

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. habil. W. C. Marsch

Aus der Hautklinik und dem Immunologischen Zentrum
am Städtischen Klinikum Dessau
ehemaliger Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. H.-D. Göring
Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. C. C. Zouboulis

**Diagnostik und Therapiemonitoring von Hymenoptereingiftallergien an der
Hautklinik und dem Immunologischen Zentrum Dessau unter besonderer
Berücksichtigung des Cellular Antigen Stimulation Test (CAST)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Lucas Snigula
geboren am 21.03.1969 in Erfurt

Gutachter: 1. Prof. Dr. Wolfgang Marsch
2. Prof. Dr. Manfred Kleiber
3. Prof. Dr. Karl-Christian Bergmann (Berlin)

02.02.2010

04.11.2010

Referat und bibliographische Beschreibung

Die Häufigkeit systemischer Reaktionen auf Hymenopterenstiche wird in Mitteleuropa mit bis zu 5 % angegeben, in Deutschland geht man von etwa 2,4 Millionen entsprechend gefährdeten Menschen aus. Die Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie wird durch mögliche Diskrepanzen zwischen Anamnese und traditionellen Testverfahren erschwert. Eine Bestätigung und Kontrolle des Therapieerfolges nach Hyposensibilisierung ist mit den üblichen Laborverfahren nicht sicher möglich. In der vorliegenden Arbeit wurde parallel zu den Standarduntersuchungsverfahren Prick- sowie Intrakutantest und RAST/CAP die Aussagekraft des Cellular Antigen Stimulation Test (CAST) hinsichtlich der Verwendbarkeit bei Diagnostik und Therapiemonitoring von Insektengiftallergikern geprüft.

Es wurden 124 Patienten mit vermuteter Hymenopterenengiftallergie untersucht und einem Hauttest, einem CAP-Test sowie einem CAST unterzogen. Nach Sicherung der Allergie bei 105 Patienten wurde die daraus abgeleitete Hyposensibilisierung begonnen und über den erforderlichen Zeitraum von 3 Jahren durchgeführt, nachfolgend wurde die initiale Testprozedur wiederholt. Die erhobenen Daten wurden mittels statistischer Methoden hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Effizienz der einzelnen Testverfahren ausgewertet.

Es zeigte sich die Eignung des CAST, bei diagnostischen Problemfällen mit positiver Anamnese und grenzwertigen Ergebnissen der bisherigen Testverfahren weitere Aufschlüsse zur allergischen Disposition des betreffenden Patienten zu liefern und die Indikation zur Einleitung einer Hyposensibilisierung für beide Insektengiftarten zu erleichtern. Nach erfolgter Hyposensibilisierung von Bienengiftallergikern - nicht aber Wespengiftallergikern - kann der CAST hinzugezogen werden, um ausreichend behandelte Patienten zu detektieren. Ein routinemässiger Einsatz in der Diagnostik von Hymenopterenengiftallergikern wie bei der Verlaufskontrolle nach erfolgter Hyposensibilisierung ist nicht gerechtfertigt.

Snigula, Lucas: Diagnostik und Therapiemonitoring von Hymenopterenengiftallergien an der Hautklinik und dem Immunologischen Zentrum Dessau unter besonderer Berücksichtigung des Cellular Antigen Stimulation Test (CAST). Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 57 Seiten, 2010

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	I
1.1. Epidemiologie der Insektenstichallergie.....	1
1.2. Stichfolgen	1
1.3. Taxonomie der Insekten.....	2
1.4. Pathophysiologie der Typ-I-Allergie.....	3
1.5. Diagnostik von Insektenstichreaktionen	3
1.6. Hyposensibilisierung	4
1.7. Ziele.....	7
2. MATERIAL UND METHODEN	9
2.1. Anamnese und klinisches Bild	9
2.1.1. Klinisches Bild	9
2.1.2. Identifikation des Insektes	10
2.1.3. Risikofaktoren und Medikation	11
2.2. Hauttest	12
2.2.1. Pricktest	12
2.2.2. Intrakutantestung	13
2.3. In-vitro-Testung	13
2.3.1. Prinzip des Immunoassay-Verfahren.....	13
2.3.2. Radioallergosorbenttest (RAST)	14
2.3.3. Capacity-System (CAP)	14
2.3.4. Testdurchführung CAP-System.....	15
2.4. Hyposensibilisierung	16
2.5. Der Cellular Antigen Stimulation Test (CAST)	17
2.5.1. Testprinzip CAST	18
2.5.2. Testdurchführung: Zellstimulation und Leukotriennachweis.....	18
2.5.3. Interpretation	20
2.6. 3-Jahrestestung	20
2.7. Methoden der statistischen Auswertung	21
2.7.1. Hauttest, CAP-Test und CAST vor der Immuntherapie.....	24
2.7.2. CAP-Test und CAST als diagnostische Maßnahmen nach der Immuntherapie.....	25

3. ERGEBNISSE	26
3.1. Disposition der Patienten	26
3.2. Patientengut und Anamnese	26
3.3. Diagnostik vor Immuntherapie	28
3.3.1. Verteilung der diagnostischen Ausgangsbefunde.....	28
3.3.2. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests bei Bienengiftallergie.....	29
3.3.3. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests bei Wespengiftallergie ...	32
3.4. Diagnostik nach Immuntherapie	36
3.4.1. Verteilung der diagnostischen Befunde nach Therapie	36
3.4.2. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests bei Bienengiftallergie.....	38
3.4.3. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests bei Wespengiftallergie ...	38
3.4.4 CAST vor Immuntherapie	40
I) Sensitivität und Spezifität des CAST bei Bienengiftallergie	41
II) Sensitivität und Spezifität des CAST bei Wespengiftallergie	42
3.4.5. CAST nach Immuntherapie	43
I) Sensitivität und Spezifität des CAST bei Bienengiftallergie.....	43
II) Sensitivität und Spezifität des CAST bei Wespengiftallergie	44
4. DISKUSSION	45
4.1. CAST in der Diagnostik von Hymenopterenngiftallergien	45
4.2. CAST in der Verlaufskontrolle spezifischer Immuntherapie mit Hymenopteren-giften	46
5. ZUSAMMENFASSUNG	48
6. SCHLUSSFOLGERUNGEN	51

Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AUC	Area under the curve
CAP	Capacity-System
CAST	Cellular Antigen Stimulation Test
° C	Grad Celsius
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
d.h.	das heisst
E	Effizienz
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IgE	Immunglobulin E
IL-3	Interleukin 3
kU	Kilo-Unit
l	Liter
µg	Mikrogramm
mL	Milliliter
1M	ein-molar
N	Anzahl
P	Wahrscheinlichkeit
pg	Pikogramm
PRIST	Paper-Radio-Immuno-Sorbent-Test
PRU	Pharmacia-RAST-Unit
RAST	Radioallergosorbent-Test
ROC	Receiver Operating Characteristic
SLT	Sulfidoleukotrien
Standardabw.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle

WHO World Health Organization

> grösser als

% Prozent

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie der Insektenstichallergie

Allergische Reaktionen auf Insektengifte sind häufig und in ihrer Abklärung eine Domäne des allergologisch geschulten Dermatologen.

In der Allgemeinbevölkerung Mitteleuropas wird die Häufigkeit systemischer Hymenopterenstichreaktionen mit immerhin 3 % (Incorvaia et al., 2004) bis 5 % (Müller und Mosbech, 1993) angegeben, man geht von etwa 2,4 Millionen durch Bienen- oder Wespenstiche anaphylaxiegefährdeten Deutschen aus (Przybilla, 2004). In der Europäischen Union sterben jährlich 180 (Przybilla et al., 2005) bis 200 (Müller, 2008) Menschen an den Folgen einer Insektengiftallergie. In den Vereinigten Staaten schätzt man den Anteil der Bevölkerung, der mit allergischen Reaktionen auf Bienen-, Wespen- oder Hornissengifte reagiert, auf 0,8% und rechnet jährlich mit etwa 50 Todesfällen (Settipane et al., 1972; Banard, 1973; Lichtenstein et al., 1974). In der Schweiz kam es zwischen 1961 und 2004 zu 136 eindeutig auf Insektengifte zurückzuführenden Todesfällen (Müller, 2008), in der alten Bundesrepublik vor der Wiedervereinigung sind etwa 10 durch Insektenstiche bedingte Todesfälle jährlich dokumentiert (Przybilla, 1998). Das statistische Bundesamt registrierte nachfolgend unter der damals verwendeten ICD-Nummer E 905.3 (ICD 9) beziehungsweise der aktuellen ICD-Nummer X 23 (ICD 10) „Sterbefälle durch Verletzung an Bienen, Wespen und Hornissen“ im wiedervereinigten Deutschland für den Zeitraum 1990 bis 2006 insgesamt 335 Tote – entsprechend jährlich rund 20 Todesfällen (Statistisches Bundesamt, 2006). Andere Autoren gehen von jährlich bis zu 40 Toten in Deutschland aus - unabhängig von den erfassten Todesfällen muss von einer sehr hohen Dunkelziffer ausgegangen werden (Rueff et al., 2000).

Die Insektengiftallergie stellt somit sowohl eine im Einzelfall ernstzunehmende Gefährdung des Betroffenen als auch ein gesellschaftliches Problem dar, nicht zuletzt wegen der mit steigender Tendenz auftretenden Erkrankungsraten.

1.2. Stichfolgen

Die bei einem Insektenstich abgegebenen Giftmengen unterscheiden sich: bei einem Bienenstich gelangen durchschnittlich 140 µg Gift (Schuhmacher et al., 1994), bei

einem Wespenstich lediglich bis zu 10 µg Gift (Müller, 1998) in den Körper der gestochenen Person.

Bei den Stichreaktionen sind toxische Effekte wie Schmerzen, Juckreiz und Brennen an der Stichstelle von allergischen und Intoleranzreaktionen zu unterscheiden. Das Reaktionsspektrum variiert bei Insektengiftallergikern von ausgeprägten Lokalreaktionen über generalisierte Symptome wie Urtikaria oder Nausea bis zu Herz- und Kreislaufstillstand. Häufig muss der Notarzt eingreifen und eine stationäre Behandlung ist erforderlich. Im Anschluss daran ist durch Testung zu klären, ob bei dem Patienten eine Hymenopterenngiftallergie vorliegt und daraus abgeleitet eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) einzuleiten ist. Hierbei bestehen erhebliche Defizite, denn nur bei weniger als einem Viertel der notfallmässig wegen einer Insektenstichreaktion behandelten Patienten erfolgt anschliessend eine allergologische Diagnostik (Wehr, 1996).

1.3. Taxonomie der Insekten

Unter der Vielzahl heimischer Insekten - Einteilung durch KEMPER und DÖHRING (Kemper und Döhring, 1967) sowie CHINERY (Chinery, 1979) - sind hinsichtlich ihrer allergenen Potenz nur einige wenige von medizinischer Bedeutung.

Hauptauslöser allergischer Reaktionen in unseren Breiten sind vorrangig Mitglieder der Familien Apidae (Bienen) und Vespidae (Faltenwespen) (Breckwolddt, 2008) – innerhalb der Familien sind es einerseits *Apis mellifera* (Honigbiene), andererseits als Vertreter der Wespen die Arten *Vespula germanica* und *Vespula vulgaris*. Untergeordnete Rollen spielen *Bombus* (Hummel) sowie *Vespa crabro* (Hornisse) (Sturm, 2009).

Die verwandschaftlichen Beziehungen der Insekten lassen sich auch bei der Untersuchung der Giftzusammensetzung bestätigen. Das Gift der Hummel ist dem der Honigbiene eng verwandt (Hoffman and Jacobson, 1996) und enthält ebenso wie Bienengift saure Phosphatase, während Mellitin nicht nachweisbar ist (Hoffman, 1982). In ähnlicher Weise bestehen enge verwandschaftliche Übereinstimmungen zwischen Wespen- und Hornissengift. Diesen Übereinstimmungen kommt praktische Bedeutung im Rahmen der Diagnostik und Therapie zu. In der Diagnostik gilt es bei

nachgewiesenen Doppelsensibilisierungen auf Bienen- und Wespengift zu klären, ob eine unabhängige Sensibilisierung auf beide Gifte oder eine Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Wespengift, hier zumeist auf Hyaluronidasen, vorliegt. Therapeutisch nutzt man diese teilweise Übereinstimmung der Giftzusammensetzung, indem Patienten mit einer Hornissenallergie mit Wespen- und Patienten mit einer Hummelallergie mit Bienengift hyposensibilisiert werden können.

1.4. Pathophysiologie der Typ-I-Allergie

Die Insektengiftallergie ist eine klassische durch IgE vermittelte Typ-I-Reaktion nach der Einteilung von Coombs und Gell 1963.

Durch Antigenkontakt erfolgt die Sensibilisierung des Organismus, indem das Antigen in den Körper gelangt und dort von antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen, prozessiert und an der Zelloberfläche präsentiert wird. Nach Erkennung durch T-Helferzellen werden diese stimuliert und zur Lymphokinproduktion angeregt, wodurch B-Lymphozyten dazu angeregt werden, sich zu antikörper-bildenden Plasmazellen zu differenzieren. Im Fall der Insektengifte ist besonders das spezifische Immunglobulin-E (IgE) von praktischem Interesse, das die Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten besetzt. Spezifische Antigene, in diesem Fall Insektengiftinhaltsstoffe, binden an den IgE-Rezeptoren auf Mastzellen und Basophilen.

Bei erneutem Antigenkontakt kommt es durch Überbrückung von 2 benachbarten auf der Zelloberfläche fixierten IgE-Molekülen mittels eines Antigens zur Freisetzung biologisch aktiver Substanzen aus den Zellen, in erster Linie von Histamin, aber auch von Leukotrienen und Prostaglandinen. Als Folgen dieser Freisetzung resultieren vorrangig die durch Histamin hervorgerufene Kontraktion der glatten Muskulatur einerseits und die Zunahme der Gefäßpermeabilität sowie Vasodilatation im Kapillarbereich andererseits. Hieraus resultiert je nach bevorzugtem Erfolgsorgan die Vielfalt der klinischen Folgeerscheinungen.

1.5. Diagnostik von Insektenstichreaktionen

Vor Einleitung einer Hyposensibilisierung ist wegen der Indikationsstellung sowie der möglichen Nebenwirkungen einer solchen Therapie bis hin zu anaphylaktischen

Reaktionen eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, die sich wiederum auf die sichere Diagnose einer Insektengiftallergie gründet.

Bei der Diagnostik von Insektengiftallergien kommt neben dem Erfassen des klinischen Bildes und der ausführlichen Anamneseerhebung den klassischen Testverfahren Prick- und/oder Intrakutantest grundlegende Bedeutung zu. Diese werden im Einzelfall um weitere Testverfahren wie den Leukotrienfreisetzungstest ergänzt (Renz et al., 2006).

Nach Sicherung einer Soforttyp-Allergie auf Insektenstiche wird der Patient mit einem Notfall-Set ausgestattet, welches er ständig mitzuführen hat. Die Medikation besteht aus einer Antihistaminikum-Lösung, einer Glukokortikoidlösung (jeweils zur oralen Anwendung) und einem vorzugsweise inhalativen Katecholamin. In die Verwendung bei einem erneuten Stichfall wird der Patient persönlich eingewiesen, die Einweisung ist in regelmässigen Abständen zu wiederholen.

1.6. Hyposensibilisierung

Grundsätzlich ist eine Hyposensibilisierung bei jedem Patienten mit nachgewiesener systemischer IgE-vermittelter Stichreaktion vom Soforttyp indiziert (Przybilla et al., 1992), im Gegensatz dazu stellen gesteigerte örtliche oder „ungewöhnliche“ Reaktionen keine Indikation zur Hyposensibilisierung dar (Müller und Mosbech, 1993). Ausnahmsweise darf bei Kindern mit streng auf die Haut beschränkten systemischen Reaktionen auf die Hyposensibilisierung verzichtet werden, da hier gezeigt werden konnte, dass bei neuerlichen Stichen die Zunahme des Schweregrades unwahrscheinlich ist (Valentine et al., 1990).

Bei der spezifischen Immuntherapie wird dem Patienten das Gift des verursachenden Insektes in aufsteigender Dosierung subkutan verabreicht, bei Doppelsensibilisierungen wird mit Bienen- und Wespengift behandelt (Przybilla et al., 2004). Wegen der zuvor beschriebenen engen verwandschaftlichen Verhältnisse der Hymenopteren besteht die Möglichkeit, reine Hummelgiftallergiker mit Bienengift und reine Hornissengiftallergiker mit Wespengift erfolgreich zu therapieren.

Regelhaft wird das Erreichen einer sogenannten Erhaltungsdosis von 100 µg Insektengift/ml unter stationären Bedingungen angestrebt, die im Bedarfsfall – beispielsweise bei Patienten mit Mastozytose - noch weiter bis auf 200 µg Insektengift/ml gesteigert wird. Diese Giftmenge wird nachfolgend im Sinne einer

Erhaltungstherapie ambulant weiter verabreicht. Eine Ausnahme stellt die wöchentliche ambulante Verabreichung aluminiumhydroxidadsorbierter Präparate dar, wobei die Erhaltungsdosis nach etwa 3 Monaten erreicht wird.

Hyposensibilisierungs-Schemata						
Zeitraum		Hymenoptereingift-Dosis in µg				
Tag	Stunde	„Ultra-schnell“	Schnellhyposensibilisierung	Hamburger Schema	Konventionell, wässrige Zubereitung	Aluminiumhydroxid adsorbiert
1	0	0,01	0,02	0,001 0,01	0,01 0,1	0,02
	0,5					
	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
2	0	100	0,4	0,1		
	2					
	4					
	6					
	2					
	4					
	6					
3	0		8	1		
	2					
	4					
	6					
4	0		40	10		
	2					
	4					
	6					
5	0		80	100		
	2					
	4					
8	0	100			1	0,04
	1					
	2					
15	0		100	100	4	0,08
	1					
22	0	100	100	100	10	0,2
	1					
29					40	0,4
36			100	100	40	0,8
43		100			80	2
50			100	100	100	4
57					100	6
64						8
71		100	100	100	100	10
78						20
85					100	40
92			100	100		60
99		100				80
106					100	100

Abb. 01: Hyposensibilisierungs-Schemata, aus: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) 2000

Inzwischen haben sich zahlreiche unterschiedliche Schemata zur Hyposensibilisierung herausgebildet, die gebräuchlichsten – von denen inzwischen weitere Modifikationen existieren - zeigt Abb. 01.

Da der Erfolg der Behandlung dosisabhängig ist, sollte positiv auf die Compliance des Patienten eingewirkt werden, da je nach Persönlichkeit und Schweregrad der durchgemachten Reaktion die Motivation zur Fortführung der Therapie meist nach 1 bis 3 Jahren nachlässt (Müller, 1988). Während der Erhaltungsphase ist die überwiegende Mehrzahl der Patienten vor einer erneuten Stichreaktion geschützt (Rueff und Przybilla, 2008).

Die vollständige Schutzwirkung wird bei 80 – 100 % der behandelten Patienten erreicht, bei weiter reagierenden Patienten kommt es meist zu einer Abschwächung der Symptomatik bei neuerlichem Stich (Przybilla, 1998).

Während der Einleitungsphase treten bei den meisten Patienten lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle im Sinne einer stärkeren oder länger anhaltenden Rötung oder Schwellung auf. Innerhalb der aufgeführten Behandlungsschemata scheinen systemische anaphylaktische Nebenwirkungen bei sogenannten Rush-Protokollen (=Schnellhyposensibilisierung) häufiger aufzutreten als bei ultrakurzer oder langsamer konventioneller Dosissteigerung (Rueff und Przybilla, 1996). In der Literatur werden systemische Reaktionen bei Rush-Verfahren mit einer Grössenordnung von 6,9 - 37,6 %, bei Ultra-Rush-Verfahren mit 0 – 28,6 % angegeben (Hae-Hyuk et al., 2005).

Bisher wurden folgende Risikofaktoren für systemische Nebenwirkungen einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit Hymenopteregiften beschrieben:

1. Steigerungsphase der Hyposensibilisierung im Unterschied zur Erhaltungstherapie (Mosbech und Müller, 2000).
2. Bienengift-Allergie (dagegen bei Vorliegen einer Wespengift-Allergie geringeres Risiko) (Müller et al, 1992; Birnbaum et al., 1993; Haeberli et al., 2003; Birnbaum et al., 2003)
3. Mastozytose (Oude Elberink et al., 1997; Rueff et al., 2001)

Initial wurde die spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengiften 3 Jahre lang durchgeführt, inzwischen sind bei komplikationslosem Verlauf Behandlungszeiträume von 3 bis 5 Jahren als Regelfall anzusehen. Als hilfreich für die Beurteilung des Therapieerfolges erweisen sich zwischenzeitlich vom Patienten erlittene „Feldstiche“, bei deren Toleranz man nach Abschluss eines Zeitraumes von 3 Jahren von einem ausreichenden Schutz ausgehen kann – umgekehrt stellt ein nicht tolerierter Feldstich unabhängig vom bisherigen Zeitraum der Hyposensibilisierung immer eine Indikation zur Fortführung der Therapie dar. Beim Vorliegen besonderer Risikofaktoren (vergl. 2.1.3.) sollte die Behandlung prinzipiell über mindestens 5 Jahre und gegebenenfalls auch länger erfolgen, bei Patienten mit Mastozytose ist nach gegenwärtig herrschender Ansicht eine lebenslange Hyposensibilisierung erforderlich (Przybilla und Rueff, 2009).

1.7. Ziele

Mit den heutigen wissenschaftlichen Methoden sind wir in der Lage, sowohl die bei bis zu 19 % der Bevölkerung auftretenden gesteigerten Lokalreaktionen (Przybilla et al., 2004) von ernsteren Anaphylaxiefällen zu trennen als auch zunehmend eine Abgrenzung von allergischen gegen Intoleranzreaktionen vorzunehmen. Trotzdem verbleiben teilweise Probleme und Unsicherheiten:

- Bei der Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung als dem einzigen kausalen Behandlungsverfahren sind Diskrepanzen zwischen Anamnese sowie den klassischen in-vitro- und in-vivo-Testergebnissen möglich. Bei eindeutiger anamnestischer Reaktion mit Bewusstlosigkeit liessen sich beispielsweise in einigen Fällen lediglich RAST-Klassen 0 bis 2, bei gesteigerten Lokalreaktionen dagegen RAST-Klassen 4 bis 5 nachweisen (Lübbe, 1999).
- Eine Bestätigung und Kontrolle des Therapieerfolges nach Hyposensibilisierung mit den üblichen Laborverfahren RAST und CAP ist nicht sicher möglich.

Vor diesem Hintergrund ist ein Testverfahren wünschenswert, das solche Fragestellungen sicher beantwortet. In der vorliegenden Arbeit wurde parallel zu den Standarduntersuchungsverfahren Prick- sowie Intrakutantest und RAST/CAP die Aussagekraft des Cellular Antigen Stimulation Test (CAST) für die genannten Fragestellungen geprüft.

Hierzu lagen im Vorfeld einige wenige Veröffentlichungen mit unterschiedlichen Ergebnissen vor: während Hippler et al. noch 2001 den CAST als wenig geeignet einschätzten (Hippler et al., 2001), sahen Cahen et al. 1997 den CAST als ergänzende Methode in der Diagnostik von Hymenopteren Giftallergien an (Cahen et al., 1997) - übereinstimmend wurden weitere Untersuchungen gefordert.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der folgenden Fragen:

1. Ist der CAST geeignet, bei Diskrepanzen zwischen Anamnese und klinischem Bild einerseits und klassisch allergologischen Testverfahren andererseits die Indikation zur spezifischen Immuntherapie für Bienen- und Wespengift eindeutig zu stellen („Indikations-Status“)?
2. Kann die Verwendung des CAST ohne Auftreten von Feldstich oder Verwendung einer Stichprovokation zur sicheren Identifikation der Patienten genutzt werden, bei denen die spezifische Immuntherapie beendet werden kann („Kontroll-Status“)?

2. Material und Methoden

2.1. Anamnese und klinisches Bild

Als erstem Schritt in der diagnostischen Kette kommt der ausführlichen und gründlichen Anamneseerhebung zentrale Bedeutung zu. Schon hier gilt es abzugrenzen, ob eine echte allergische Reaktion vorliegt oder andere, zum Beispiel psychovegetative, Faktoren für die stattgehabte Symptomatik verantwortlich sind. Dies ist von besonderer Bedeutung, da bei etwa 25 % der Allgemeinbevölkerung eine Sensibilisierung auf Hymenopterengift in vivo und/oder in vitro gefunden werden (Golden et al., 1989; Müller, 1990), ohne dass in allen Fällen eine klinisch manifeste Allergie vorliegen muss. Aus diesem Grund soll in Anlehnung an das Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) eine über die Anamnese hinausgehende Diagnostik nur dann vorgenommen werden, wenn der Patient über eine systemische Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einem Insektensich berichtet (Rueff et al., 2000).

2.1.1. Klinisches Bild

Zur Klassifizierung der allergischen Reaktionsformen wurden mehrere Schemata entwickelt, beispielhaft seien die beiden gebräuchlichsten nach RING und nach MUELLER aufgeführt.

Von Bedeutung bei beiden Schemata ist die Tatsache, dass nicht alle aufgeführten Symptome obligat auftreten müssen. Zur Klassifizierung wird das stärkste auftretende Symptom verwertet.

Tab. 01: Einteilung der allergischen Allgemeinreaktionen auf Hymenopterenstiche, nach: MUELLER

Grad I	generalisierte Urtikaria, Pruritus, Malaise, starkes Angstgefühl
Grad II	Grad I plus 2 der folgenden: Angioödem (auch allein Grad II), thorakales Engegefühl, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe
Grad III	beliebige der oben erwähnten plus 2 der folgenden: Dyspnoe (auch allein Grad III), Stridor, Dysphagie, Dysarthrie, Heiserkeit, Schwächegefühl, Benommenheit, Todesangst
Grad IV	beliebige der oben erwähnten plus 2 der folgenden: Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Inkontinenz, Zyanose

Auch wenn das Schema nach Ring heute häufiger verwendet wird als das sogenannte Mueller-Schema, so hat sich das von H.L. Mueller 1966 aufgestellte und hier aufgeführte Schema (siehe Tab. 01) in der praktischen Arbeit bewährt, da es auch sogenannte „weiche Faktoren“ wie Angst berücksichtigt. Es gleicht ansonsten in Teilen dem Schema nach Ring.

2.1.2. Identifikation des Insektes

Die Identifikation des auslösenden Insektes gestaltet sich oft schwierig, da viele Patienten dieses nicht benennen können. Erste Hinweise ergeben sich aus dem sozialen Verhalten: so versammeln sich Wespen in grossen Mengen an arthropogenen Nahrungsquellen wie Süsswaren, zuckerhaltigen Getränken sowie Frischfleisch. Auf Störungen am Futterplatz reagieren sie aggressiv, so dass Menschen auch ausserhalb des Nestbereiches häufig gestochen werden (Mauss, 1990). Entscheidend hierbei ist, dass das Angriffsverhalten am Futterplatz durch visuelle Reize, insbesondere durch die Bewegung des Objektes beeinflusst wird (Pflumm, 1984). Im Gegensatz dazu stechen Bienen eher selten, da die Tiere auf Störungen ausserhalb des Nestbereiches, also beispielsweise bei der Nahrungssuche, mit einem Fluchtreflex reagieren. Insofern sind dortige Stiche im allgemeinen auf unbeabsichtigte mechanische Beeinträchtigungen der Tiere durch den Menschen zurückzuführen. Im Nestbereich allerdings zeigen Honigbienen ein ausgeprägtes Abwehrverhalten (Brandenburg, 1990), das in erster Linie durch schnell bewegliche Objekte und Erschütterungen des Nestes ausgelöst wird. Nur für Bienen trifft zu, dass sie sich bei schwül-heissem Wetter aggressiver verhalten (Mauss, 2003) und ihre Stachel nach dem Stich in der Haut des Gestochenen steckenbleiben.



Abb. 02: Biene



Abb. 03: Wespe

Zur Identifizierung des gesuchten Insektes kann man dem Patienten als Orientierungshilfe Photos der betreffenden Insekten vorlegen, hier imponieren bei Bienen die starke Behaarung und der braune Hinterleib im Gegensatz zur sprichwörtlichen „Wespentaille“ und der auffälligen Schwarz-Gelb-Streifung (Abbildungen 02 und 03 mit freundlicher Genehmigung von Volker Mauss).

2.1.3. Risikofaktoren und Medikation

Nach Klärung der Reaktionsart und Identifikation des Insektes gilt es, eventuell vorhandene Risikofaktoren zu identifizieren, da diese bei Vorhandensein hinsichtlich der Abwägung einer Hyposensibilisierung besonders ins Gewicht fallen. In erster Linie handelt es sich hierbei um eine erhöhte Exposition gegenüber Hymenopteren durch Beruf oder Hobby (Obst- und Bäckereiverkäufer, Bienenzucht durch Patienten oder Nachbarn, Motorradfahrer) (Przybilla et al., 2004). Ausserdem werden Prädispositionsfaktoren für bedrohliche Stichreaktionen wie Medikamente (Betablocker und Kalziumantagonisten), Begleiterkrankungen (Asthma, kardiovaskuläre Erkrankungen, Mastozytose), körperliche und psychische Belastungssituationen sowie anamnestisch schwere Stichreaktionen (> Schweregrad III) erfasst. Den kardiovaskulären Erkrankungen kommt hier eine besondere Bedeutung zu, da sie und eine Insektengiftallergie sich wechselseitig beeinflussen können (Müller, 2005). Insbesondere kann die erforderliche Medikation bei Herz-Kreislauf-Erkrankten den Verlauf der allergische Reaktion beeinflussen und deren Behandlung in Notfallsituationen erschweren, beispielsweise durch Blockade der Betarezeptoren mittels eines eingenommenen Betablockers mit daraus folgendem Nichtansprechen auf Adrenalin im anaphylaktischen Schock. Neuere Veröffentlichungen werten Betablocker und ACE-Hemmer nicht mehr obligat als Kontraindikationen einer Hyposensibilisierung mit Hymenopterengiften (Przybilla und Rueff, 2009).

Abschliessend verschafft man sich, sofern nicht bereits bei der Klärung von Risikofaktoren erfolgt, Klarheit über sonstige Begleiterkrankungen und –medikationen. Als besonders praktikabel für die Anamneseerhebung hat sich der im Positionspapier „Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie“, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) veröffentlichte Fragebogen erwiesen (Rueff et al., 2000).

2.2. Hauttest

Der Hauttest sollte möglichst bald, jedoch frühestens 2 Wochen nach dem Stichereignis erfolgen, da in der Latenzphase nach dem Stich falsch-negative Testergebnisse möglich sind. Einerseits sind hier eventuell verabreichte Medikamente, andererseits die Refraktärphase nach anaphylaktischen Reaktionen zu berücksichtigen. Unter Umständen könnte eine zweimalige Hauttestung unmittelbar nach dem Stich sowie nach weiteren 4-6 Wochen noch genauere Ergebnisse bringen (Goldberg and Confino-Cohen, 1997).

2.2.1. Pricktest

Der Pricktest wird mit Bienen- und Wespengift im Sinne einer Titrationsbestimmung durchgeführt. Als Schwellenkonzentration wird die Giftkonzentration betrachtet, bei der eine eindeutige Sofortreaktion auftritt, wobei die Ablesung etwa 15 – 20 Minuten nach dem Einbringen des Allergens in die Haut vorgenommen wird. Das Mitführen einer Negativ-Kontrolle mittels 0,9-iger Natriumchloridlösung ist obligat und dient dem Ausschluss falsch-positiver Testreaktionen, beispielsweise bei Urticaria factitia. Ebenso wird eine Positivkontrolle mittels Histamin durchgeführt, um falsch-negative Testergebnisse (zum Beispiel durch die vorausgegangene Einnahme von Antihistaminika oder trizyklischen Antidepressiva) auszuschliessen.

Übliche Konzentrationensteigerungen im Pricktest sind 0,1 µg - 1,0 µg – 10 µg – 100 µg Hymenoptereingift/ml.

Wegen der – wenn auch geringen – Gefahr anaphylaktischer Zwischenfälle erfolgte die Testung ausschliesslich bei liegender Flexüle (Vasofix Braunüle 20 G) und bereitliegendem Stauschlauch. Ein Interventionstablett mit 500 mg Prednisolonäquivalent und 2 Ampullen Fenistil jeweils zur intravenösen Gabe sowie verschiedenen Katecholaminpräparaten (Primatine MIST[®] als Aerosol bzw. Adrenalin 1:1000 Jenapharm[®] Injektionslösung) und einem Fenoterol-haltigen Dosieraerosol (Berotec[®] N 100) befand sich neben dem Testplatz, ein Anästhesist in Rufbereitschaft.

Die Testung selbst wurde am hauterscheinungsfreien volarseitigen Unterarm der Testperson nach Entfettung und Desinfektion durchgeführt. Nach Applikation jeweils eines Tropfens Allergenlösung (ALK-prick SQ[®]; ALK-Scherax Hamburg) sowie der

Negativkontrolle und der Positivkontrolle wurden die Substanzen, beginnend mit der Negativkontrolle, mittels einer Pricklanzette unter Vermeidung einer Blutung in die Epidermis eingeritzt. Alle Patienten wurden nach Ende der Testung 24 Stunden nachbeobachtet, zum Ausschluss einer verzögerten Reaktion erfolgte neben der eigentlichen Ablesung nach 20 Minuten eine weitere Ablesung nach 6 Stunden.

2.2.2. Intrakutantestung

Der Intrakutantest wurde nur bei vollständig negativem Pricktestergebnis durchgeführt, es galten die gleichen Sicherheitsvorkehrungen wie beim Pricktest. Ablesemodalitäten und Nachbeobachtungszeitraum waren ebenfalls gleich.

Im Gegensatz zum Pricktest ist hier eine um 2 Zehnerpotenzen höhere Verdünnung üblich: 0,001 µg – 0,01 µg – 0,1 µg – 1,0 µg Hymenopteregift/ml.

2.3. In-vitro-Testung

Mittels in-vitro-Testverfahren erfolgt der Nachweis spezifischer Serum-IgE-Antikörper gegen Bienen- oder Wespengift. Vorteile gegenüber den Hauttestverfahren sind die Ungefährlichkeit für den Patienten, die fehlende Störanfälligkeit durch zuvor eingenommene Medikamente und die Unabhängigkeit von unspezifischen Hautreaktionen (Urtikaria factitia).

2.3.1. Prinzip des Immunoassay-Verfahren

Die Bestimmung des allergenspezifischen IgE erfolgt mittels des in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts entwickelten Immunoassays. Basis ist die spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion.

Die heute durchweg verwendete nichtkompetitive Methode beruht auf der Anbindung eines markierten Antikörpers an einen schon gebildeten Komplex aus bekanntem nichtmarkierten Antikörper und zu bestimmendem Antigen im Rahmen der sogenannten Sandwich-Methode. Im Gegensatz zur früher gängigen kompetitiven Methode besteht hier eine positive Korrelation von Markierungsstärke und Konzentration des zu messenden Allergens .

Von entscheidender Bedeutung für die Messergebnisse ist die für die Messung notwendige Abtrennung der markierten Komplexe, die mittels Solid-Phase-Technik erfolgt. Hierbei ist der spezifisch bindende Antikörper, welcher die Substanz bestimmt, oder das Allergen an eine feste Phase gebunden (Klimek et al., 1997).

2.3.2. Radioallergosorbenttest (RAST)

Der erste Immunoassay zur Bestimmung von Gesamt-IgE wurde von der Firma Pharmacia (Pharmacia & Upjohn; Uppsala, Schweden) als Phadebas-IgE-RIST entwickelt (Aas and Johannsson, 1971), nachfolgend entwickelte die gleiche Firma den Phadebas-IgE-PRIST (Paper-Radio-Immuno-Sorbent-Test), bei dem als feste Phase cyanbromidaktivierte Papierscheiben verwendet wurden (Hötter, 1983). Zur Bestimmung des allergenspezifischen IgE entwickelte Pharmacia den Phadebas-RAST, wobei an die cyanbromidaktivierten Papierscheiben verschiedene Allergene gekoppelt wurden und somit das spezifische IgE nachgewiesen werden konnte.

Auskunft über die Konzentration des spezifischen IgE kann man durch einen Vergleich mit einem Referenzsystem, hier ist allgemein das von Pharmacia eingeführte RAST-Klassen-System 0 bis 4 üblich, erhalten. Zur Herstellung des Referenzsystems wird hochtitriges Birkenpollen-Allergikerserum verwendet, die Einstellung auf die gewünschten spezifischen IgE-Titer erfolgt durch entsprechende Verdünnung. Bei allen anderen Allergenen, also auch bei Insektengiften, werden die entstehenden Konzentrationskurven mit der „Standardkurve“ für Birkenpollen verglichen und die entsprechenden Werte danach festgelegt.

2.3.3. Capacity-System (CAP)

Beim CAP-System handelt es sich um eine Weiterentwicklung von RAST und PRIST durch die Firma Pharmacia zur Messung von spezifischem und Gesamt-IgE (Ewan and Coote, 1990).

Im Gegensatz zum herkömmlichen System besteht hier die Solid-Phase aus einem Cellulosederivat, welches sich an der Wandung kleiner Reaktionsgefäße befindet. Daraus sollen unter Berücksichtigung der höheren Bindungskapazität für das Antigen einerseits eine höhere Messempfindlichkeit und andererseits ein vergrößerter Messbereich resultieren (vergleiche hierzu Tab. 02).

Die Mess-Ergebnisse im CAP-System werden im Gegensatz zum RAST in internationalen Einheiten kU/l für das IgE (entsprechend WHO-Standard 75/502) angegeben, woraus sich insgesamt 7 CAP-Klassen ableiten lassen.

Tab. 02: Quantifizierung der Testsysteme und Zuordnung zu den Klassen

Klassen	RAST (PRU)	CAP (kU/l)
0	< 0,35	< 0,35
I	0,35 – 0,69	0,35 – 0,69
II	0,7 – 3,49	0,7 – 3,49
III	3,50 – 17,49	3,50 – 17,49
IV	> 17,50	17,50 – 52,49
V		52,50 – 99,99
VI		> 100,0

Auf Grund der höheren Genauigkeit und des deutlich grösseren Messbereiches wurden alle der Studie zugrundeliegenden Bestimmungen des spezifischen IgE mit dem CAP-System ermittelt.

2.3.4. Testdurchführung CAP-System

Im ersten Reaktionsschritt wird Patientenserum für 30 Minuten in den Teströhrchen inkubiert, es kommt zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen im Serum enthaltenen spezifischen IgE-Antikörpern und den an der Cellulose gebundenen bekannten Antigenen. Nachfolgend wird durch einen Waschvorgang das unspezifische IgE entfernt. Im zweiten Schritt werden markierte Antikörper gegen IgE hinzugegeben, die sich im Sinne der Sandwich-Methode an den zuvor entstandenen Antigen-Antikörper-Komplex anlagern, auch hier beträgt die Inkubationszeit 30 Minuten. Nach Auswaschen des überschüssigen (nicht gebundenen) markierten Anti-IgE-Antikörpers wird der verbliebene Komplex aus bekanntem Antigen, zu bestimmenden Antikörper und markierten Antikörper für 10 Minuten mit einer Entwicklersubstanz inkubiert, welche eine Farbreaktion auslöst, die nachfolgend mittels ELISA-Technik photometrisch bestimmt wird. Je stärker die Farbreaktion, desto höher der Gehalt an zu bestimmendem spezifischen IgE-Antikörpern. Die Auswertung erfolgt in CAP-Klassen, wobei ab CAP-Klasse I von einem positiven Ergebnis auszugehen ist.

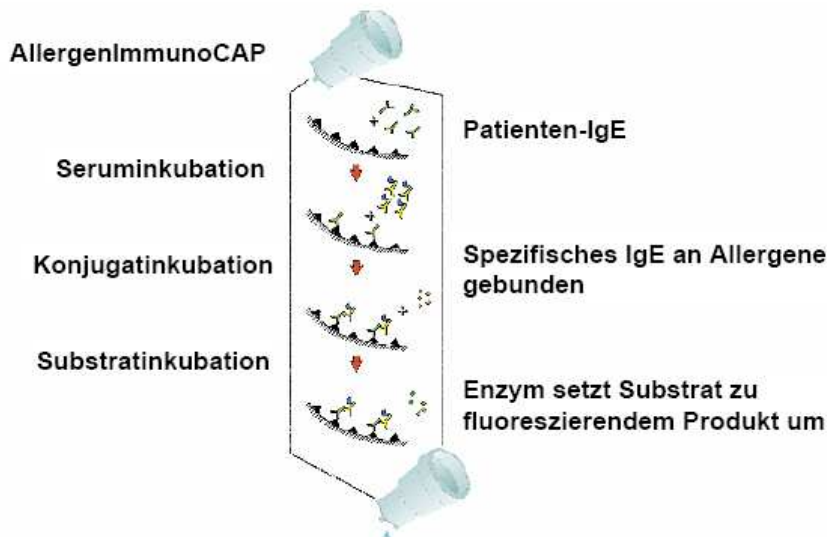


Abb. 04: Durchführung ImmunoCAP, aus: Pharmacia CAP-System

2.4. Hyposensibilisierung

Wir führten die spezifische Immuntherapie mittels eines modifizierten Schnellhyposensibilisierungsprotokolls durch, wobei bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis unter stationären Bedingungen ein lyophilisiertes Präparat (ALK-lyophilisiert SQ; Alk-Scherax, Hamburg), danach im Rahmen der ambulanten Erhaltungstherapie ein Depotpräparat (ALK-depot SQ) verwendet wurde.

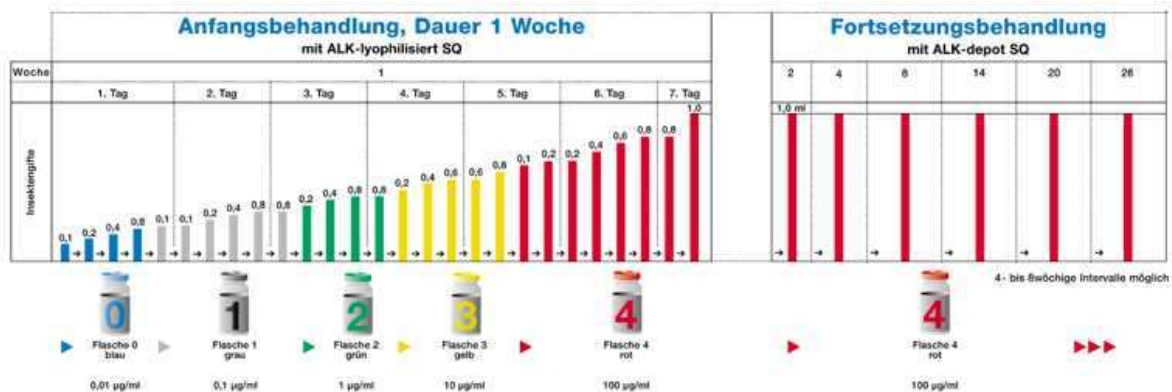


Abb. 05: Behandlungsplan, entnommen: Schnellhyposensibilisierung Fa. ALK-Scherax

Zu Beginn der Behandlung wurde dem Patienten analog zum Vorgehen bei der Hauttestung eine Flexüle gelegt, die über den gesamten Zeitraum der stationären

Therapie verblieb. Die übrigen Sicherheitsmechanismen unterschieden sich nicht gegenüber dem Vorgehen bei der Hauttestung.

Die Applikationen erfolgten nach vorheriger Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz sowie Desinfektion des Applikationsareals wechselseitig subcutan in die entspannten Oberarmaussenseiten. Nachfolgend wurde mittels eines Gelpad für 15 Minuten das Injektionsareal gekühlt.

Vorzugsweise wurde die Behandlung zur Vermeidung einer ungewollten Dosiserhöhung durch akzidentielle Stiche während der Nichtflugzeit der Insekten vorgenommen. Prinzipiell waren alle Patienten angehalten, sich ausschliesslich auf der Station aufzuhalten, um bei eventuellen Zwischenfällen sofort erreichbar zu sein .

Bei ausgeprägten lokalen Nebenwirkungen der Therapie wurden die Patienten mittels eines Antihistaminikums prämediziert, bei systemischen Nebenwirkungen erfolgt nach Absprache mit dem Patienten ein erneuter Therapieversuch nach Abklingen der Symptome unter Beachtung einer initialen zweistufigen Dosisreduktion.

Nach Erreichen der Erhaltungsdosis von regulär 100 µg Hymenoptereingift/ml wurde der Patient nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 24 Stunden entlassen. Unter ambulanten Bedingungen wurde dann nach 7, 21 und 42 Tagen sowie nachfolgend aller 4 Wochen die Erhaltungsdosis verabreicht.

2.5. Der Cellular Antigen Stimulation Test (CAST)

Anfang der neunziger Jahre wurde unter dem Namen SLT-ELISA ein neuer Test vorgestellt (de Weck et al., 1992), der inzwischen unter dem Namen CAST (Cellular Antigen Stimulation Test) erhältlich ist.

Der Test basiert auf dem Nachweis der in Basophilen produzierten Leukotriene und schien somit geeignet, sowohl IgE-vermittelte als auch pseudo-allergische Reaktionen nachzuweisen.

In diesem Zusammenhang wurde der CAST auch im Rahmen der Diagnostik von Insektengiftallergien erprobt und sein diagnostischer Wert als hoch eingeschätzt, wobei jedoch niedrige Patientenzahlen mit teilweise nur einer Insektenart zu Grunde lagen (vergl. Tab. 03).

Tab. 03: CAST und Insektengiftallergien

Erstautor	Patienten/Kontrollen	Insekt
Maly (Maly et al., 1994)	15 / 0	Biene und/oder Wespe
Siridopoulos (Siridopoulos et al., 1995)	6 / 6	Biene und/oder Wespe
Hipler (Hipler, 1995)	14 / 0	Biene und/oder Wespe
Höxterman (Höxterman et al., 1995)	25 / 10	Wespe
Maly (Maly et al., 1996)	23 / 10	Biene und/oder Wespe

2.5.1. Testprinzip CAST

Grundlage des CAST ist die Stimulation von aus dem Patientenblut isolierten Leukozyten mit dem zu bestimmenden Antigen bei Anwesenheit von Interleukin 3 (IL-3). Als Folge der Stimulation werden Sulfoleukotriene freigesetzt, wobei die Freisetzung sowohl IgE-vermittelt (bei allergischen Reaktionen) als auch nicht IgE-vermittelt (bei Pseudoallergien) geschehen kann. Die Konzentrationsbestimmung der nach Antigenstimulation freigesetzten Sulfoleukotriene mittels Enzymimmunoassay wird mit der „Basisfreisetzung“ des gleichen Patienten ohne Antigenstimulation verglichen. Eine entsprechende Differenz der Sulfoleukotrienkonzentration in der stimulierten gegenüber der unstimulierten Patientenprobe lässt auf eine positive Reaktion auf das zu bestimmende Antigen schliessen.

2.5.2. Testdurchführung: Zellstimulation und Leukotriennachweis

Im Rahmen der Untersuchung wurde ein kommerzieller von der Firma Bühlmann Laboratories AG, Basel, Schweiz entwickelter Testkit verwendet.

Optimal erfolgt die Blutentnahme für den CAST zwischen der dritten und zwölften auf das Stichereignis folgenden Woche. Wir führten die Entnahme jeweils im zeitlichen Zusammenhang mit den in-vivo-Testungen und der CAP-Bestimmung durch, wodurch sich ein Zeitintervall von frühestens 4 bis 6 Wochen nach Stich ergab.

In der ersten Phase (Zellstimulation) wurden innerhalb von 3 Stunden nach der Abnahme jeweils 2 ml EDTA-Blut 0,5 ml Dextranlösung zugegeben und anschliessend

für 90 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert. Nachfolgend wurden die aus der oberen Phase abgenommenen Leukozyten für 15 Minuten bei 4° C und 130xG zentrifugiert, der entstehende Überstand verworfen. Die sedimentierten Zellen wurden einem 2 ml messenden Inkubationspuffer mit 27 µl Interleukin-3 zugesetzt, 200 µl der Zellsuspension wurden zur Stimulation mittels Doppelbestimmung mit 50 µl Inkubationspuffer und Interleukin-3 (200 µl Inkubationspuffer und 3 µl Interleukin-3) in Eppendorf-Tubes appliziert. Die Messung ermittelte aus dieser Suspension den Backgroundwert.

Weitere 2 Eppendorf-Tubes mit jeweils 200 µl Zellsuspension wurden mit 50 µl monoklonalem Anti-IgE-Antikörper Le 27 stimuliert. Im Anschluss wurden jeweils 50 µl der zu untersuchenden Allergenlösung in 200 µl Zellsuspension gegeben und 30 Minuten bei Körpertemperatur inkubiert. Nach dieser Stimulationsphase wurden die Proben zentrifugiert und die unter Stimulation produzierte Menge an Sulfoleukotrienen aus dem Überstand konnte wahlweise direkt im ELISA bestimmt oder bei – 20° C für spätere Bestimmungen eingefroren werden.

In der zweiten Phase (Leukotriennachweis) wurden aus dem Überstand 100 µl zusammen mit Leukotrien-Enzym-Konjugat in antikörperbeschichtete Mikrotiterplatten gegeben, während der nachfolgenden zwanzigstündigen Inkubation bei 4° C kam es zu einer Konkurrenzsituation zwischen den von den Zellen gebildeten Leukotrienen mit den enzymkonjugierten Leukotrienen um die Bindungsstellen der monoklonalen Antikörper.

Die ungebundenen Reaktionspartner wurden durch Waschung entfernt und der Platte 100 µl Enzymsubstrat zugegeben, was eine Farbreaktion auslöste. Diese wurde nach 30 Minuten durch Verwendung von 100 µl 1M Natriumhydroxid gestoppt, die optische Dichte im Photometer (405 nm) bestimmt. Aus der entstehenden Standardkurve konnte die Konzentration der einzelnen Probe abgelesen werden.

Zur Objektivierung war es erforderlich, die basale Leukotrienfreisetzung (Background) ebenso wie eine Positivkontrolle zu berücksichtigen. Zwecks Bestimmung der Absolutwerte der Stimulierbarkeit wurde der Backgroundwert sowohl vom Wert der Stimulationskontrolle als auch vom Allergenstimulationswert für die zu bestimmenden Allergene abgezogen.

Die Positivkontrolle (Stimulationskontrolle) ermittelte das Freisetzungsverhalten der Effektorzellen. Vorhandene IgE-Moleküle wurden durch einen anti-IgE-monoklonalen

Antikörper auf der Oberfläche vernetzt, wodurch die gewünschte Mediatorenfreisetzung erfolgt.

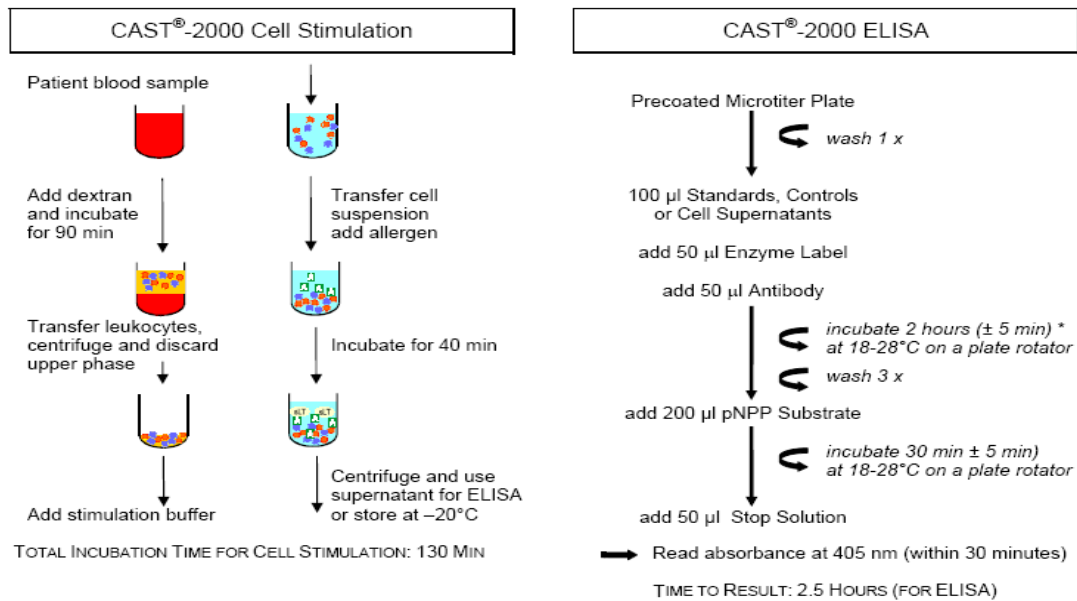


Abb. 06: Testdurchführung CAST-ELISA, aus: CAST-2000 ELISA, DPC-Biermann

2.5.3. Interpretation

Zur Auswertung war die Festlegung einer Grenze zwischen positiven und negativen Testergebnissen erforderlich. Den Angaben der Herstellerfirma folgend legten wir den Cut-Off für Bienengift auf 681 pg Sulfoleukotrien/ml, den für Wespengift auf 864 pg/ml fest. Insofern wurden Werte unterhalb des Cut-Offs als negatives, Werte oberhalb des Cut-Offs als positives Testergebnis angesehen.

2.6. 3-Jahrestestung

Nach durchgeführter Hyposensibilisierung wurde eine 3-Jahrestestung der behandelten Patienten durchgeführt. Gemäss dem in 2.2., 2.3. und 2.5. beschriebenen Vorgehen wurde erneut eine Hauttestung, eine In-Vitro-Testung mittels CAP-System und eine CAST-Bestimmung vorgenommen.

2.7. Methoden der statistischen Auswertung

Bei Studienbeginn wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter [Jahre]
- Geschlecht
- Schweregrad des Stichereignisses nach Müller (0, 1, 2, 3, 4)
- Ergebnisse der Hauttests mit Bienengift- und Wespengiftallergenen (negativ, positiv)
- spezifisches IgE auf Bienengift und Wespengift als CAP-Klasse (0 bzw. negativ, 1, 2, 3, 4, 5, 6); als positiv werden CAP-Klassen ≥ 1 angesehen
- CAST-Reaktionen auf Bienengift und Wespengift (negativ, positiv)
- zusammenfassende Bewertung aller Befunde als "Allergie: nein, ja".

Therapieentscheidung und Therapieverlauf wurden wie folgt klassifiziert:

- keine Allergie / keine Indikation zur Hyposensibilisierung
- Allergie / Indikation zur Hyposensibilisierung
aber
 - Patient lehnte die Hyposensibilisierung ab
 - die Hyposensibilisierung wurde wegen bestehender Kontraindikationen nicht eingeleitet
 - die Hyposensibilisierung wurde stationär eingeleitet, aber nicht über 3 Jahre ambulant verfolgt (z.B. Patient verzogen, nicht mehr auffindbar); es liegen keine Abschlusswerte vor
 - die Hyposensibilisierung wurde wegen Noncompliance des Patienten vom Arzt beendet.

Nach 3-jähriger Behandlung wurden

- Hauttest
- CAP-Klasse
- CAST

kontrolliert.

Theoretisch liegt dem Test bei Studienbeginn ein allgemeines Klassifikationsproblem zugrunde, bei dem das Klassifikationsergebnis mit der "Wahrheit" konfrontiert wird:

Tab. 04: Vier-Felder-Tafel

Klassifikation	Wahrheit	
	ja	nein
positiv	P(+ +)	P(+ -)
negativ	P(- +)	P(- -)

Die "bedingten" Wahrscheinlichkeiten $P(.|.)$ beschreiben:

$P(+|+)$ = Wahrscheinlichkeit für eine positive Klassifikation unter der Bedingung, dass "ja" wahr ist = Sensitivität der Klassifikation

$P(-|-)$ = Wahrscheinlichkeit für eine negative Klassifikation unter der Bedingung, dass "nein" wahr ist = Spezifität der Klassifikation

$P(-|+)$ = Wahrscheinlichkeit für eine negative Klassifikation unter der Bedingung, dass "ja" wahr ist = falsch negative Klassifikation

$P(+|-)$ = Wahrscheinlichkeit für eine positive Klassifikation unter der Bedingung, dass "nein" wahr ist = falsch positive Klassifikation.

Neben den beschriebenen bedingten Wahrscheinlichkeiten ist die absolute Wahrscheinlichkeit von Interesse, mit dem Test ein richtiges Ergebnis zu erzielen, die sogenannte Effizienz E des Tests. Diese wird offenkundig durch

$$E = P(+ \text{ und } +) + P(- \text{ und } -)$$

beschrieben, wobei das erste + (bzw. -) die Klassifikation und das zweite + (bzw. -) die Wahrheit bedeutet. Aus dieser Formel kann man ableiten:

$$E = \text{Spezifität} + P(\text{ja}) [\text{Sensitivität} - \text{Spezifität}].$$

Wesentlich ist für die Effizienz folglich der Grad der Sensibilisierung in der "Grundgesamtheit" der Patienten, auf die sich die "Wahrheit" bezieht.

Bei insgesamt geringer Sensibilisierung ($P(\text{ja}) \approx 0$) wird die Effizienz durch die Spezifität bestimmt. Bei insgesamt hoher Sensibilisierung ($P(\text{ja}) \approx 1$) wird die Effizienz durch die Sensitivität bestimmt.

Mit anderen Worten: bei insgesamt geringer Sensibilisierung ist die Treffsicherheit wichtig. Ein negatives Resultat sollte die Wahrheit "nein" implizieren. Bei insgesamt hoher Sensibilisierung ist die Empfindlichkeit wichtig. Ein positives Resultat sollte die Wahrheit "ja" implizieren.

Im Falle der eingesetzten Tests (Hauttest, CAP, CAST) wird die Klassifikation in "positiv" bzw. "negativ" anhand von Reaktionsschwellen bzw. Schwellenwerten einer gemessenen Konzentration (sIgE; pg Sulfoleukotrien /mL) – sogenannten Cut-Offs – vorgenommen. Die Wahl der Schwelle ist für die Aussagekraft des Tests wesentlich:

- Bei einer niedrigen Schwelle wird leicht ein positiver Befund diagnostiziert, ein tatsächlich sensibilisierter Patient wird folglich – richtigerweise – als solcher identifiziert. D.h.: die Sensitivität ist hoch, die Falsch-Negativ-Rate gering. Andererseits wird ein nicht sensibilisierter Patient leicht als positiv gewertet: die Spezifität ist gering, die Falsch-Positiv-Rate hoch.
- Bei einer hohen Schwelle wird nicht so leicht ein positiver Befund diagnostiziert, ein tatsächlich nicht sensibilisierter Patient wird folglich – richtigerweise – als solcher identifiziert. D.h.: die Spezifität ist hoch, die Falsch-Positiv-Rate gering. Andererseits wird ein sensibilisierter Patient leicht als negativ gewertet: die Sensitivität ist gering, die Falsch-Negativ-Rate hoch.

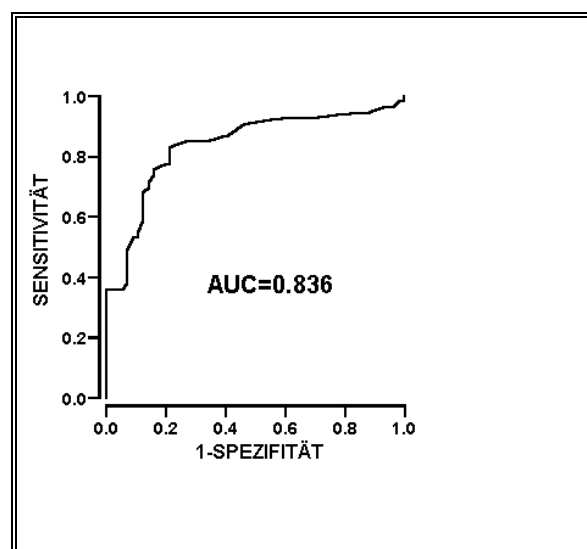


Abb. 07: ROC-Kurve

Um einen optimalen Cut-Off zu ermitteln, werden "Sensitivität" und "1-Spezifität" wie folgt in einem Diagramm aufgezeichnet (ROC-Kurve; ROC = Receiver Operating Characteristic).

Die Kurve beginnt (0,0): die Sensitivität ist 0, d.h. man erkennt keinen tatsächlich sensibilisierten Patienten, andererseits ist die Spezifität 1, d.h. man wird keinen tatsächlich nicht sensibilisierten Patienten als positiv einstufen. Die Kurve endet in (1,1): die Sensitivität ist 1, d.h. man erkennt jeden tatsächlich sensibilisierten Patienten, andererseits ist die Spezifität 0, d.h. man wird auch alle nicht sensibilisierten Patienten als positiv einstufen.

Ideal wäre ein Cut-Off mit folgenden Eigenschaften: Ein oberhalb des Cut-Offs gelegener Wert identifiziert sicher einen sensibilisierten Patienten; die Spezifität ist 1, die Sensitivität nimmt auf 1 zu, je näher sich die Schwelle auf den Cut-Off absenkt. Wenn sich die Schwelle über den Cut-Off hinaus bewegt, bleibt die Sensitivität 1, d.h. alle tatsächlich sensibilisierten Patienten werden als positiv erkannt. Die Spezifität nimmt aber kontinuierlich ab, da jetzt auch nicht sensibilisierte Patienten positiv getestet werden können.

Realistischerweise führt die Absenkung einer Schwelle dazu, dass auch die Spezifität abnimmt, was zu einem Kurvenverlauf wie in Abbildung 07 führt. Als Maß für die Qualität des Tests gilt die Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve). Steht keine Möglichkeit zur Verfügung, verschiedene Schwellenwerte zur Generierung der ROC-Kurve einzusetzen, kann die AUC orientierend als Fläche unter dem Polygonzug (0,0)->(1-Spezifität, Sensitivität)->(1,1) geschätzt werden. Die Fläche berechnet sich dazu nach der Formel:

$$AUC = (\text{Sensitivität} + \text{Spezifität}) / 2.$$

Ein Polygonzug über mehrere Punkte kann für das CAP-System generiert werden.

2.7.1. Hauttest, CAP-Test und CAST vor der Immuntherapie

Vor der Immuntherapie wird die "Wahrheit" über den Sensibilisierungsgrad durch die Variable "Allergie: nein, ja", die den gesamten Kenntnisstand über den Patienten zusammenfasst, repräsentiert. Man verwendet das Testergebnis als Klassifizierungsmerkmal und ordnet die Ergebnisse wie dargestellt in einer Vierfeldertafel an.

Tab. 05: Bewertung eines diagnostischen Tests vor Immuntherapie

Testergebnis	Allergie	
	ja	nein
positiv	n(+ +)	n(+ -)
negativ	n(- +)	n(- -)

Schätzwerte:

- Sensitivität = $n(+|+) / [n(+|+) + n(-|+)]$
- Spezifität = $n(-|-) / [n(+|-) + n(-|-)]$
- Effizienz = $[n(+|+) + n(-|-)] / N$

mit $N = n(+|+) + n(+|-) + n(-|+) + n(-|-)$

2.7.2. CAP-Test und CAST als diagnostische Maßnahmen nach der Immuntherapie

Als "Gold-Standard" für die Beurteilung des Ergebnisses der 3-jährigen Immuntherapie wird der Hauttest angesehen: ein negativer Hauttest wird als Indikator für eine erfolgreiche Behandlung angesehen. CAP und CAST werden daran analog Tabelle 05 bewertet.

3. Ergebnisse

Nachfolgend wird die biometrischen Auswertung der klinischen Erhebungen dargestellt.

3.1. Disposition der Patienten

In die Studie sind 124 Patienten eingeschlossen worden, die auf Basis der Ausgangsbefunde in

- Allergie "nein" : N= 19 (15.3%)
- Allergie "ja" : N= 105 (84.7%)

eingeteilt wurden. Den Allergikern wurde eine Immuntherapie angeboten, die in 63 Fällen (60.0%) angenommen wurde; in 42 Fällen wurde die Behandlung nicht begonnen:

- Patient lehnt Hyposensibilisierung ab : N= 41
- Kontraindikation für Hyposensibilisierung : N= 1.

In 21 Fällen wird die Immuntherapie nicht über 3 Jahre durchgeführt:

- lost to follow-up : N= 19
- Abbruch wegen Noncompliance : N= 2.

Eine Nachkontrolle nach 3-jähriger Behandlung konnte in 42 Fällen erfolgen.

3.2. Patientengut und Anamnese

Das Alter der Patienten variierte zwischen 7 und 81 Jahren. In der Gruppe der nachkontrollierten Patienten fiel das deutlich höhere Alter auf:

- Kontrolle nach 3 Jahren : Median 49.5 Jahre
- keine Kontrolle : Median 39.0 Jahre

(U-Test: $p=0.0097$; Tabelle 11). Unter den Allergikern überwogen weibliche Patienten mit 63.8%.

Tab. 06: Demographie und Anamnese

Parameter		Keine Allergie	Hymenopterenallergie		
			3 Jahre Hypo	Keine Kontrolle	Gesamt
Anzahl der Patienten		19	42	63	105
Alter [Jahre]					
	Minimum	10	9	7	7
	Maximum	58	81	69	81
	Median	30.0	49.5	39.0	45.0
	Mittelwert	30.9	46.6	38.3	41.6
	Standardabw.	13.8	15.9	16.7	16.8
	< 18	4 (21.1%)	4 (9.5%)	10 (15.9%)	14 (13.3%)
	18 – 30	6 (31.6%)	1 (2.4%)	9 (14.3%)	10 (9.5%)
	31 – 40	4 (21.1%)	6 (14.3%)	13 (20.6%)	19 (18.1%)
	41 – 50	3 (15.8%)	14 (33.3%)	15 (23.8%)	29 (27.6%)
	51 – 60	2 (10.5%)	10 (23.8%)	10 (15.9%)	20 (19.0%)
	> 60	–	7 (16.7%)	6 (9.5%)	13 (12.4%)
Geschlecht männlich		6 (31.6%)	14 (33.3%)	24 (38.1%)	38 (36.2%)
weiblich		13 (68.4%)	28 (66.7%)	39 (61.9%)	67 (63.8%)
Müller Grad 0		14 (73.7%)	3 (7.1%)	20 (31.7%)	23 (21.9%)
Grad 1		2 (10.5%)	10 (23.8%)	9 (14.3%)	19 (18.1%)
Grad 2		1 (5.3%)	11 (26.2%)	13 (20.6%)	24 (22.9%)
Grad 3		2 (10.5%)	4 (9.5%)	10 (15.9%)	14 (13.3%)
Grad 4		–	14 (33.3%)	11 (17.5%)	25 (23.8%)
Allergie vorliegend nein		19 (100.0%)	–	–	–
ja		–	42 (100.0%)	63 (100.0%)	105 (100.0%)
FALLS JA:					
	Biene		2	2	4
	Wespe		36	55	91
	Biene / Wespe			6	10

Hinsichtlich des Schweregrades der Reaktion fiel auf, dass tendenziell Patienten mit leichteren Reaktionen die Behandlung nicht aufnahmen bzw. vor Erreichen der 3-Jahres-Kontrolle abbrechen (U-Test: $p=0.0250$); der Schweregrad 0 war in

- Kontrolle nach 3 Jahren : 3/42 (7.1%)
- keine Kontrolle : 20/63 (31.7%)

Fällen vertreten. In 86.7% der Allergiker wurde eine Wespengiftallergie diagnostiziert, in 3.8% eine Bienengiftallergie. Zehn Patienten waren sowohl gegen Wespe als auch Biene allergisch (Tabelle 06).

3.3. Diagnostik vor Immuntherapie

3.3.1. Verteilung der diagnostischen Ausgangsbefunde

Tab. 07: Testergebnisse vor Immuntherapie

Parameter	Keine Allergie	Hymenopterenallergie				
		3 Jahre Hypo	Keine Kontrolle	Gesamt		
Anzahl der Patienten	19	42	63	105		
Hauttest Biene	negativ	18 (94.7%)	29 (69.0%)	48 (76.2%)	77 (73.3%)	
	positiv	1 (5.3%)	13 (31.0%)	15 (23.8%)	28 (26.7%)	
Hauttest Wespe	negativ	18 (94.7%)	4 (9.5%)	3 (4.8%)	7 (6.7%)	
	positiv	1 (5.3%)	38 (90.5%)	60 (95.2%)	98 (93.3%)	
CAP-RAST Biene negativ, 0		13 (68.4%)	23 (54.8%)	32 (50.8%)	55 (52.4%)	
	1	–	2 (4.8%)	7 (11.1%)	9 (8.6%)	
	2	5 (26.3%)	11 (26.2%)	16 (25.4%)	27 (25.7%)	
	3	–	4 (9.5%)	5 (7.9%)	9 (8.6%)	
	4	1 (5.3%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)	3 (2.9%)	
	5	–	1 (2.4%)	–	1 (1.0%)	
	6	–	–	1 (1.6%)	1 (1.0%)	
CAP-RAST Wespe negativ, 0		6 (31.6%)	5 (11.9%)	5 (7.9%)	10 (9.5%)	
	1	4 (21.1%)	1 (2.4%)	6 (9.5%)	7 (6.7%)	
	2	4 (21.1%)	14 (33.3%)	17 (27.0%)	31 (29.5%)	
	3	3 (15.8%)	10 (23.8%)	27 (42.9%)	37 (35.2%)	
	4	–	7 (16.7%)	6 (9.5%)	13 (12.4%)	
	5	–	1 (2.4%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)	
	6	2 (10.5%)	4 (9.5%)	1 (1.6%)	5 (4.8%)	
CAST Biene	negativ	5 (26.3%)	9 (21.4%)	23 (36.5%)	32 (30.5%)	
	positiv	14 (73.7%)	33 (78.6%)	40 (63.5%)	73 (69.5%)	
CAST Wespe	negativ	6 (31.6%)	1 (2.4%)	4 (6.3%)	5 (4.8%)	
	positiv	13 (68.4%)	41 (97.6%)	59 (93.7%)	100 (95.2%)	

Die Ergebnisse der diagnostischen Tests bei Studienaufnahme werden in Tabelle 07 ausgewiesen. Bei Vorliegen einer Allergie fanden sich in folgenden Frequenzen positive Testergebnisse:

Hauttest

- Biene : 26.7%
- Wespe: 93.3%

CAP-System

- Biene : 47.6%
- Wespe: 90.5%

CAST

- Biene : 69.5%
- Wespe: 95.2%.

3.3.2. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests bei Bienengiftallergie

Vor Immuntherapie werden folgende Eigenschaften der Tests bei der Bienengiftallergie ermittelt:

Tab. 08: Sensitivität und Spezifität der Tests vor Immuntherapie: Hauttest / Biene

Hauttest	Allergie		Summe
	ja	nein	
positiv	13	16	29
negativ	1	94	95
Summe	14	110	124
Sensitivität : 92.9%			
Spezifität : 85.5%			
Effizienz : 86.3%			

Tab. 09: Sensitivität und Spezifität der Tests vor Immuntherapie: CAP-RAST / Biene

CAP-RAST	Allergie		Summe
	ja	nein	
positiv	13	43	56
negativ	1	67	68
Summe	14	110	124
Sensitivität : 92.9% Spezifität : 60.9% Effizienz : 64.5%			

Tab. 10: Sensitivität und Spezifität der Tests vor Immuntherapie: CAST / Biene

CAST	Allergie		Summe
	ja	nein	
positiv	13	74	87
negativ	1	36	37
Summe	14	110	124
Sensitivität : 92.9% Spezifität : 32.7% Effizienz : 39.5%			

Im "ROC-Diagramm" weisen die Ergebnisse folgende Lage auf:

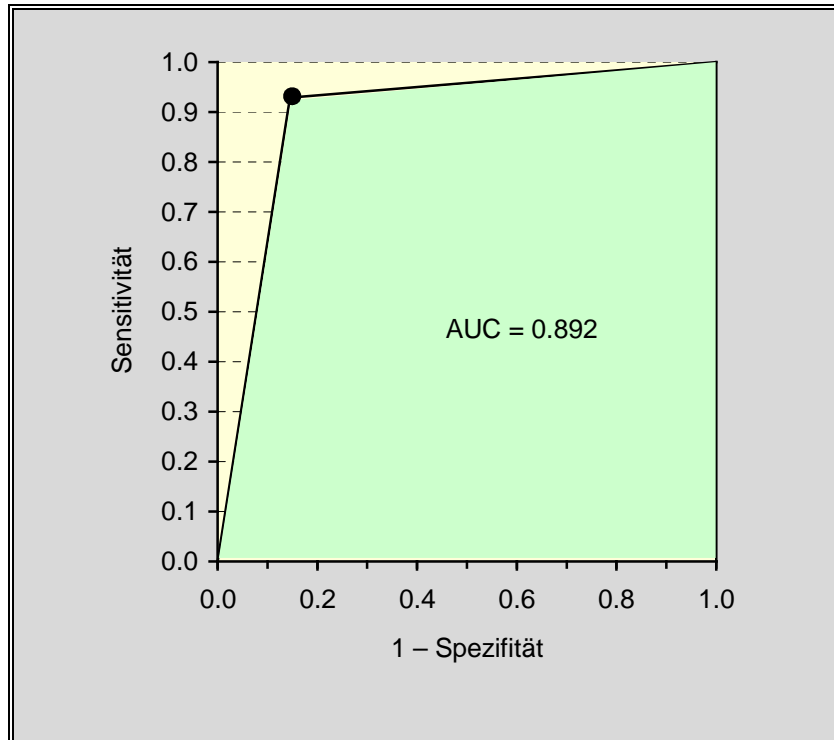


Abb. 08: Orientierende Abschätzung der Testqualität im ROC-Diagramm:Hauttest/Biene

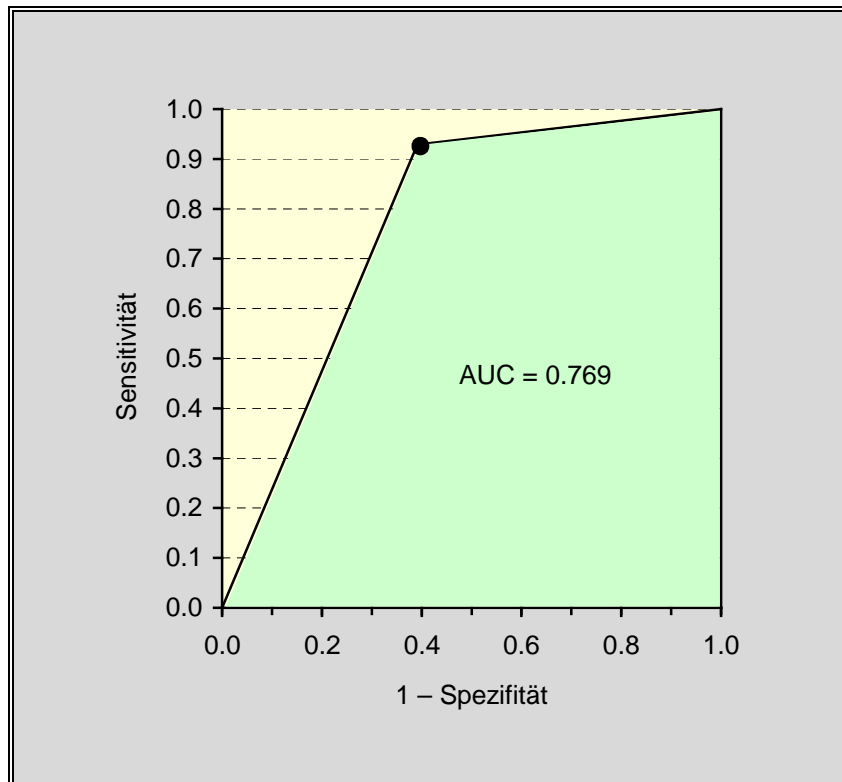


Abb. 09: Orientierende Abschätzung der Testqualität im ROC-Diagramm: CAP-System/Biene

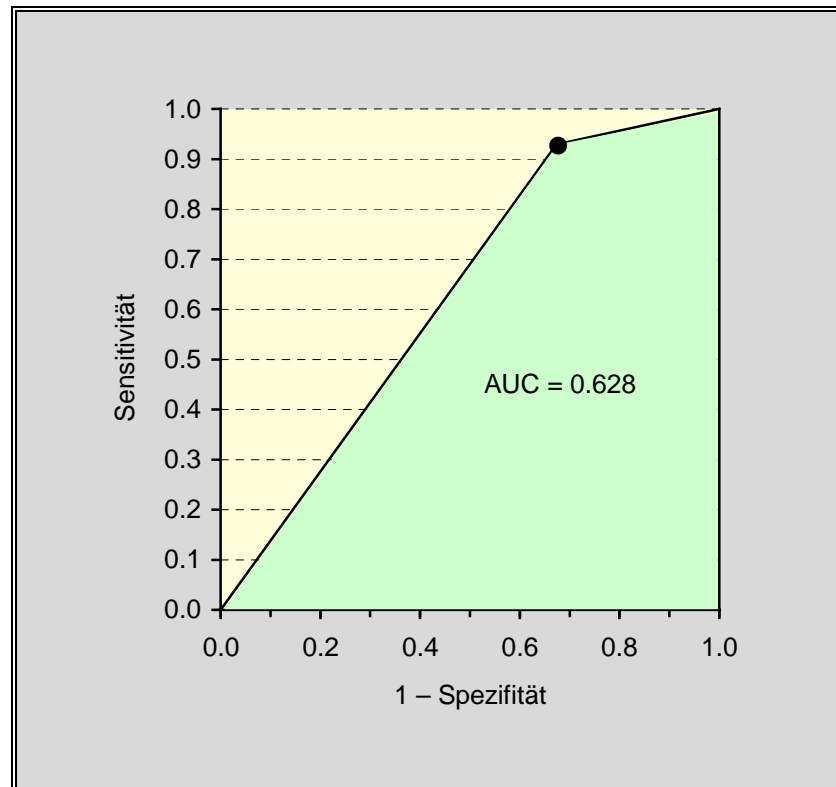


Abb. 10: Orientierende Abschätzung der Testqualität im ROC-Diagramm:CAST /Biene

Die drei Verfahren weisen eine hohe Sensitivität auf, die Spezifität ist jedoch nur beim Hauttest hoch. Die Rangfolge der Güte ist

Hauttest > CAP > CAST.

3.3.3. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests bei Wespengiftallergie

Vor Immuntherapie werden folgende Eigenschaften der Tests bei der Wespengiftallergie ermittelt:

Tab. 11: Sensitivität und Spezifität der Tests vor Immuntherapie: Hauttest / Wespe

Hauttest	Allergie		Summe
	ja	nein	
positiv	97	2	99
negativ	4	21	25
Summe	101	23	124
<p>Sensitivität: 96.0%</p> <p>Spezifität : 91.3%</p> <p>Effizienz : 95.2%</p>			

Tab. 12: Sensitivität und Spezifität der Tests vor Immuntherapie: CAP-RAST / Wespe

CAP-RAST	Allergie		Summe
	ja	nein	
positiv	93	15	108
negativ	8	8	16
Summe	101	23	124
<p>Sensitivität: 92.1%</p> <p>Spezifität : 34.8%</p> <p>Effizienz : 81.5%</p>			

Tab. 13: Sensitivität und Spezifität der Tests vor Immuntherapie: CAST / Wespe

CAST	Allergie		Summe
	ja	nein	
positiv	97	16	113
negativ	4	7	11
Summe	101	23	124

Sensitivität: 96.0%
 Spezifität : 30.4%
 Effizienz : 83.9%

Im "ROC-Diagramm" weisen die Ergebnisse folgende Lage auf:

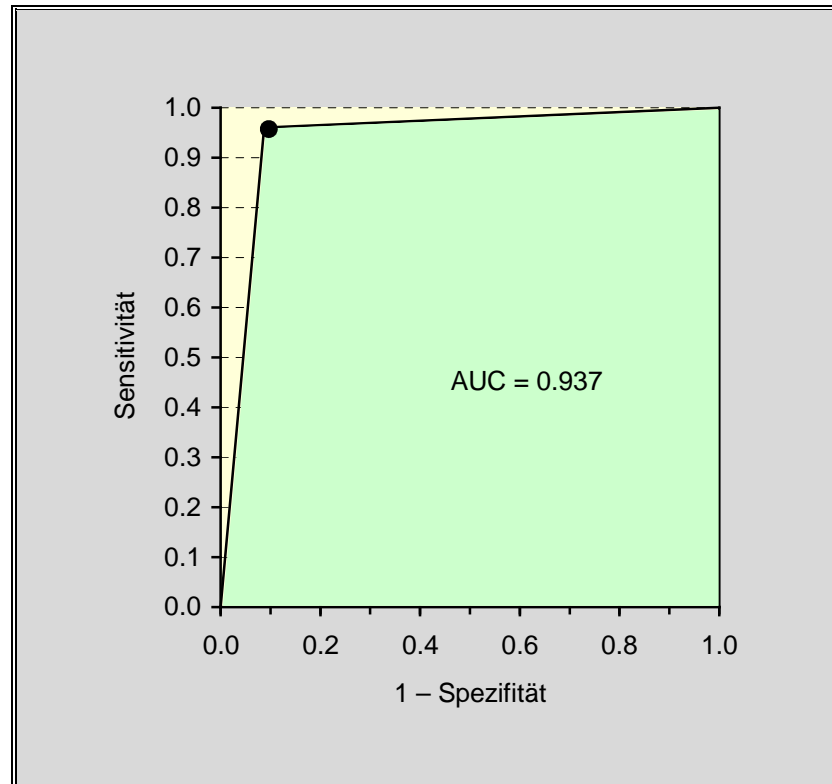


Abb. 11: Orientierende Abschätzung der Testqualität im ROC-Diagramm: Hauttest/Wespe

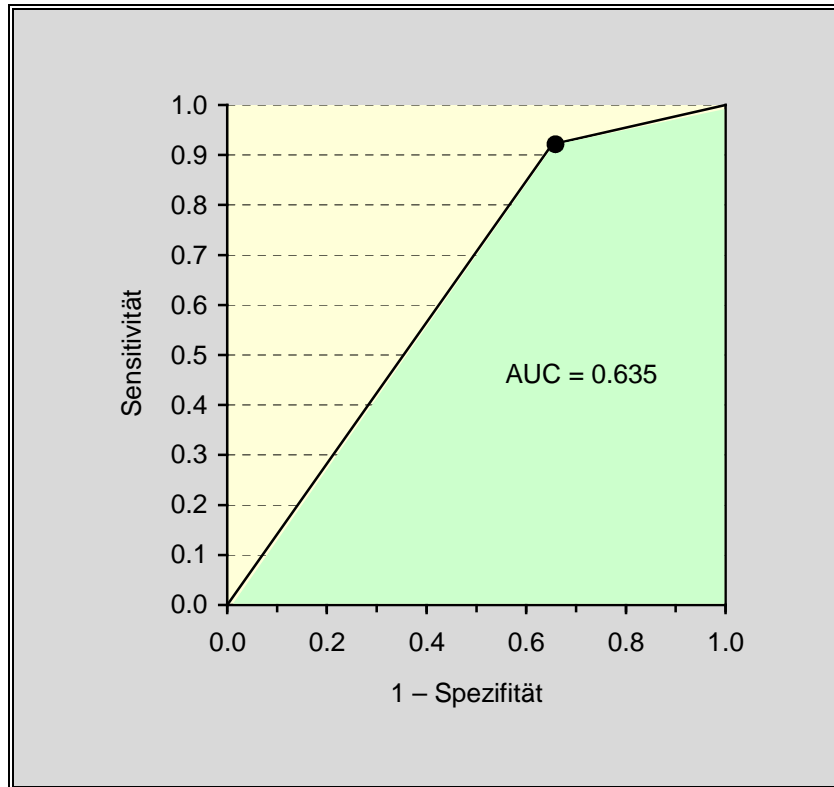


Abb. 12: Orientierende Abschätzung der Testqualität im ROC-Diagramm: CAP-System/Wespe

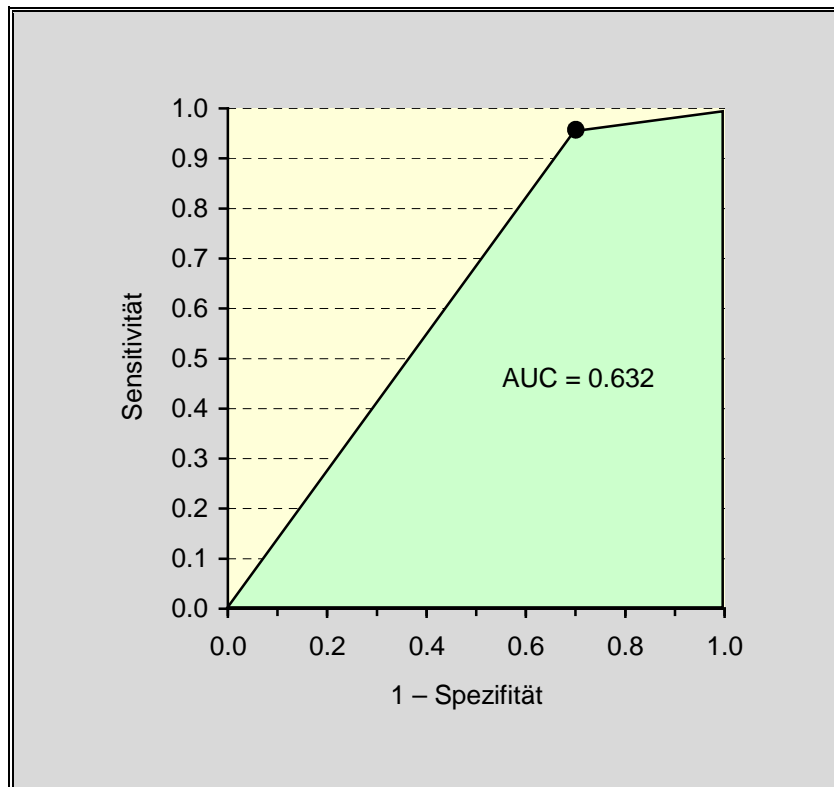


Abb. 13: Orientierende Abschätzung der Testqualität im ROC-Diagramm: CAST/Wespe

Die Rangfolge der Testgüte ist wie bei der Biene

Hauttest > CAP > CAST.

3.4. Diagnostik nach Immuntherapie

3.4.1. Verteilung der diagnostischen Befunde nach Therapie

Die Ergebnisse der diagnostischen Kontrollerhebungen nach 3-jähriger Behandlung werden in Tabelle 14 getrennt für Bienengift- und Wespengiftallergiker ausgewiesen.

Tab. 14: Testergebnisse nach Immuntherapie separat nach Biene und Wespe

Parameter		Bienengiftallergie		Wespengiftallergie	
		Vor Therapie	Nach Therapie	Vor Therapie	Nach Therapie
Anzahl der Patienten		6	6	40	40
Hauttest Biene	negativ	–	6 (100.0%)	29 (72.5%)	39 (97.5%)
	positiv	6 (100.0%)	–	11 (27.5%)	1 (2.5%)
Hauttest Wespe	negativ	1 (16.7%)	6 (100.0%)	3 (7.5%)	34 (85.0%)
	positiv	5 (83.3%)	–	37 (92.5%)	6 (15.0%)
CAP-RAST Biene	negativ, 0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	23 (57.5%)	29 (72.5%)
	1	–	2 (33.3%)	2 (5.0%)	5 (12.5%)
	2	3 (50.0%)	2 (33.3%)	9 (22.5%)	5 (12.5%)
	3	2 (33.3%)	1 (16.7%)	4 (10.0%)	1 (2.5%)
	4	–	–	1 (2.5%)	–
	5	–	–	1 (2.5%)	–
	6	–	–	–	–
CAP-RAST Wespe	negativ, 0	3 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (7.5%)	4 (10.0%)
	1	–	–	1 (2.5%)	2 (5.0%)
	2	2 (33.3%)	2 (33.3%)	14 (35.0%)	22 (55.0%)
	3	–	1 (16.7%)	10 (25.0%)	10 (25.0%)
	4	1 (16.7%)	–	7 (17.5%)	1 (2.5%)
	5	–	–	1 (2.5%)	1 (2.5%)
	6	–	–	4 (10.0%)	–
CAST Biene	negativ	1 (16.7%)	6 (100.0%)	9 (22.5%)	38 (95.0%)
	positiv	5 (83.3%)	–	31 (77.5%)	2 (5.0%)
CAST Wespe	negativ	1 (16.7%)	6 (100.0%)	1 (2.5%)	24 (60.0%)
	positiv	5 (83.3%)	–	39 (97.5%)	16 (40.0%)

Patienten, die wegen einer belegten Bienengiftallergie hyposensibilisiert wurden (N=6), wiesen nach der Immuntherapie noch positive CAP-Klassen auf, während Hauttest und CAST negativ blieben. Patienten, die wegen einer belegten Wespengiftallergie hyposensibilisiert wurden (N=40), zeigten im Hauttest nur geringe Reaktionen nach Therapie (15.0%), hingegen im CAP-System (90.0%) und CAST (40.0%) deutlich höhere Werte.

Tabelle 15 stellt die diagnostischen Ergebnisse im Gesamtkollektiv der nachkontrollierten Patienten dar.

Tab. 15: Testergebnisse nach Immuntherapie im Gesamtkollektiv

Parameter		Vor Therapie	Nach Therapie
Anzahl der Patienten		42	42
Hauttest Biene	negativ	29 (69.0%)	41 (97.6%)
	positiv	13 (31.0%)	1 (2.4%)
Hauttest Wespe	negativ	4 (9.5%)	36 (85.7%)
	positiv	38 (90.5%)	6 (14.3%)
CAP-RAST Biene	negativ, 0	23 (54.8%)	30 (71.4%)
	1	2 (4.8%)	5 (11.9%)
	2	11 (26.2%)	6 (14.3%)
	3	4 (9.5%)	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)	–
	5	1 (2.4%)	–
	6	–	–
CAP-RAST Wespe	negativ, 0	5 (11.9%)	6 (14.3%)
	1	1 (2.4%)	2 (4.8%)
	2	14 (33.3%)	22 (52.4%)
	3	10 (23.8%)	10 (23.8%)
	4	7 (16.7%)	1 (2.4%)
	5	1 (2.4%)	1 (2.4%)
	6	4 (9.5%)	–
CAST Biene	negativ	9 (21.4%)	40 (95.2%)
	positiv	33 (78.6%)	2 (4.8%)
CAST Wespe	negativ	1 (2.4%)	26 (61.9%)
	positiv	41 (97.6%)	16 (38.1%)

3.4.2. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests bei Bienengiftallergie

Alle 6 Patienten mit Bienengiftallergie weisen nach der Behandlung mit Bienengift einen negativen spezifischen Hauttest auf, sind also uneingeschränkt als Responder einzustufen. In keinem dieser Fälle ist CAST positiv, so dass die Spezifität mit 100.0% geschätzt werden kann. Zur Sensitivität von CAST kann keine Aussage getroffen werden.

Das CAP-System kann das Hauttest-Ergebnis nicht bestätigen: der Befund ist in 5/6 Fällen positiv, so dass nur eine geringe Spezifität von 16.7% gewonnen wird. Zur Sensitivität von CAP kann ebenfalls keine Aussage getroffen werden.

3.4.3. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Tests bei Wespengiftallergie

34/40 Patienten mit Wespengiftallergie weisen nach der Behandlung mit Wespengift einen negativen spezifischen Hauttest auf, die Responderrate beträgt also 85.0%. Die Tabellen 16 und 17 prüfen, wie gut dieses Ergebnis durch CAP und CAST bestätigt wird.

Tab. 16: Sensitivität und Spezifität der Tests nach Immuntherapie: CAP-RAST / Wespe

CAP-RAST	Hauttest		Summe
	positiv	negativ	
positiv	6	30	36
negativ	–	4	4
Summe	6	34	40
Sensitivität: 100.0%			
Spezifität : 11.8%			
Effizienz : 25.0%			

Tab. 17: Sensitivität und Spezifität der Tests nach Immuntherapie: CAST / Wespe

CAST	Hauttest		Summe
	positiv	negativ	
positiv	3	13	16
negativ	3	21	24
Summe	6	34	40

Sensitivität: 50.0%
Spezifität : 61.8%
Effizienz : 60.0%

Die ROC-Diagramme werden in den Abbildungen 14 und 15 ausgewiesen. Die AUCs als Gütemaße liefern identische Werte für CAP und CAST, CAST besitzt allerdings die höhere Effizienz.

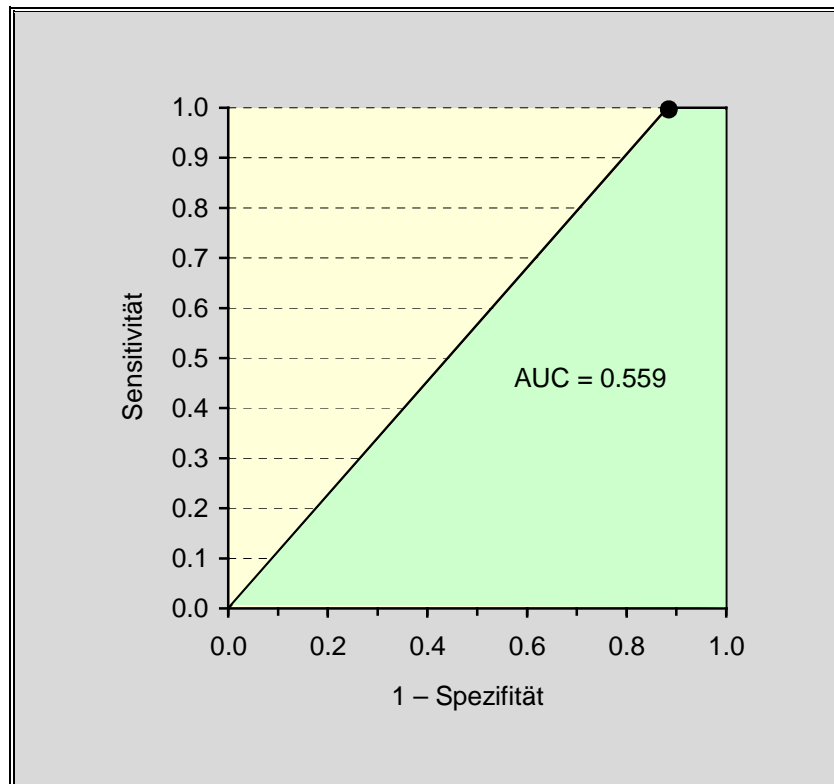


Abb. 14: Orientierende Abschätzung der Testqualität im ROC-Diagramm: CAP in Relation zum Hauttest als Goldstandard nach Immuntherapie

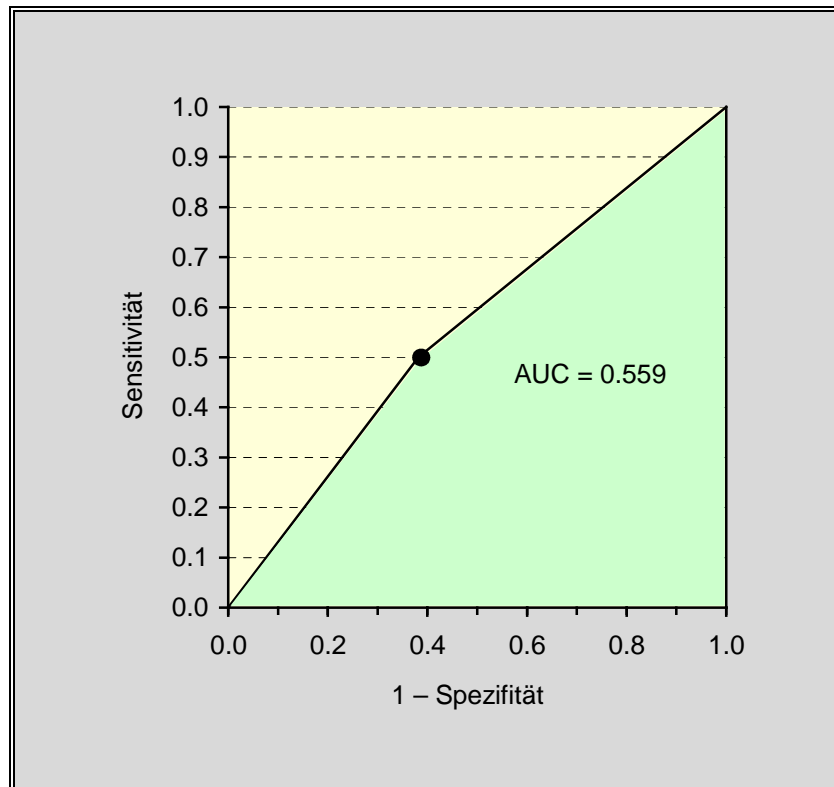


Abb. 15: Orientierende Abschätzung der Testqualität im ROC-Diagramm: CAST in Relation zum Hauttest als Goldstandard nach Immuntherapie

3.4.4 CAST vor Immuntherapie

Die Ergebnisse des CAST bei Studienaufnahme werden in Tabelle 18 ausgewiesen. Für Bienengift variiert der CAST-Wert zwischen 199 und 6400 pg/mL (Median 949 pg/mL). Höhere Werte finden sich für Wespengift: Range 360 bis 6400 pg/mL, Median 3068 pg/mL.

Tab. 18: CAST-Ergebnisse vor Immuntherapie

Parameter	Keine Allergie	Hymenopterenallergie		
		3 Jahre Hypo	Keine Kontrolle	Gesamt
Anzahl der Patienten	19	42	63	105
CAST Biene [pg/mL]				
Minimum	199	300	216	216
Maximum	1958	6400	5533	6400
Median	949	1046	913	949
Mittelwert	957	1577	1128	1308
Standardabw.	439	1453	972	1202
< 681	5(26.3%)	9(21.4%)	23(36.5%)	32(30.5%)
≥ 681	14(73.7%)	33(78.6%)	40(63.5%)	73(69.5%)
CAST Wespe [pg/mL]				
Minimum	353	853	360	360
Maximum	5075	6400	6400	6400
Median	1427	3202	3068	3068
Mittelwert	1600	3485	3364	3412
Standardabw.	1121	1734	1692	1702
< 864	6(31.6%)	1(2.4%)	4(6.3%)	5(4.8%)
≥ 864	13(68.4%)	41(97.6%)	59(93.7%)	100(95.2%)

D) Sensitivität und Spezifität des CAST bei Bienengiftallergie

Tab. 19: Sensitivität und Spezifität des CAST: Biene

CAST	Allergie		Summe
	ja	nein	
positiv	13	74	87
negativ	1	36	37
Summe	14	110	124
Sensitivität: 92.9%			
Spezifität : 32.7%			
Effizienz : 39.5%			

Vor Immuntherapie werden die aufgeführten Eigenschaften des CAST bei der Bienengiftallergie ermittelt, sofern auf den empfohlenen Cut-Off Bezug genommen wird (vgl. Tabelle 10).

Die Güte des CAST-Systems (AUC = 0.887) übersteigt diejenige des CAP-Systems (AUC = 0.865).

Hohe CAST-Werte > 2400 pg/mL sind als deutliche Indikatoren für das Vorliegen einer Bienengiftallergie anzusehen. Nur in 2 Fällen fehlt eine entsprechende Diagnose, wobei einer dieser Patienten durchaus kontrovers diskutiert werden kann: Pat.-Nr. 2 hatte einen negativen Hauttest mit Bienengift, jedoch eine CAP-Klasse 5 sowie einen CAST-Wert 6400 pg/mL. Nach der Hyposensibilisierung fand sich ein positiver Hauttest mit Bienengift, CAP und CAST wiesen Besserungen auf. Dies Ergebnis ist mit einem falsch negativen Hauttest "Biene" vor der Immuntherapie kompatibel.

II) Sensitivität und Spezifität des CAST bei Wespengiftallergie

Vor Immuntherapie werden folgende Eigenschaften des CAST bei der Wespengiftallergie ermittelt, sofern auf den empfohlenen Cut-Off Bezug genommen wird (vgl. Tabelle 13):

Tab. 20: Sensitivität und Spezifität des CAST: Wespe

CAST	Allergie		Summe
	ja	nein	
positiv	97	16	113
negativ	4	7	11
Summe	101	23	124
Sensitivität: 96.0%			
Spezifität : 30.4%			
Effizienz : 83.9%			

Die Güte des CAST-Systems (AUC = 0.835) übersteigt diejenige des CAP-Systems (AUC = 0.735).

3.4.5. CAST nach Immuntherapie

Die Ergebnisse der CAST-Kontrollen nach 3-jähriger Behandlung werden in Tabelle 21 getrennt für Bienengift- und Wespengiftallergiker ausgewiesen. Es wurden merkliche Abnahmen der Leukotrienfreisetzung ermittelt.

Tab. 21: CAST-Ergebnisse nach Immuntherapie separat nach Biene und Wespe

Parameter	Bienengiftallergie		Wespengiftallergie	
	Vor Therapie	Nach Therapie	Vor Therapie	Nach Therapie
Anzahl der Patienten	6	6	40	40
CAST Biene [pg/mL]				
Minimum	664	0	300	0
Maximum	5422	323	6400	3043
Median	4366	66	1006	35
Mittelwert	3803	104	1411	162
Standardabw.	1807	114	1269	501
< 681	1(16.7%)	6(100.0%)	9(22.5%)	38(95.0%)
≥ 681	5(83.3%)	–	31(77.5%)	2(5.0%)
CAST Wespe [pg/mL]				
Minimum	853	0	853	0
Maximum	3047	421	6400	3200
Median	2102	84	3551	502
Mittelwert	2056	126	3552	955
Standardabw.	1061	151	1738	1036
< 864	1(16.7%)	6(100.0%)	1(2.5%)	24(60.0%)
≥ 864	5(83.3%)	–	39(97.5%)	16(40.0%)

D) Sensitivität und Spezifität des CAST bei Bienengiftallergie

Bei ausschließlich geringen Befunden (Maximum: 323 pg/mL) lassen sich keine Aussagen zur Testgüte treffen. In allen Fällen kann jedoch auf Basis des CAST ein Therapieeffekt bestätigt werden (N=6).

II) Sensitivität und Spezifität des CAST bei Wespengiftallergie

Unter der Behandlung mit Wespengift werden auf der Basis des empfohlenen Cut-Offs folgende Testmerkmale ermittelt (vgl. Tabelle 17).

Tab. 22: Sensitivität und Spezifität des CAST-Systems nach Immuntherapie: Wespe

CAST	Hauttest		Summe
	positiv	negativ	
positiv	3	13	16
negativ	3	21	24
Summe	6	34	40
Sensitivität: 50.0%			
Spezifität : 61.8%			
Effizienz : 60.0%			

Insgesamt ist festzustellen, dass die Güte des CAST nach Behandlung kein relevantes Defizit gegenüber CAP aufweist (0.556 vs. 0.569).

4. Diskussion

4.1. CAST in der Diagnostik von Hymenoptereingiftallergien

Ein Ziel der Arbeit war die Klärung der Frage, ob mittels CAST bei Diskrepanzen zwischen Anamnese und klinischem Bild einerseits und klassisch allergologischen Testverfahren andererseits sicher die Indikation zur spezifischen Immuntherapie gestellt werden kann („Indikations-Status“).

In einer grundlegenden Veröffentlichung von 1997 berichtet CAHEN über hohe Korrelationen zwischen Hauttest und CAST (Cahen und Wüthrich, 1997). Er ermittelte für Bienengift eine Sensitivität von 73 % sowie eine Spezifität von 71 %. Im Vergleich dazu zeigt die vorliegende Arbeit zwar eine höhere Sensitivität von 92,9 %, aber eine deutlich geringere Spezifität von 32,7 %. Die von CAHEN berichteten Korrelationen für Wespengift mit einer Sensitivität von 68 % und einer Spezifität von 100 % unterscheiden sich deutlich von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: höhere Sensitivität von 96,0 %, aber geringere Spezifität von 30,4 %.

Auffällig sind die in der vorliegenden Arbeit sowohl für Bienen- als auch für Wespengift deutlich besseren Sensitivitäts- und andererseits deutlich schlechteren Spezifitätswerte. Dies bedeutet, dass im Rahmen unserer Untersuchungen der CAST, gemessen an den Ergebnissen der Hauttestungen, besser als bei CAHEN geeignet war, die wirklich allergischen Patienten aus der Untersuchungsgruppe zu selektieren. Allerdings war er deutlich schlechter geeignet, gesunde Personen von allergischen Patienten abzugrenzen – hier zeigen sich zu viele „falsch-positive“ Ergebnisse.

In einer neueren Arbeit berichtet WÜTHRICH über eine höhere Sensitivitätsrate im Vergleich zur Untersuchung von 1997 (Wüthrich et al., 2003). Er vermutet als Ursache hierfür das im Vergleich zur Erstuntersuchung grössere Patientenkollektiv, dieses war etwa doppelt so umfangreich wie 1997 und entsprach mit 127 untersuchten Patienten etwa dem unseren. Die ebenfalls als Erklärung angeführte Vermutung, dass die höheren Sensitivitätsrate auf die Auswahl hochallergischer Patienten (Einschlusskriterium systemische Stichreaktion ausschliesslich MUELLER III oder IV) zurückzuführen sei,

scheint in Kenntnis der vorliegenden Arbeit (Einschlusskriterium alle MUELLER-Reaktionsklassen) weniger plausibel.

In 2 Veröffentlichungen (Hipler et al., 2001; 2005) berichtet die Jenaer Arbeitsgruppe um HIPLER übereinstimmend von Sensitivitätswerten von 93 % und Spezifitätswerten von 67 % für Bienengift sowie 96 % und 63 % für Wespengift, jeweils im Vergleich zum Hauttest. Damit liegen die Sensitivitätsraten im Bereich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Anders als bei der von WÜTHRICH 2003 veröffentlichten Arbeit wurden auch von den Jenaer Kollegen wie bei unserer Arbeit alle MUELLER-Reaktionsklassen als Einschlusskriterium gewertet, mit über 80 untersuchten Patienten lag das Patientenkollektiv zahlenmässig über der Arbeit von CAHEN 1997, wenn auch unter unserem eigenen.

Somit scheint gesichert, dass höhere Sensitivitätswerte durch ein grösseres Patientenkollektiv erreicht werden. Im Gegensatz dazu dürfte der Beschränkung der zu untersuchenden Patienten auf Hochrisikogruppen im Sinne höherer MUELLER-Reaktionsklassen geringere oder keine Bedeutung zukommen.

4.2. CAST in der Verlaufskontrolle spezifischer Immuntherapie mit Hymenopterengiften

Das zweite Ziel der Arbeit war die Klärung der Frage, ob ohne Auftreten von Feldstich und Verwendung der Stichprovokation durch Einsatz des CAST sicher die Patienten identifiziert werden können, bei denen die spezifische Immuntherapie beendet werden kann („Kontroll-Status“).

Die Schweizer Arbeitsgruppe um WÜTHRICH berichtete 2003 über ihre Erfahrungen mit dem CAST im Rahmen der Verlaufskontrolle 3 Jahre nach Erreichen der Erhaltungsdosis einer spezifischen Immuntherapie mit Hymenopterengiften (Wüthrich et al., 2003). Auffällig war die relativ hohe Zahl von 16 Patienten (bei einem Patientengut von 45 Patienten), die einen stattgehabten Feldstich tolerierten und trotzdem weiter positive CAST-Reaktionen zeigten. Andererseits stieg bei 23 der getesteten 45 Patienten die Intrakutantestschwelle an, während nur bei 2 der 23

Patienten ein „Umschlag“ in ein negatives Testergebnis im CAST zu konstatieren war. Dies lässt die Schweizer Kollegen den Wert des CAST in der Evaluation des Therapieerfolges bei der spezifischen Immuntherapie mit Hymenopteregiften als „gering“ einschätzen. Eine Differenzierung der Ergebnisse nach Bienen- oder Wespengiftallergikern wird nicht vorgenommen.

Auch die Jenaer Arbeitsgruppe um HIPLER berichtete über ein kleineres Kollektiv von 30 Patienten, bei denen der CAST zur Verlaufskontrolle der Hyposensibilisierung eingesetzt wurde (Hipler et al., 2001). Es wurde festgestellt, dass nur bei 2 der 30 hyposensibilisierten Patienten ein Abfall der Sulfoleukotrienwerte zu konstatieren war. Auch bei dieser Untersuchung zeigte sich, dass bei Patienten mit toleriertem Feldstich oder problemlos vertragener Stichprovokation ein fehlendes Absinken der Sulfoleukotrienwerte auffällig war. Eine Differenzierung der Ergebnisse nach Bienen- oder Wespengiftallergikern wird nicht vorgenommen.

Bei unseren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei allen gesicherten Bienengiftallergikern nach der Hyposensibilisierung der CAST negativ ausfiel (Spezifität 100 %), wenn auch bei kleinem Patientenkollektiv. Im Gegensatz dazu fiel der CAST bei den gesicherten Wespengiftallergikern nach der Hyposensibilisierung nur zu 60 % negativ aus. Insofern scheint vorstellbar, dass die „Brauchbarkeit“ des CAST für die Verlaufskontrolle der Hyposensibilisierung von Hymenopteregiftallergikern für unterschiedliche Insektengifte auch unterschiedlich zu bewerten ist. Limitierend für diese Aussage ist das mit 6 Patienten sehr kleine Patientenkollektiv der Bienengiftallergiker, so dass hier weitere Untersuchungen mit etwa gleich grossen Kollektiven für Bienen- wie Wespengiftallergikern angeregt werden.

5. Zusammenfassung

Mittels der vorliegenden Arbeit sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Ist der CAST geeignet, bei Diskrepanzen zwischen Anamnese und klinischem Bild einerseits und klassisch allergologischen Testverfahren andererseits sicher die Indikation zur Einleitung der spezifischen Immuntherapie zu stellen („Indikations-Status“)?
2. Kann der CAST ohne Auftreten eines Feldstiches und Verwendung der Stichprovokation sicher die Patienten identifizieren, bei denen die spezifische Immuntherapie beendet werden kann („Kontroll-Status“)?

Es wurden im Rahmen einer prospektiven Arbeit 124 Patienten im Alter von 7 bis 81 Jahren mit vermuteter Hymenopterenengiftallergie untersucht und einem Hauttest, einem CAP-Test sowie einem CAST unterzogen. Die Ergebnisse wurden in Diagnosefindung und Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung einbezogen. Eine Allergie wurde bei 105 Patienten oder 85 % gesichert. Die daraus abgeleitete Hyposensibilisierung begannen 63 Patienten oder 60 %, die restlichen Patienten lehnten die Behandlung entweder ab oder konnten wegen bestehender Kontraindikationen der Therapie nicht durchgeführt werden. Bei 42 Patienten wurde über den erforderlichen Zeitraum von 3 Jahren eine spezifische Immuntherapie durchgeführt und nachfolgend die initiale Testprozedur mit Hauttest, CAP-Test und CAST wiederholt. 21 der ursprünglich 63 hyposensibilisierten Patienten konnten wegen Wohnortwechsels oder Noncompliance nicht über den notwendigen Dreijahreszeitraum nachbeobachtet werden. Die erhobenen Daten wurden im Rahmen einer statistischen Auswertung hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Effizienz der einzelnen Testverfahren ausgewertet. Hauptziel der Arbeit war die Beurteilung des CAST bezüglich seiner diagnostischen Wertigkeit und Güte im Vergleich zum gegenwärtigen „Goldstandard“ Hauttest.

Bei den Untersuchungen vor Beginn der Hyposensibilisierung zeigten sich bei Bienengiftallergikern Effizienzwerte der Testverfahren von 86 % für den Hauttest, 65 % für CAP und 40 % für den CAST. Bei Wespengiftallergikern lagen die Effizienzwerte bei 95 % für den Hauttest, 82 % für CAP und 84 % für den CAST. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Sensitivität und Spezifität staffelte sich der praktische

Wert der Testverfahren sowohl für Bienen- als auch für Wespengift in der Reihenfolge Hauttest > CAP > CAST.

Im Rahmen der Verlaufskontrolle nach 3 Jahren Hyposensibilisierung war eine Beurteilung der Effizienz des CAST für Bienengiftallergiker nicht möglich, da die Messergebnisse aller Patienten deutlich unterhalb des Cut-Off lagen und die Sensitivität somit nicht bestimmt werden konnte. Die Spezifitätswerte für Bienengift betragen beim Hauttest und CAST jeweils 100 %, beim CAP lediglich 17 %. Bei Wespengiftallergikern betragen die Effizienzwerte 60 % für den CAST im Vergleich zu 25 % für CAP .

Die nach Sensitivität und Spezifität aufgeschlüsselten Ergebnisse bezüglich Bienengiftallergiker

- vor Hyposensibilisierung Sensitivität 93 % / Spezifität 33 %
- nach Hyposensibilisierung Sensitivität nicht beurteilbar / Spezifität 100 %

sowie für Wespengiftallergiker

- vor Hyposensibilisierung Sensitivität 96 % / Spezifität 30 %
- nach Hyposensibilisierung Sensitivität 50 % / Spezifität 62 %

spiegeln für einen diagnostischen Test nur durchschnittliche Werte wieder.

Der CAST ist somit in der Lage, im Rahmen der Abklärung einer Indikation zur Hyposensibilisierung wirklich erkrankte Patienten aus einer Population zu erfassen – dies gilt sowohl für Bienen- als auch für Wespengiftallergiker. Nach erfolgter Hyposensibilisierung lässt sich für beide Insektengifte diese Fähigkeit des CAST nicht mehr nachweisen.

Im Gegensatz dazu ist der CAST nicht geeignet, vor einer eventuell einzuleitenden Hyposensibilisierung nicht erkrankte Patienten sicher zu erkennen – dies gilt wiederum sowohl für Bienen- als auch für Wespengiftallergiker. Allerdings kann der CAST nach erfolgter Hyposensibilisierung ausreichend behandelte Bienengiftallergiker sicher erkennen, bei den weitaus häufigeren Wespengiftallergikern liefert er nur mittelmässige Ergebnisse.

Zusammenfassend ist der CAST geeignet, in bisher „unklaren Fällen“ mit positiver Anamnese und grenzwertigen Ergebnissen der bisherigen Testverfahren weitere Aufschlüsse zur allergischen Disposition des betreffenden Patienten zu liefern und somit die Indikation zur Einleitung einer Hyposensibilisierung für beide Insektengiftarten erleichtern. Ausserdem kann nach erfolgter Hyposensibilisierung von Bienengiftallergikern der CAST hinzugezogen werden, um ausreichend behandelte Patienten zu detektieren. Ein routinemässiger Einsatz in der Diagnostik von Hymenopterenengiftallergikern wie bei der Verlaufskontrolle nach erfolgter Hyposensibilisierung scheint nach vorliegendem Datenmaterial nicht gerechtfertigt.

Somit kann bezüglich der Zielstellung der Arbeit die Frage 1 („Indikations-Status“) bejaht werden, die Frage 2 („Kontroll-Status“) kann für Bienengiftallergiker bejaht und muss für Wespengiftallergiker verneint werden.

6. Schlussfolgerungen

Die Diagnostik von Hymenopteren Giftallergien und die Verkaufskontrolle bleibt im Routinefall den etablierten Verfahren Hauttest und CAP-Test vorbehalten. Im Einzelfall sind durch das Hinzuziehen des CAST weiterführende Informationen zu erhalten.

Insbesondere die diagnostischen Möglichkeiten, im Rahmen der Verlaufskontrolle bei durchgeführter Hyposensibilisierung ausreichend behandelte und zukünftig geschützte Patienten zu erkennen, sind als unzureichend einzuschätzen. Hier bietet sich zukünftig bei entsprechender Notwendigkeit die gezielte Bestimmung des CAST-Wertes zumindest bei Bienengiftallergikern an.

Es wird angeregt, insbesondere für Bienengiftallergiker mit möglichst grossen Patientenkollektiven weitere Untersuchungen für den CAST vorzunehmen, um eventuelle weitere Potentiale ermitteln zu können. Unabhängig davon sollte intensiv nach weiteren Verfahren gesucht werden, die sich in der Verlaufskontrolle einer Hyposensibilisierung von Hymenopteren Giftallergikern einsetzen lassen.

Sowohl für das CAP-Verfahren als auch für den Cellular Antigen Stimulation Test bieten sich aus unserer Sicht Überlegungen zu Veränderungen der Schwellen- bzw. der Cut-Off-Bereiche an (Daten hierzu in der Anlage). Insbesondere für das CAST-Verfahren wären durch einen Cut-Off-Bereich von 1500 pg/mL Leukotrienfreisetzung sowohl für Bienen- als auch für Wespengift Effizienzsteigerungen möglich – inwieweit diese eventuell einen Routineeinsatz des CAST in Diagnostik und Therapiemanagement von Hymenopteren Giftallergien rechtfertigen würden, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Literaturverzeichnis

Aas KU, Johannsson SG (1971) The radioallergosorbent test in the in vitro diagnosis of multiple reaginic allergy. A comparison of diagnostic approaches. *J Allergy Clin Immunol* 48:134-142

Barnard JH (1973) Studies of 400 hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 52:259

Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D (1993) Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 23:226-230

Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D (2003) Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapie (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 33:58-64

Brandenburg MAM (1990) Aggressive behavior of bees. *Ciencia e Cultura* 42:1025-1034

Breckwoldt J (2008) Anaphylaxie: wenn Biene, Latex & Co. zum Killer werden. *CME* 5:7-15

Cahen YD, Maly FE, Wüthrich B (1997) Cellular Antigen Stimulation Test (CAST) – Verwendbarkeit in der Diagnostik von Insektengiftallergien. *Schweiz Med Wochenschr* 127:5-11

Cahen YD, Wüthrich B (1997) Der Cellular Antigen Test (CAST) in der Diagnostik von Insektengiftallergien. *Allergo J* 6:27-28

Chinery M: Insekten Mitteleuropas. Verlag Paul Parey. Berlin, Hamburg 1979

Ewan PW, Coote D (1990) Evaluation of a capsulated hydrophilic carrier polymer (the ImmunoCAP) for measurement of specific IgE-Antibodies. *Allergy* 45:22-29

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

Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A (1989) Epidemiology of insect venom sensibility. *JAMA* 262: 240-244

Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Müller U (2003) Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation of severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 33:1216-1220

Hae-Hyuk L, Landeck L, Stefaniak R (2005) Verträglichkeit der spezifischen Wespengift-Immuntherapie nach einem Rush- oder Ultra-Rush-Protokoll. *Allergo J* 14:482-486

Hipler U (1995) Der zelluläre Antigenstimulationstest. *Z Dermatol* 181:17-26

Hipler U, Bauer A, Schlenvoigt G, Elsner P (2001) Untersuchungen zur Verlaufskontrolle der Hyposensibilisierung mit Hilfe des Zellantigenstimulationstests (CAST). *Allergologie* 24:9-13

Hipler U, Schlenvoigt G, Bauer A, Elsner P (2001) Die Diagnostik von Allergien und Intoleranzreaktionen auf Hymenopterenngifte mit Hilfe des Zellantigenstimulationstests (CAST). *Akt Dermatol* 27:223-229

Hipler U, Schliemann-Willers S, Bauer A, Elsner P (2005) Bedeutung des zellulären Antigenstimulationstests (CAST) am Beispiel der Diagnostik von Insektengiftallergien. *Allergo J* 14:510

Hötter GJ (1983) Korrelation zwischen Prick-Test, Gesamt-IgE und RAST bei Typ-I-Allergien. *Allergologie* 6:4-9

Höxtermann S, Auer T, Altemeyer P (1995) Zellulärer Antigen-Stimulationstest und Basophiler Degranulationstest in der In-vitro-Diagnostik der Wespengiftallergie. *Z Dermatol* 181:211

Hoffman DR (1982) Allergenic cross-reactivity between honeybee and bumblebee venoms. *J Allergy Clin Immunol* 69:139

Hoffman DR, Jacobson RS (1996) Allergens in Hymenoptera venom XXVII: bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 97:812-821

Incorvaia C, Senna G, Mauro M (2004) Prevalence of allergic reactions to Hymenoptera stings in northern Italy. *Allerg Immunol* 36:372-374

Kemper H, Döhring E: Die sozialen Faltenwespen Mitteleuropas. Verlag Paul Parey. Berlin, Hamburg 1967

Klimek L, Riechelmann H, Saloga J: *Allergologie und Umweltmedizin*. Schattauer Stuttgart, New York 1997

Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK (1974) A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to hymenoptera sting. *New Engl J Med* 290:1223

Lübbe D: Ausführungen auf dem Allergie-Seminar Motzen. 11.06.-12.06.1999

Maly FE, Marti S, Blumer S : Dissociation of mononuclear cell sulfoleukotriene generation and whole blood histamin release in insect venom allergies. *Ann. Meeting Swiss Soc. Allergy Immunology, Basel 1994 (Abstract)*

Maly FE, Marti-Wyss S, Blumer S (1996) Interleukin-3 facilitated blood mononuclear cell sulfoleukotriene generation and whole blood histamin release in honey bee and yellow jacket venom allergy. *Allergy Clin Immunol Intern* 8:111-125

Mauss V (1999) Einfluss von Lebensweise, Populationsdynamik und Abwehrverhalten akuleater Hymenopteren auf das Stichrisiko für den Menschen. *Allergologie* 22:42-45

- Mauss V (2003) Diversität, Vorkommen, Sammel- und Abwehrverhalten von allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen in Deutschland. *Allergo J* 12:7-15
- Mosbech H, Müller U (2000) Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 55:1005-1010
- Müller U: Insektenstichallergie. Klinik, Diagnostik und Therapie. Fischer, Stuttgart 1988
- Müller U: Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Fischer, Stuttgart 1990
- Müller U (2005) Kardiovaskuläre Erkrankungen und Insektengiftallergie. *Allergo J* 14:569-574
- Müller U (2008) Hymenopterenengiftanaphylaxie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Hautarzt* 3:206
- Müller U, Helbling A, Berchtold E (1992) Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *L Allergy Clin Immunol* 89:529-535
- Müller U, Mosbech H (1993) Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 48:37-46
- Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors JW (1997) Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 99:153-154
- Pflumm W (1984) Papierwespen im Konflikt zwischen Angriffs- und Saugtendenz. Versuche an einer künstlichen Futterquelle. *Z Tierpsychol* 64:147-162
- Przybilla B (1998) Insektengift-Allergie. *Akt Dermatol* 24:382-387
- Przybilla B (2004): Hyposensibilisierung – Fragen und Antworten. Mittagsseminar 19. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, München 25.-30. 07.2004. *Allergo J* 13:476
- Przybilla B, Jarisch R, Müller U (2005) Ignorierte Gefahr Insektengiftallergie. *Allergo J* 14:27
- Przybilla B, Ring J, Rieger B (1992) Die Indikation zur Hymenopterenengift-Hyposensibilisierung kann nicht anhand eines diagnostische Parameter bewertenden Punkteschema gestellt werden. *Allergologie* 18:114-119
- Przybilla B, Rueff F (2009) Herausforderungen der spezifischen Immuntherapie mit Hymenopterenengiften. *JDDG Supplement* 4:67-68

Przybilla B, Rueff F, Fuchs T, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D (2004) Insektengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 13:186-190

Renz, H (2006) In-vitro-Allergiediagnostik. Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG. *JDDG* 1:72-85

Rueff F, Przybilla B (1996) Schnellhyposensibilisierung bei Insektengiftallergie: Noch aktuell? *Allergo J* 5:195-200

Rueff F, Przybilla B (2008) Insektengifthyposensibilisierung. Nebenwirkungen und Therapieerfolg. *Hautarzt* 3:200-2005

Rueff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D (2000) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 9:458-472

Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B (2001) Patients still reacting to a sting challenge while receiving Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 108:1027-1032

Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB (1994) Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 93:831-835

Settipane GA, Newstead GJ, Boyd GK (1972) Frequency of hymenoptera allergy in atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 50:176

Siridopoulos J, Pastaavrou T, Charissoulis S (1995) The cellular antigen stimulation test (CAST). New perspectives in allergy diagnosis. *Allergy* 50:245

Statistisches Bundesamt: Sterbefälle an Verletzungen durch Bienen, Wespen und Hornissen. ICD 1990-2006: X 23. SFG Servicecenter Fachverlage, Reutlingen 2006

Sturm G (2009) Insektengiftallergie. Notfall- und Immuntherapie. *Allgemeinarzt* 3:16-17

Valentine M (1990) The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *New Engl J Med* 323:1601-1603

de Weck AL, Furukawa K, Dahinden C : A new cellular assay for the diagnosis of allergy. In: Miyamoto T, Okuda M: Progression in allergy and clinical immunology Vol. 2. Hogrefe und Huber, Bern 1992 Wehr A (1996) Insektengiftallergie. *Notfallmedizin* 4:4-8

Wüthrich B, Anliker MD, Bucher C (2003) Entscheidender Nachweis hochgradiger Hymenopterengiftallergie mittels allergenspezifischer Sulfido-Leukotrienfreisetzung aus Basophilen. *Allergo J* 12:53-55

Wüthrich B, Borelli S, Anliker MD, Bucher C (2003) CAST-ELISA in der Verlaufskontrolle der spezifischen Immuntherapie mit Hymenopterengiften: Endauswertung einer prospektiven Studie über drei Jahre. *Allergo J* 12:69-70

Thesen

1. Im Rahmen einer prospektiven Arbeit wurden 124 Patienten im Alter von 7 bis 81 Jahren mit vermuteter Hymenopterengiftallergie mittels Hauttest, CAP-Test und CAST untersucht - eine Allergie wurde mittels dieser Verfahren bei 85 % der Patienten gesichert, die Hyposensibilisierung begannen 60 % der Patienten.
2. Bei 42 Patienten wurde über 3 Jahre eine spezifische Immuntherapie durchgeführt und nachfolgend die initiale Testprozedur mit Hauttest, CAP-Test und CAST wiederholt.
3. Vor Hyposensibilisierung beträgt bei Bienengiftallergikern die Sensitivität 93 % jeweils für Hauttest , CAP-Test und CAST. Die Spezifität ist mit 86 % für den Hauttest am höchsten, gefolgt von 61 % für den CAP sowie 33 % für den CAST. Bei Wespengiftallergikern beträgt vor Hyposensibilisierung die Sensitivität für den Hauttest 96 % , für CAP 92 % und für CAST 96 %. Die Spezifität ist mit 91 % für den Hauttest am höchsten, gefolgt von 35 % für den CAP und 30 % für den CAST.
4. Die aus den Werten für Sensitivität und Spezifität laut statistischer Berechnung ermittelten Effizienzwerte der Testverfahren vor Beginn der Hyposensibilisierung liegen für Bienengiftallergiker bei 86 % für den Hauttest, 65 % für CAP und 40 % für den CAST. Bei Wespengiftallergikern liegen die Effizienzwerte vor Beginn der Hyposensibilisierung bei 95 % für den Hauttest, 82 % für CAP und 84 % für den CAST.
5. Der praktische Wert der Testverfahren vor Beginn der Hyposensibilisierung staffelt sich sowohl für Bienen- als auch für Wespengift in der Reihenfolge Hauttest > CAP > CAST.
6. Für den CAST betragen für Bienengiftallergiker vor Hyposensibilisierung die Sensitivität 93 % sowie die Spezifität 33 %, nach Hyposensibilisierung liegen bei diesem kleinen Patientenkollektiv die Messwerte unterhalb des Cut-Off und die Sensitivität ist somit nicht beurteilbar bei einer Spezifität von 100 %. Für Wespengiftallergiker betragen vor Hyposensibilisierung die Sensitivität 96 % und die Spezifität 30 %, nach Hyposensibilisierung 50 % bzw. 62 %.

7. Mittels CAST können im Rahmen der Abklärung einer Indikation zur Hyposensibilisierung erkrankte Patienten aus einer Population erfasst werden – dies gilt für Bienen- als auch für Wespengiftallergiker. Nach erfolgter Hyposensibilisierung lässt sich für beide Insektengifte diese Fähigkeit des CAST nicht mehr nachweisen.
8. Der CAST ist nicht geeignet, vor einer einzuleitenden Hyposensibilisierung nicht erkrankte Patienten sicher zu erkennen – dies gilt für Bienen- als auch für Wespengiftallergiker. Er kann nach erfolgter Hyposensibilisierung von Bienen-, nicht aber Wespengiftallergikern hinzugezogen werden, um ausreichend behandelte Patienten zu detektieren
9. Ein routinemässiger Einsatz des CAST in der Diagnostik von Hymenopteren giftallergikern wie bei der Verlaufskontrolle nach erfolgter Hyposensibilisierung ist nach vorliegendem Datenmaterial nicht gerechtfertigt.
10. Die Diagnostik von Hymenopteren giftallergien und die Verkaufskontrolle bleibt im Routinefall den etablierten Verfahren Hauttest und CAP-Test vorbehalten. Im Einzelfall sind durch das Hinzuziehen des CAST weiterführende Informationen zu erhalten. Der CAST ist geeignet, in bisher „unklaren Fällen“ mit positiver Anamnese und grenzwertigen Ergebnissen der bisherigen Testverfahren weitere Aufschlüsse zu liefern und die Indikation zur Einleitung einer Hyposensibilisierung für beide Insektengiftarten erleichtern.
11. Die diagnostischen Möglichkeiten von Hauttest und CAP-RAST, im Rahmen der Verlaufskontrolle bei durchgeführter Hyposensibilisierung ausreichend behandelte und zukünftig geschützte Patienten zu erkennen, sind unzureichend. Hier kann zukünftig bei entsprechender Notwendigkeit die gezielte Bestimmung des CAST-Wertes bei Bienengiftallergikern vorgenommen werden.
12. Sowohl für das CAP-Verfahren als auch für den CAST bieten sich aus unserer Sicht Überlegungen zu Veränderungen der Schwellen- bzw. der Cut-Off-Bereiche an. Insbesondere für das CAST-Verfahren sind durch einen veränderten Cut-Off-Bereich sowohl für Bienen- als auch für Wespengift Effizienzsteigerungen möglich.

Anhang

1. CAP-Test vor Hyposensibilisierung/Biene

Für das CAP-System kann eine präzisere ROC-Kurve durch Verwendung weiterer Schwellen generiert werden.

Tab. A-16: Sensitivität und Spezifität des CAP-Systems bei Verwendung weiterer Schwellen:Biene

Testergebnis		Anzahl der Patienten		Sensitivität	Spezifität	Effizienz
negativ	positiv	negativ	positiv			
neg., 0	1, 2, 3, 4, 5, 6	68	56	92.9%	60.9%	64.5%
neg., 0, 1	2, 3, 4, 5, 6	77	47	92.9%	69.1%	71.8%
neg., 0, 1, 2	3, 4, 5, 6	109	15	57.1%	93.6%	89.5%
neg., 0, 1, 2, 3	4, 5, 6	118	6	21.4%	97.3%	88.7%
neg., 0, 1, 2, 3, 4	5, 6	122	2	7.1%	99.1%	88.7%
neg., 0, 1, 2, 3, 4, 5	6	123	1	7.1%	100.0%	89.5%

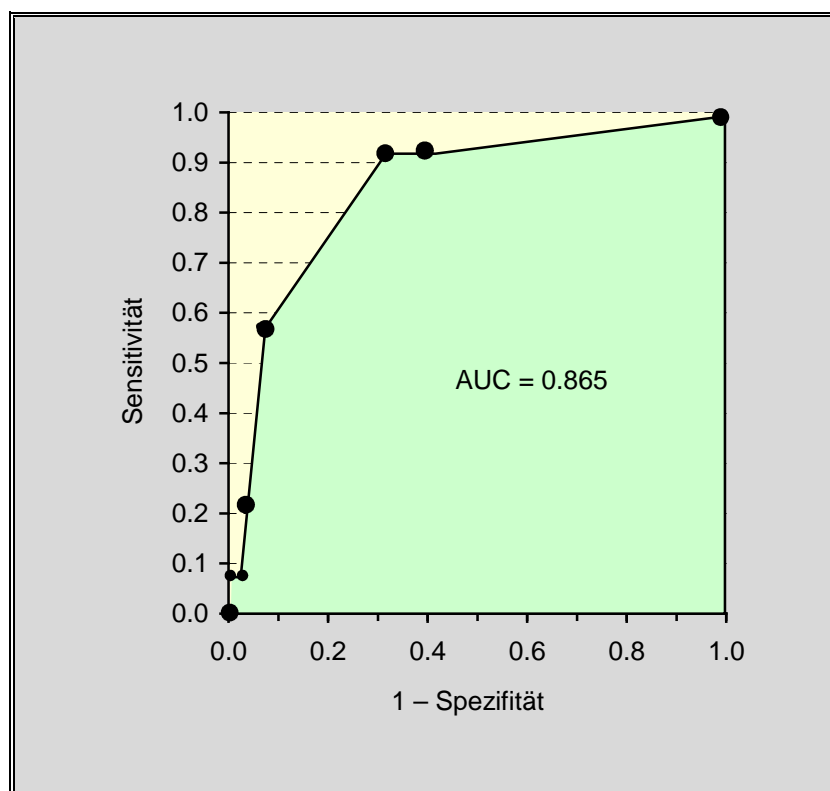


Abb. A-15:ROC-Kurve des CAP-Systems: Biene

Das CAP-System erreicht eine höhere Güte gemessen an dem Entscheidungsdiagramm der Abbildung 13, bleibt jedoch hinter dem Hauttest zurück. Wird im CAP-System für das Bienengift die Entscheidung

- negativ = negativ, CAP 0, CAP 1, CAP 2
- positiv = CAP 3, CAP 4, CAP 5, CAP 6

getroffen, so nimmt die Sensitivität von 92.9% auf 57.1% ab, gleichzeitig steigt die Spezifität von 69.1% auf 93.6% und damit die Effizienz des Verfahrens auf 89.5%.

CAP-Klassen 3, 4, 5 und 6 sind bei der Biene deutliche Indikatoren für eine Allergie. CAP-Klassen 1 und 2 haben eine geringere Treffsicherheit.

2. CAP-Test vor Hyposensibilisierung/Wespe

Für das CAP-System kann eine präzisere ROC-Kurve durch Verwendung weiterer Schwellen generiert werden.

Tab. A-20: Sensitivität und Spezifität des CAP-Systems bei Verwendung weiterer Schwellen:Wespe

Testergebnis		Anzahl der Patienten		Sensitivität	Spezifität	Effizienz
negativ	positiv	negativ	positiv			
neg., 0	1, 2, 3, 4, 5, 6	16	108	92.1%	34.8%	81.5%
neg., 0, 1	2, 3, 4, 5, 6	27	97	86.1%	56.5%	80.6%
neg., 0, 1, 2	3, 4, 5, 6	62	62	56.4%	78.3%	60.5%
neg., 0, 1, 2, 3	4, 5, 6	102	22	19.8%	91.3%	33.1%
neg., 0, 1, 2, 3, 4	5, 6	115	9	6.9%	91.3%	22.6%
neg., 0, 1, 2, 3, 4, 5	6	117	7	5.0%	91.3%	21.0%

Das CAP-System erreicht für die Wespe ebenfalls eine höhere Güte gemessen an dem Entscheidungsdiagramm der Abbildung 17, bleibt jedoch hinter dem Hauttest erheblich zurück. Die Anhebung des Cut-Off-Wertes um 1 CAP-Stufe erhöht die Spezifität ohne wesentlichen Verlust an Sensitivität, die Anhebung um 2 Stufen (analog Biene) verringert die Effizienz erheblich.

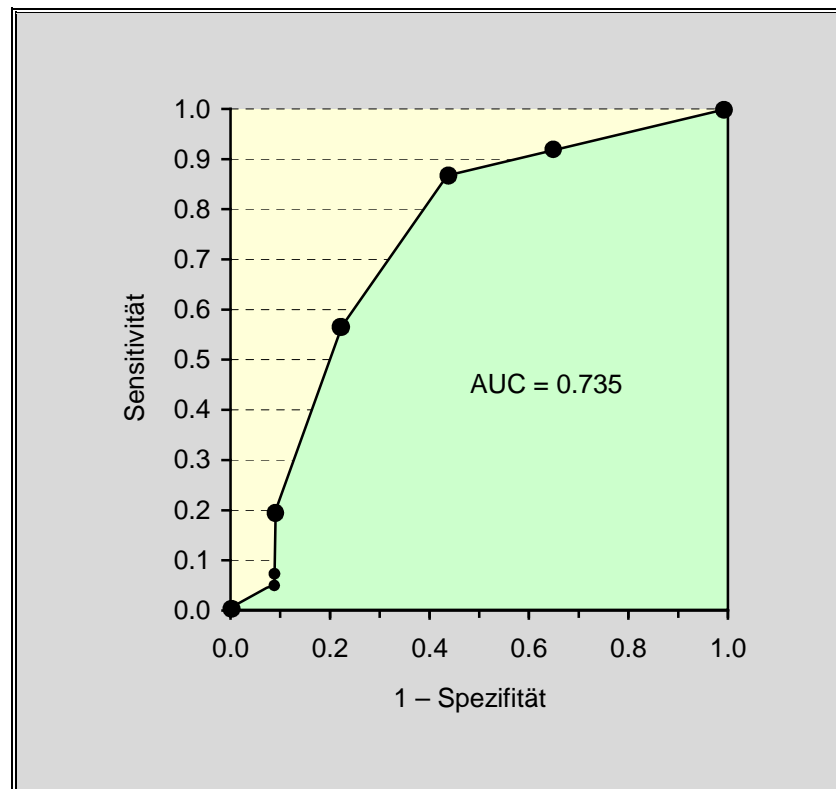


Abb. A-19: ROC-Kurve des CAP-Systems: Wespe

CAP-Klassen 4, 5 und 6 – aber auch schon 3 – sind bei der Wespe deutliche Indikatoren für eine Allergie. CAP-Klassen 1 und 2 haben eine geringere Treffsicherheit.

3. CAP-Test nach Hyposensibilisierung/Biene

Auf Grund des kleinen Patientenkollektives sind keine Daten zur Schwellenwertoptimierung verfügbar.

4. CAP-Test nach Hyposensibilisierung/Wespe

Für das CAP-System kann eine präzisere ROC-Kurve durch Verwendung weiterer Schwellen generiert werden.

Tab. A-25: Sensitivität und Spezifität des CAP-Systems in Relation zum Hauttest als Goldstandard nach Immuntherapie

Testergebnis		Anzahl der Patienten		Sensitivität	Spezifität	Effizienz
negativ	positiv	negativ	positiv			
neg., 0	1, 2, 3, 4, 5, 6	4	36	100.0%	11.8%	25.0%
neg., 0, 1	2, 3, 4, 5, 6	6	34	100.0%	17.6%	30.0%
neg., 0, 1, 2	3, 4, 5, 6	28	12	33.3%	70.6%	65.0%
neg., 0, 1, 2, 3	4, 5, 6	38	2	0.0%	94.1%	80.0%
neg., 0, 1, 2, 3, 4	5, 6	39	1	0.0%	97.1%	82.5%
neg., 0, 1, 2, 3, 4, 5	6	40	–	0.0%	100.0%	85.0%

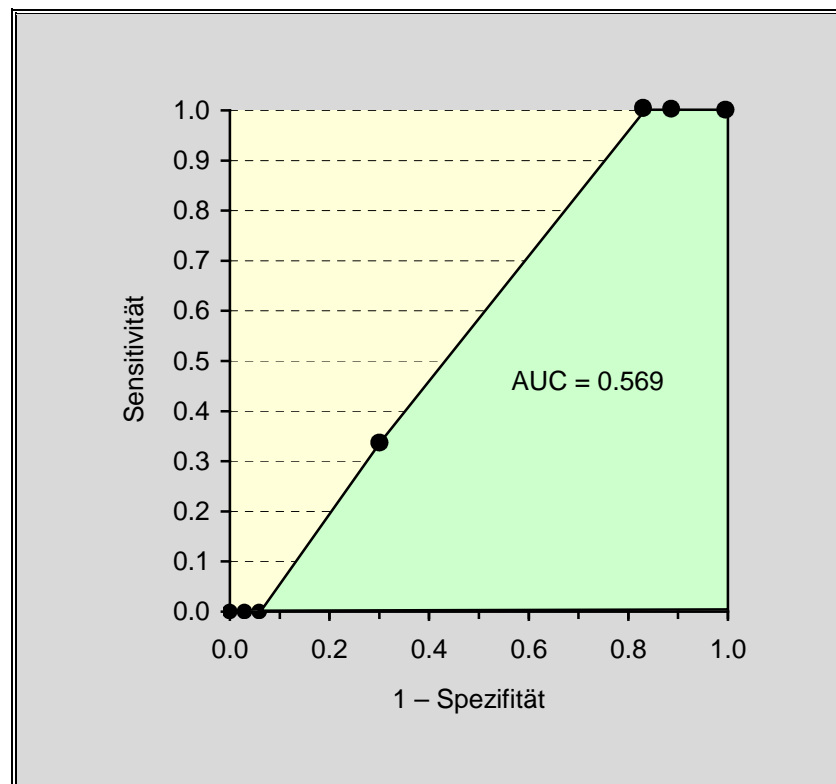


Abb. A-22: ROC-Kurve des CAP-Systems in Relation zum Hauttest als Goldstandard nach Immuntherapie

Bei hoher Schwelle ($CAP \geq 4$) werden keine Nonresponder identifiziert, bei geringer Schwelle ($CAP \leq 1$) alle, aber mit nur geringer Treffsicherheit.

5. CAST vor Hyposensibilisierung/Biene

Ausgewählte alternative Cut-Offs sowie die vollständige ROC-Kurve werden in Tabelle 28 bzw. Abbildung 23 ausgewiesen:

Tab. A-28: Sensitivität und Spezifität des CAST-Systems bei Verwendung alternativer Cut-Offs: Biene

Testergebnis		Anzahl der Patienten		Sensitivität	Spezifität	Effizienz
negativ	positiv	negativ	positiv			
< 600	≥ 600	28	96	100.0%	25.5%	33.9%
< 681	≥ 681	37	87	92.9%	32.7%	39.5%
< 800	≥ 800	45	79	92.9%	40.0%	46.0%
< 900	≥ 900	56	68	92.9%	50.0%	54.8%
< 1000	≥ 1000	69	55	92.9%	61.8%	65.3%
< 1200	≥ 1200	83	41	85.7%	73.6%	75.0%
< 1500	≥ 1500	96	28	78.6%	84.5%	83.9%
< 2000	≥ 2000	112	12	64.3%	97.3%	93.5%

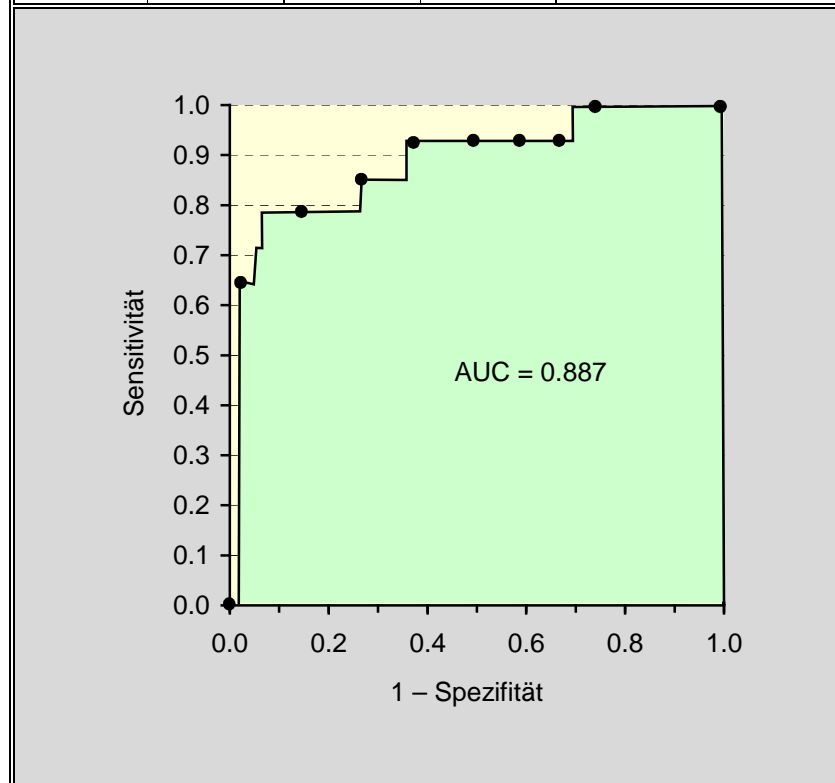


Abb. A-23: ROC-Kurve des CAST-Systems: Biene

Es ist von Interesse festzuhalten, dass das CAST-System bis zu einem Cut-Off von 664 pg/mL die Sensitivität 100.0% aufweist und anschließend auf die Sensitivität 92.9% abnimmt. Dieser Wert bleibt bei steigendem Cut-Off unverändert bis 1064 pg/mL; jetzt sinkt die Sensitivität auf 85.7%. Die nächste Schwelle wird bei 1217 pg/mL (Sensitivität 78.6%), eine weitere bei 1772 pg/mL (Sensitivität 71.4%) erreicht. Die Spezifität nimmt von 30.9% über 32.7% am Cut-Off des Herstellers und 64.5% sowie 73.6% auf 93.6% an den alternativen Cut-Offs zu.

Im vorliegenden Datenmaterial hätte die Anhebung des Cut-Offs von 681 auf 1064 pg/mL bei konstanter Sensitivität eine Steigerung der Spezifität von 32.7% auf 64.5% mit sich gebracht. Die höchste Effizienz wird bei einem Cut-Off von 1760 pg/mL erreicht.

6. CAST vor Hyposensibilisierung/Wespe

Ausgewählte alternative Cut-Offs sowie die vollständige ROC-Kurve werden in Tabelle 30 bzw. Abbildung 24 ausgewiesen:

Tab. A-30: Sensitivität und Spezifität des CAST-Systems bei Verwendung alternativer Cut-Offs: Wespe

Testergebnis		Anzahl der Patienten		Sensitivität	Spezifität	Effizienz
negativ	positiv	negativ	positiv			
< 800	≥ 800	8	116	98.0%	26.1%	84.7%
< 864	≥ 864	11	113	96.0%	30.4%	83.9%
< 1000	≥ 1000	15	109	93.1%	34.8%	82.3%
< 1500	≥ 1500	26	98	89.1%	65.2%	84.7%
< 2000	≥ 2000	37	87	79.2%	69.6%	77.4%
< 3000	≥ 3000	64	60	57.4%	91.3%	63.7%
< 3050	≥ 3050	69	55	53.5%	95.7%	61.3%

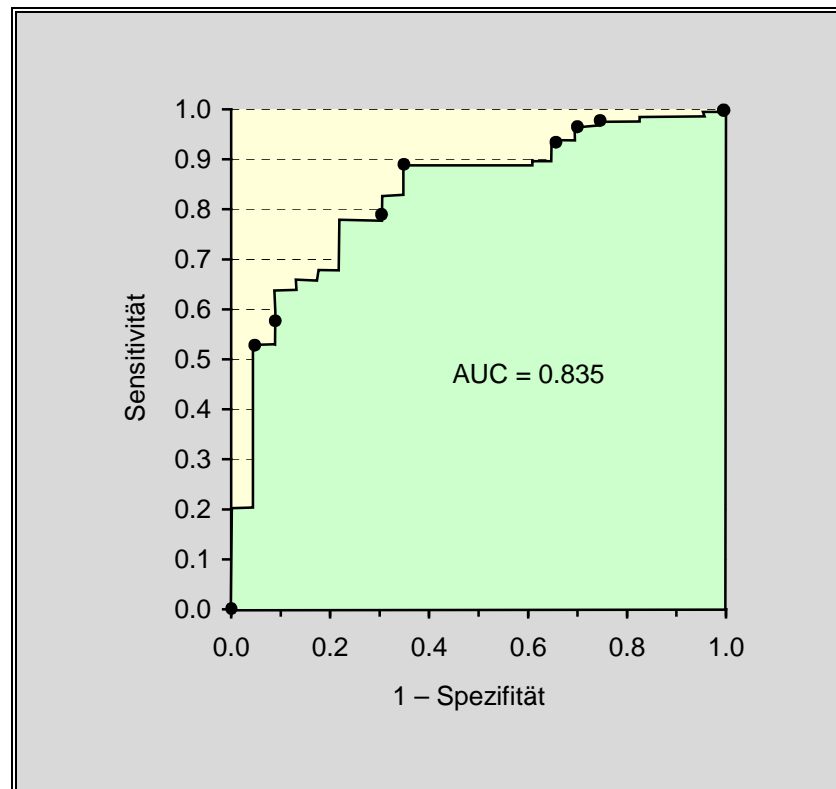


Abb. A-24: ROC-Kurve des CAST-Systems: Wespe

Ein Cut-Off von 1500 pg/mL verringert die Sensitivität nicht wesentlich, erhöht aber die Spezifität merklich. Zunehmende Cut-Offs erhöhen naturgemäß die Spezifität, sehr relevant allerdings erst im Bereich 3000 pg/mL. Speziell 3050 pg/mL erhöht die Spezifität auf 95.7%: oberhalb dieser Grenze wurde in vorliegendem Patientengut nur ein unter 55 Fällen nicht als Wespengiftallergiker eingestuft. Es handelt sich um Pat.-Nr. 103 (29 Jahre, männlich) mit

- Schweregrad der Reaktion : 0
- Hauttests : beide negativ
- CAP Biene / Wespe : 2 / 1
- CAST Biene / Wespe : 1646 / 5075 pg/mL;

es wurde keine Insektengiftallergie angenommen und folglich keine Therapie eingeleitet.

7. CAST nach Hyposensibilisierung/Biene

Auf Grund des kleinen Patientenkollektives sind keine Daten zur Cut-Off-Optimierung verfügbar.

8. CAST nach Hyposensibilisierung/Wespe

Gegenüber dem ROC-Diagramm in Abbildung 21 (AUC = 0.559) liefert die komplette ROC-Kurve keine Steigerung der Güte des Tests (Abbildung 25, AUC = 0.556):

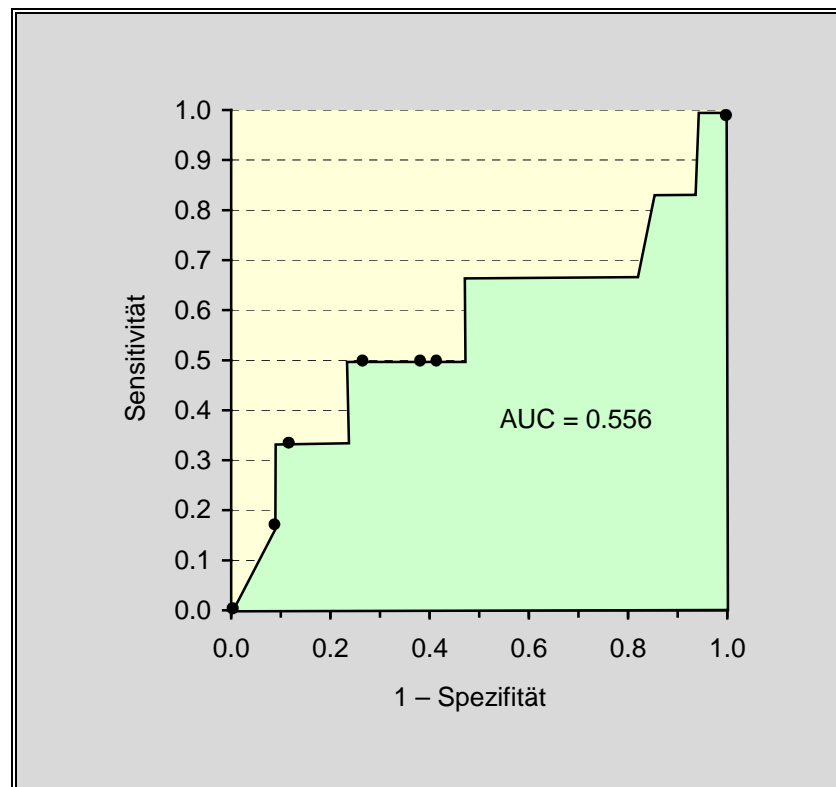


Abb. A-25: ROC-Kurve des CAST-Systems in Relation zum Hauttest als Goldstandard nach Immuntherapie mit Wespengift

Es fällt auf, dass 3 positive Hauttests mit sehr geringen CAST-Werten (14, 45, 519 pg/mL) korrespondieren, was eine relevante Erhöhung der Sensitivität durch Verringerung des Cut-Offs praktisch ausschließt.

Die Wahl eines höheren Cut-Offs von bis ca. 1680 pg/mL verringert die Sensitivität gegenüber dem empfohlenen Wert nicht, erhöht aber die Spezifität von 61.8% auf 76.5% sowie die Effizienz von 60.0% auf 72.5%.

Lebenslauf

Lucas Snigula

geboren am 21.03.1969 in Erfurt

verheiratet, 1 Sohn

schulischer Werdegang

- 1975 – 1985 Grundschule „August Bebel“ Wittenberg
- 1985 – 1987 Erweiterte Oberschule „Lucas Cranach“ Wittenberg

Armeedienst

- 1987 – 1989 Grundwehrdienst Karow

Studium der Humanmedizin

- 1989 – 1991 Universität Leipzig
- 1991 – 1995 Medizinische Akademie Erfurt, später verwaltungstechnisch Aussen-
stelle der Friedrich-Schiller-Universität Jena
- 09/1995 Hochschulabschluss
- 10/1995 – 03/1997 Arzt im Praktikum Hautklinik Diakoniekrankenhaus Halle (Saale)
- 04/1997 Approbation

Facharztausbildung Dermatologie und Venerologie

- 04/1997 Hautklinik Diakoniekrankenhaus Halle (Saale)
- 05/1997 – 10/1999 Hautklinik und Immunologisches Zentrum Dessau
- 01/2000 Facharztprüfung

Facharztausbildung Allgemeinmedizin

- 2000 – 2001 Paul-Gerhardt-Stift Wittenberg
- 2001 – 2002 Praxis Dr. Wagner Wittenberg
- 11/2002 Facharztprüfung

seit 2003 niedergelassener Facharzt für Dermatologie/Venerologie und Allgemeinmedizin in Wittenberg

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

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

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Marsch für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und seine akzentuierten, humorvollen und immer hilfreichen Hinweise.

Herrn Prof. Dr. Göring danke ich für seine umfassende fachliche, moralische und sehr menschliche Betreuung und Begleitung. Er war und ist mir ein Vorbild und hat mich nicht nur als Mediziner, sondern auch als Mensch geprägt.

Für seine pointierten Anmerkungen und die Verwendung der erhobenen Daten bin ich Herrn Prof. Dr. Zouboulis zu Dank verpflichtet.

Ich danke Herrn Schöneberg sowie Herrn Dr. Schnitker für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen.

Ohne die tatkräftige Mithilfe meiner Familie - insbesondere die liebevolle Geduld meiner Frau und die emotionale Unterstützung meiner Mutter – wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Der grösste Ansporn war mir jedoch mein Sohn, auch wenn ihm dies (noch) nicht bewusst sein dürfte.