Zusammenhang zwischen Schweregrad und Vor- und Begleiterkrankungen	51
Abb.27: Zusammenhang zwischen der Symptomschwere und der Einnahme von Thyroxin	53

8. Tabellenverzeichnis

Tab.1: Notfallmedikation in Bezug auf den Schweregrad der Anaphylaxie	18
Tab.2: Bestandteile und Applikationsweise des Notfallsets	22
Tab.3: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer (1977), erweitert von Ring et al. (2014).....	26
Tab.4: Abhängigkeit der Symptomschwere von verschiedenen Kofaktoren.....	52

9. Literaturverzeichnis

Anaphylaxie-Register (2018): Statistiken. Verfügbar unter: <https://www.anaphylaxie.net>; Stand 01.10.2018

Annila IT, Karjalainen ES, Annila PA, Kuusisto PA (1996): Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 77: 423-427

Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M (2012): Anaphylaxis in an emergency setting—elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 67: 1451–1456

Bilò MB, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN (2005): Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 60: 1339–1349

Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, Quercia O, Cilia M, Cortellini G, Costantino MT, Cremonte L, Rizzini FL, Macchia L, Marengo F, Murzilli F, Patella V, Reccardini F, Ricciardi L, Ridolo E, Romano A, Savi E, Schiavino D, Severino M, Pastorello EA (2018): Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*, doi: 10.18176/jiaci.0310, (in Druck)

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

Bochner BS, Lichtenstein LM (1991): Anaphylaxis. *N Engl J Med* 324: 1785–1790

Borer-Reinhold M, Haeberli G, Bitzenhofer M, Jandus P, Hausmann O, Fricker M, Helbling A and Müller U (2011): An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: a prospective study in Hymenoptera venom allergic patients. *Clinical Et Experimental Allergy* 41: 1777–1783

Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel FB (1984): Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 73: 332-40

Brockow K, Vieluf D, Puschel K, Grosch J, Ring J (1999): Increased postmortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 104: 237–238

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

Literaturverzeichnis

Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, Werich M, Darsow U, Matsuo H, Morita E, Ring J (2015) *et al.* Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 135:977–984

Brown Simon GA (2004): Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 144: 371-376

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Fragen und Antworten zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos von Glyphosat. 2016 (zitiert vom 27.10.2017), http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zur_bewertung_des_gesundheitlichen_risikos_von__glyphosat-127823.htm

Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, Smith VD, Li JT (2012): Evaluation of national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol* 129(3): 748–752

Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, Hess EP (2015): Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 3: 76–80

Clark S, Gaeta TJ, Kamarthi GS, Camargo CA (2006): ICD-9-CM coding of emergency department visits for food and insect sting allergy. *Ann Epidemiol* 16(9):696–700

Coombs RRA, Gell PGH (1963): The classification of allergic reactions underlying disease. Clinical aspects of immunology. Davis, Philadelphia

Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, Bellolio MF, Bergstrahl EJ, Stead LG, Li JT (2008): The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 122(6): 1161–1165

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) (2015): Anaphylaxie. Verfügbar unter: <https://www.dgaki.de/sektionenags/arbeitsgruppen/anaphylaxie>; Abruf 28.10.2016

Ediger D, Terzioglu K, Ozturk RT (2018): Venom allergy, risk factors for systemic reactions and the knowledge levels among Turkish beekeepers. *Asia Pacific Allergy* 8(2): e15. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e15>; Abruf 17.01.2019

Literaturverzeichnis

- Friedrich C (2011): Typ I-Allergie gegen Insektengifte: Klinik, Kreuzreaktion und immunologische Verlaufspараметры im Kollektiv der Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen. Med. Diss., Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg
- Geyer A, Biedermann T (2009): Insektengiftallergie. Akt Dermatol 35: 354–364
- Goldberg A, Confino-Cohen R (1997): Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 100: 182–184
- Golden DB (2015): Anaphylaxis to Insect Stings. Immunol Allergy Clin N Am 35: 287–302
- Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, Ruëff F, Nemat K, Maris I, Roumpedaki E, Scherer K, Ott H, Reese T, Mustakov T, Lang R, Fernandez-Rivas M, Kowalski ML, Bilò MB, Hourihane JO, Papadopoulos NG, Beyer K, Muraro A, Worm M. (2016): Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. J Allergy Clin Immunol 1137(4): 1128-1137.e1
- Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Koehli A, Mahler V, Spindler T, Lange L, Bilò MB, Papadopoulos NG, Hourihane JOB, Lang R, Fernández-Rivas M, Christoff G, Cichocka-Jarosz E, Worm M (2018): Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. J Allergy Clin Immunol Pract. 6(6): 1898-1906.e1
- Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T (2009): Increased rate and greater severity of allergic reactions to insect sting among schoolchildren with atopic diseases. Pediatr Allergy Immunol 20: 757–762
- Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenegger W, Caroli U, Griesinger G et al. (2010): Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. Allergy 65: 919–923
- Helbling A, Hurni T, Müller UR, Pichler WJ (2004): Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. Clin Exp Allergy 34: 285 – 290
- Hemmer W (2009): Kreuzreaktionen zwischen Hymenopterengiftallergenen. Allergo J 18: 359–372
- Hende JA (2014): Effektivität und Verträglichkeit von Hyposensibilisierungstherapien bei Patienten mit Insektengiftallergie. Med. Diss., Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Literaturverzeichnis

Hoffman DR, Jacobson RS (1984): Allergens in Hymenoptera venom: XII. How much protein is in a sting. Ann Allergy 52: 276–278

Hoigne R (1965): Allgemeinreaktionen auf Insektenstiche. Schweiz Med Wochenschr 95: 1731–1738

Hompes S, Kirschbaum J, Scherer K, Treudler R, Przybilla B, Henzgen M, Worm M. (2008): Erste Daten der Pilotphase des Anaphylaxie-Registers im deutschsprachigen Raum. Allergo J 17: 550–555

Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S (2017): Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. Allergo J Int 26(3): 93–105

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, and Williams HC (2004): Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 113(5): 832–836

Kemp SF, Lockey RF, Simons FER (2008): Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. Allergy 63:1061–1070

King TP, Spangfort MD (2000): Structure and biology of stinging insect venomallergens. Int Arch Allergy Immunol 123: 99–106

Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp M, Lässig W, Merk H, Niggemann B, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Sitter, H, Virchow JC, Wagenmann M, Wedi B, Worm M (2009): Leitlinie: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergo J 18: 508–537

Klimek L, Dippold N, Sperl A (2016): Insektengiftallergie. Update 2016 für HNO-Ärzte. HNO 64: 927–942

Köhler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E, Jakob T (2014): Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. J Allergy Clin Immunol 133: 1383-1389

Literaturverzeichnis

- Kors JW, van Doormaal JJ, de Monchy JG (1993): Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Intern Med* 233: 255–258
- Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56: 698–706
- Lee JK, Vadas P (2011): Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy* 41: 923–938
- Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, Simons FE (2006): Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97: 596–602
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein JA, Burks AW, Feldweg AM, Fink JN, Greenberger PA, Golden DB, James JM, Kemp SF, Ledford DK, Lieberman P, Sheffer AI, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D (2010): The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 126: 477–480
- Ludman SW, Boyle RJ (2015): Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. *J Asthma Allergy* 8: 75–86
- Mailer UR, Mosbech H (1993): Position Paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 48(14): 37–46
- Manmohan M, Müller S, Myriam Rauber M, Koberne F, Reisch H, Koster J, Böhm R, Messelken M, Fischer M, Jakob T (2018): Current state of follow-up care for patients with Hymenoptera venom anaphylaxis in southwest Germany: Major impact of early information. *Allergo J Int* 27(1): 4–14
- Mauss V (2003): Diversität, Vorkommen, Sammel- und Abwehrverhalten von potentiell Insektengift-Allergie auslösenden Bienen und Faltenwespen (Hymenoptera, Apidae, Vespidae) in Deutschland. *Allergo J* 12: 7–15
- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G (2005): Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 60(4): 443–451

Literaturverzeichnis

Mosbech H (1983): Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960–1980. *Allergy* 38: 195–200

Müller HL (1966): Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 3(4):331–333

Müller U, Mosbech H (1993): Position paper: immunotherapy with hymenoptera venoms. *EAACI Allergy*, vol. 48: 36–46

Müller UR (2005): Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5: 343–347

Müller UR (2010): Insect venoms. *Anaphylaxis. Chem Immunol Allergy* 95: 141–156

Müller S, Rafel-Shamsabadi, Jakob T (2014): Problemfälle in der In-vitro-Diagnostik bei Hymenopterengiftallergie. *Hautarzt* 65: 780–790

Muraro A, Roberts G, Clark AT, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rance F, EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children (2007): Management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 62(8):857–871

Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, Santos AF, Zolkipli ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark AT, Demoly P, Dubois AE, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Ruëff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhami S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group (2014): Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 69(8):1026–1045

Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M (2015): Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 135:491–499

Ollert M, Blank S (2015): Anaphylaxis to insect venom allergens: role of molecular diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 15(5): 26–37

Paßmann B (2015): Validierung des Anaphylaxie-Registers. Med. Diss., Med. Fakultät, Charité Berlin

Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB (2007): Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993–1994 to 2004–2005. *J Allergy Clin Immunol* 120: 878–884

Literaturverzeichnis

- Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA (2014): Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 133(4): 1218–1220
- Przybilla B (1999): Symposium Insektengiftallergie: Wer benötigt eine Insektengift-Hyposensibilisierung? *Allergologie* 22: 443–445
- Przybilla B, Müller U, Jarisch R, Ruëff F (2004): Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie. (DGAKI). *Allergo J* 13: 440–442
- Przybilla B, Ruëff F (2010): Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 8(2): 114–127
- Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Räwer H-C, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs T, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B (2011): Leitlinie Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo J* 20: 318–339
- Przybilla B, Ruëff F (2012): Insect stings: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int* 109(13): 238–248
- Przybilla B, Kapp A (2014): Anaphylaxie auf Insektenstiche. *Hautarzt* 65: 768–769
- Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C (2015): Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy* 13: 21–23
- Pumphrey RS (2003): Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 112: 451–452
- Pumphrey RS (2004): Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp.* 2004; 257:116–128; discussion 28–32, 57–60, 276–285
- Reimers A, Müller U (2002): Labordiagnostik bei der Insektengift-Allergie. *J Lab Med* 26(3/4):115–119
- Ring J, Messmer K (1977): Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 8009: 466–469
- Ring J, Behrendt H (1999): Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 17: 387–399

Literaturverzeichnis

- Ring J, Darsow U (2002). Idiopathic anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2: 40–45
- Ring J, Brockow K, Behrendt H (2004): History and classification of anaphylaxis. Novartis Found Symp 257:6-16; discussion 16-24, 45-50, 276-85
- Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I, Kapp A, Klimek L, Müller U, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Rebien W, Rietschel E, Ruëff F, Schnadt S, Tryba M, Worm M, Sitter H, Schultze-Werninghaus G (2007): Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo J* 16: 420–434
- Ring J, Bachert C, Bauer C-P, Czech W (Hrsg.) (2010): Weißbuch Allergie in Deutschland. Urban und Vogel, München
- Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga E-M, Worm M, Brockow K (2014): Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Allergo J Int* 23: 96–112
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2015): Gesundheit in Deutschland 2015. Kap. 2. Wie steht es um unsere Gesundheit? Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin, S. 76–82
- Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B (2009): Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase - a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 124: 1047–1054
- Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Hüskens H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W (2010): Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo J* 19: 402–415
- Ruëff F, Przybilla B (2014): Stichprovokation. Indikation und Durchführung. *Hautarzt* 65: 796–801
- Runge JW, Martinez JC, Caravati EM, Williamson SG, Hartsell SC (1992): Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions. *Ann Emerg Med* 21:237–242

Literaturverzeichnis

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW (2006): Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med 117(2):391–397

Scarlet C (2006): Anaphylaxis. J Infus Nurs. 29(1):39–44

Schäfer T (2009): Epidemiologie der Insektengiftallergie. Allergo J 18: 353–358

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

Schachtner CS (2011): Insektengiftallergie: Vergleich von Kindern und Erwachsenen bezüglich diagnostischer Parameter und Verträglichkeit der spezifischen Immuntherapie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Ulm. Med. Diss., Med. Fakultät, Universität Ulm

Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T (1987): Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. N Engl J Med 316: 1622–1626

Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweimann B, Worobec AS (1995): The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. J Clin Invest 96: 2702–2710

Schwartz LB (2001): Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytoses and associated hematologic disorders. Leuk Res 25: 553–562

Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J (2008): Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. J R Soc Med 101(3):139–143

Sicherer SH, Leung DYM (2015): Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2014. J Allergy Clin Immunol 135(2):357–367

Sieber W (2016): Insektengiftallergie. Fallstricke bei Diagnostik und Therapie. Ars Medici 9: 436–440

Literaturverzeichnis

Simons FE, Ardusto LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, World Allergy Organization (2011): World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 4: 13–37

Simons FR, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Kase Tanno L, Lockey RF, El-Gamal YM, Brown SGA, Park H-S, Sheikh A (2015): 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization J* 8(1): 32–37

Smedegard G, Revenäs B, Arfors KE (1979): Anaphylaxis in the monkey: hemodynamics and blood flow distribution. *Acta Physiol Scand* 106: 191–198

Smith PL, Kagey-Sobotka A, Blecker ER, Traystman R, Kaplan AP, Gralink H, Valentine MD, Permut S, Lichtenstein LM (1980): Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* 66: 1072-1080

Stark BJ, Sullivan TJ (1986): Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 78: 76–83

Statistisches Bundesamt (2011): Sterbefälle an Verletzungen durch Bienen, Wespen und Hornissen. ICD 1990-2006: X23. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

Triggiani M, Montagni M, Parente R, Ridolo E (2014): Anaphylaxis and cardiovascular diseases: a dangerous liaison. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 14:309–315

Tryba M, Ahnefeld F, Barth J, Dick W, Doenicke A, Fuchs T, Gervais H, Laubenthal H, Löllgen H, Lorenz W, Mehrkens HH, Meuret GH, Möllmann H, Piepenbrock S, Przybilla B, Ring J, Schmutzler W, Schultze-Werninghaus G, Schüttler J, Schuster HP, Sefrin P, Zander J, Zenz M (1994): Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Allergo J* 3: 211–225

Turner PJ, Campbell DE (2016): Epidemiology of severe anaphylaxis: can we use population-based data to understand anaphylaxis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 16(5): 441–150

Vadas P, Perelman B, Liss G (2013): Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 131: 144–149

WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee (2017): Allergen nomenclature. Verfügbar unter:<https://www.allergen.org/search.php?allergenname=&allergensource=insect>

Literaturverzeichnis

+venom&TaxSource=Animalia+Arthropoda&TaxOrder=Hymenoptera&foodallerg=all&bioname.Abruf 15.03.2018

Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, Collins C, Tringale M, Wilkinson M, Boyle J, Simons FE (2014): Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 133:461–467

Worm M (2010): Epidemiology of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy* 95: 12–21

Worm M, Hompes S (2012): Das deutschsprachige Anaphylaxie-Register. *Bundesgesundheitsbl* 55: 380–384

Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, Hompes S, Koehli A, Mahler V, Nemat K, Niggemann B, Pföhler C, Rabe U, Reissig A, Rietschel E, Scherer K, Treudler R, Ruëff F (2014a): Auslöser und Therapie der Anaphylaxie. Auswertung von mehr als 4000 Fällen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Dtsch Ärztebl* 111(21): 367-377

Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, Kowalski ML, Jutel M, Poziomkowska-Gesicka I, Papadopoulos NG, Beyer K, Mustakov T, Christoff G, Bilo MB, Muraro A, Hourihane JOB, Grabenhenrich LB (2014b): First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 69: 1397–1404

Wrobel D (2013): Bienengiftallergie - Untersuchung der Verhaltensweisen bienengiftallergischer Imker und der Effektivität der spezifischen Immuntherapie in einem internationalen Kollektiv. Med. Diss., Justus-Liebig-Universität, Gießen

Xu YS, Kastner MP, Harada L, Xu A, Salter J, Waserman S (2014): Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol* 10(1): 38-46

Zuberbier T (2016): Insektengiftallergie. Verfügbar unter: <https://www.ecarf.com/info-portal/allergien/insektengiftallergie>; Abruf 13.12.2016

10. Danksagung

Mein herzlicher Dank richtet sich zuerst an Frau Prof. Dr. Pföhler für die Überlassung des Themas, die zahlreichen wertvollen Anregungen sowie für die Betreuung. Des weiteren vielen Dank an Frau Wagenpfeil für die guten Ratschläge bei der statistischen Auswertung des Datensatzes. Außerdem bin ich sehr dankbar meiner Freundin, einem wunderbaren Menschen und der Sprachwissenschaftlerin Indra Schrick für die sprachlichen Korrekturen. Weiterhin bedanke ich mich bei meiner Familie für die tatkräftige Unterstützung und für die Verleihung der Motivation.

11. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.