

# **Langzeitverlauf von Kindern und Jugendlichen mit Hymenopterenallergie nach Spezifischer Immuntherapie**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:  
Claudia Fiedler  
geboren am 23.01.1987 in Erfurt

angefertigt an:  
Medizinischer Fakultät der Universität Leipzig  
in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Betreuer:  
Prof. Dr. med. Wieland Kiess

Ko-Betreuer:  
Dr. med. Freerk Prenzel

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:  
24.04.2018

## Inhaltsverzeichnis

1. Einführung in die Thematik	4
1.1 Epidemiologie und Pathogenese der Hymenopteren Giftallergie	4
1.2 Klinisches Bild	4
1.2.1 Lokale Reaktionen	4
1.2.2 Systemische Reaktionen	5
1.3 Risikofaktoren	5
1.4 Diagnostik	6
1.4.1 Anamnese	6
1.4.2 Hauttests	6
1.4.3 In-vitro Tests	7
1.4.4 Bewertung der Ergebnisse	8
1.5 Therapie	8
1.5.1 Langfristige/präventive Maßnahmen	8
1.5.2 Akuttherapie	9
1.5.3 Kausale Therapie	9
1.5.3.1 Immunologische Mechanismen	10
1.5.3.2 Durchführung der Spezifischen Immuntherapie	10
1.5.3.3 Nebenwirkungen	10
1.5.3.4 Therapiedauer	11
1.5.3.5 Wirksamkeit	11
1.5.3.6 Langzeiteffekt der Spezifischen Immuntherapie	11
1.5.3.7 Ambulante Weiterversorgung nach Spezifischer Immuntherapie	12
1.6 Problemstellung und Ziele der Studie	12
2. Publikation	14
3. Zusammenfassung	21
4. Literaturverzeichnis	25
5. Anlagen	29
5.1 Abkürzungsverzeichnis	29

5.2	Zusatzmaterial	30
5.2.1	Flussdiagramm zur Auswahl der Patientenkohorte	30
5.2.2	Fragebogen	31
5.2.3	Abbildungen	35
5.3	Darstellung des eigenen Anteils	36
5.4	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	37
5.5	Lebenslauf	38
5.6	Danksagung	40

## **1. Einführung in die Thematik**

### **1.1 Epidemiologie und Pathogenese der Hymenopterenallergie**

Die Insektengiftallergie ist eine Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Hypersensitivität vom Soforttyp, bei der IgE-Antikörper mit Komponenten des Hymenopterengiftes interagieren [1]. Eine Sensibilisierung gegenüber Insektengift ist innerhalb der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet. Die zur Gattung der Hautflügler (Hymenopteren) gehörende Honigbiene (*Apis mellifera*) sowie bestimmte Arten der Faltenwespen (*Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*) sind die relevanten Insektenarten und als häufigste Auslöser von allergischen Stichreaktionen in Mitteleuropa zu nennen [1]. 2,4-26,4 % der Bevölkerung reagieren auf Hymenopterenstiche mit gesteigerter lokaler Symptomatik und 1,2-3,5 % sogar mit systemischen Symptomen [1]. Unter Kindern und Jugendlichen beträgt der Anteil an potentiell lebensbedrohlichen Reaktionen infolge von Insektenstichen zwischen 0,4-0,8 % [2].

Die Anaphylaxie ist die schwerste Manifestation einer IgE-assoziierten Hypersensitivität und wird definiert als schwere, potentiell lebensbedrohliche generalisierte oder systemische Überempfindlichkeitsreaktion [3]. Da anaphylaktische Episoden häufig nicht diagnostiziert bzw. erfasst werden, kann man die genaue Inzidenz der Anaphylaxie schwer erheben [4]. Die Häufigkeitsrate einer schweren systemischen Anaphylaxie liegt in Deutschland bei schätzungsweise 2-3 pro 100 000 Einwohnern [5]. Diverse Studien haben jedoch gezeigt, dass die Inzidenz weltweit in allen Altersgruppen und Populationen zunimmt, wobei Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren besonders betroffen sind [4].

Insektengift ist mit 48,2 % unter Erwachsenen der häufigste Auslöser einer Anaphylaxie, im Kindes- und Jugendalter nach Nahrungsmitteln mit 20,2 % immerhin noch der Zweithäufigste [6]. Das statistische Bundesamt erfasst jährlich ca. 20 Todesfälle in Folge von Anaphylaxien nach Hymenopterenstichen, wobei die tatsächliche Zahl aufgrund von Verkennen der Anaphylaxie weit darüber liegen dürfte [1]. Obwohl die Mehrzahl der letalen Fälle bei Erwachsenen zu verzeichnen ist, treten sie auch im Kindesalter auf und stehen dann zumeist im Zusammenhang mit einer Atemwegsobstruktion durch Bronchospasmus [7,8]. Darüber hinaus persistiert das Risiko für erneute anaphylaktische Stichreaktionen auch im Kindesalter über einen langen Zeitraum [7].

### **1.2 Klinisches Bild**

#### **1.2.1 Lokale Reaktionen**

Ausschließlich örtliche Reaktionen auf einen Insektenstich machen sich durch eine umschriebene Rötung und Schwellung um die Einstichstelle bemerkbar, die jedoch einen Durchmesser von 10 cm nicht überschreiten und in der Regel innerhalb von 24 Stunden abklingen. Bei einer gesteigerten örtlichen Reaktion (large local reaction) kommt es zu einer zumeist schmerzhaften, im Durchmesser mehr als 10 cm großen erythematösen Schwellung, die länger als 24 Stunden persistieren kann [1,9].

### 1.2.2 Systemische Reaktionen

Gehen die Reaktionen über Symptome im Stichbereich hinaus bzw. stehen in keinem örtlichen Zusammenhang mit der Einstichstelle spricht man von System- oder Allgemeinreaktionen. Systemische Allergiereaktionen reichen von milderer Hautsymptomen mit beispielsweise generalisierter Urtikaria, Pruritus oder Angioödem, über moderate Reaktionen mit respiratorischer, kardiovaskulärer oder gastrointestinaler Beteiligung bis hin zu einem lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock mit Kreislaufstillstand und Organversagen [1]. Die Klassifizierung der anaphylaktischen Reaktionen in 4 Schweregrade nach Ring und Messmer hat sich in der Praxis bewährt [10]. Die Einstufung erfolgt dabei nach dem schwersten aufgetretenen Symptom.

Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen in Anlehnung an Ring und Messmer

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf-System
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Nausea Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg $\geq 20$ Schläge/min) Hypotonie (Abfall $\geq 20$ mmHg)
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation Zyanose	Larynxödem Bronchospasmus	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

### 1.3 Risikofaktoren

Man muss hierbei unterscheiden zwischen Faktoren, die das Risiko erhöhen gehäuft Stiche zu erleiden und jenen, die die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegendere Stichreaktionen steigern.

Tabelle 2: Risikofaktoren [1]

Risiko häufiger Exposition
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imker, Familienangehörige und Nachbarschaft von Imkern</li> <li>- Berufe wie Obst- oder Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Gärtner, Landwirt, Bauarbeiter</li> <li>- Intensive Ausübung von Aktivitäten im Freien (Garten, Sport)</li> </ul>
Erhöhtes Risiko schwerer Anaphylaxie
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwere Stichenaphylaxie in Anamnese</li> <li>- Alter (etwa ab 40. Lebensjahr)</li> <li>- Kardiovaskuläre Erkrankung</li> <li>- Asthma</li> <li>- Bestimmte Pharmaka wie <math>\beta</math>-Blocker, Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, evtl. nichtsteroidale Antirheumatika</li> <li>- Körperliche oder psychische Belastungssituationen</li> <li>- Basale Serumtryptasekonzentration von <math>&gt; 11,4 \mu\text{g/l}</math> (dann nicht selten Mastozytose)</li> <li>- Mastozytose</li> <li>- Sensibilisierung gegenüber Bienengift</li> </ul>

## 1.4 Diagnostik

Das Ziel der Diagnostik ist der Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegenüber Insektengift mittels Anamnese, Hauttests und in-vitro Diagnostik [11].

### 1.4.1 Anamnese

Insgesamt liegt eine hohe Sensibilisierungsrate innerhalb der Bevölkerung vor und erfordert bei ausschließlich örtlicher Stichreaktion keine weiterführende Diagnostik. Es muss also zunächst die Entscheidung getroffen werden, ob eine ausführliche Allergiediagnostik indiziert ist. Aus diesem Grund gilt es die Stichreaktion anhand der klinischen Präsentation zu klassifizieren und den Schweregrad der Reaktion nach Ring und Messmer einzustufen [1]. Insgesamt sollte die Anamnese dazu genutzt werden möglichst detaillierte Informationen zum Sticheignis (Symptome, auslösendes Insekt, Anzahl der Stiche, Intervall zwischen Stich und Reaktion) als auch das individuelle Risikoprofil des Patienten zu bestimmen (Erfassung des Expositionsrisikos, Vorerkrankungen, assoziierte Allergien).

### 1.4.2 Hauttests

Hauttests sollten frühestens 2 Wochen nach einem stattgehabten Stich erfolgen um falsch-negative Ergebnisse infolge der Refraktärphase zu vermeiden [11]. Sollten die Hauttests nach Stich mit eindeutiger klinischer Symptomatik negativ ausfallen, kann eine Wiederholung der Tests nach 1-2 Monaten erwogen werden [11]. Die Hauttests dienen der Bestimmung der individuellen Reaktionsschwelle für Hautreaktionen und werden mit

Hymenopteregiftverdünnungen sowie einer Positiv- und Negativkontrolle durchgeführt und nach 15-20 Minuten abgelesen [1].

Beim Pricktest appliziert man subkutan ansteigende Giftkonzentrationen von 1 µg/ml, 10 µg/ml und 100 µg/ml. Ein positives Ergebnis liegt vor, wenn sich an der Injektionsstelle eine Rötung und eine Quaddel von ≥ 3 mm ausgebildet haben [12].

Der Intrakutantest wird als alleiniger Test oder zur Kontrolle eines negativen Prick-Tests angewendet. Die Allergenpräparate werden wiederum mit aufsteigender Konzentration von 0,001 g/ml bis 1,0 g/ml intrakutan verabreicht. Der Intrakutantest gilt ab einer Quaddelgröße von ≥ 5mm als positiv und gewährleistet im Vergleich zum Pricktest eine höhere Sensitivität [11,12].

#### 1.4.3 In-vitro Tests

Der Radioallergosorbent-Test (RAST) ist eine Labormethode um allergenspezifische IgE-Antikörper im Serum nachzuweisen. Je nach Antikörperkonzentration werden 6 unterschiedliche Capacity (CAP)-Klassen unterschieden, wobei eine IgE-Konzentration ab ≥ 0,35 kU/l als positiver Testbefund zu werten ist [1].

Tabelle 3: Semiquantitative Bestimmung der zirkulierenden IgE-Antikörper im Serum

Allergenspezifische IgE-Konzentration im Serum	CAP-Klasse
< 0,35 kU/l	0
0,35- 0,7 kU/l	1
0,7- 3,5 kU/l	2
3,5- 17,5 kU/l	3
17,5- 50 kU/l	4
50- 100 kU/l	5
> 100 kU/l	6

Bei spezifischen Antikörpern, sowohl gegen Bienen- als auch Wespengift, kann es sich um tatsächliche Doppelsensibilisierungen oder Kreuzreaktivitäten handeln [11]. Letztere werden durch Bindung der IgE-Antikörper an homologe Proteinallergene oder kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten (CCD) hervorgerufen. Der sogenannte RAST-Inhibitionstest ist hilfreich um zwischen Doppelsensibilität und Kreuzreaktionen zu unterscheiden [1,11].

Kann keine aufgrund der Anamnese zu erwartende Sensibilisierung nachgewiesen werden besteht die Möglichkeit spezifische IgE-Antikörper gegen rekombinante Einzelallergene des Wespen- (*Ves v 5*) oder Bienengifts (*Api m 1*) zu bestimmen. Der Vorteil dieser Methode besteht in der höheren Spezifität, da somit auch Patienten diagnostiziert werden können, deren auslösendes Allergen in in-vitro Tests mit kommerziellen Giften unterrepräsentiert ist.

Außerdem dienen die CCD-freien rekombinanten Allergene um Kreuzreaktivität von tatsächlicher spezifischer Sensibilisierung zu differenzieren [13]. Weitere Zusatzuntersuchungen sind zelluläre in-vitro Verfahren wie der Basophilenaktivierungstest oder Leukotrienfreisetzungstest.

Die Bestimmung der basalen Mastzelltryptase im Serum hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung in der Diagnostik gewonnen. Es konnte gezeigt werden, dass eine erhöhter Serumtryptasewert von  $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$  häufig mit einer systemischen Mastozytose assoziiert ist und mit einem erhöhten Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen einhergeht [1,11,13].

#### 1.4.4 Bewertung der Ergebnisse

In-vitro- und Hauttests sind gut geeignet um eine Sensibilisierung gegenüber Insektengift bei einer eindeutigen Vorgeschichte mit entsprechender Klinik zu bestätigen, weisen aber einen eingeschränkten prognostischen Wert für den klinischen Verlauf auf [13,14,15,16]. Der Nachweis von allergenspezifischen IgE-Antikörpern lässt keine Rückschlüsse auf den Schweregrad früherer oder künftiger Allergiereaktionen zu. Des Weiteren sind in allen Testmethoden falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse möglich [1,17].

### 1.5 Therapie

#### 1.5.1 Langfristige/präventive Maßnahmen

Um die Wahrscheinlichkeit für künftige Hymenopterenstiche zu minimieren sollten Patienten detaillierte Informationen zur Stichtkarenz erhalten und spezielle Verhaltensregeln einhalten. Dazu zählt unter anderem:

- Das Tragen von leuchtend farbiger oder blumig gemusterter Kleidung, sowie stark riechende Materialien sind zu vermeiden
- Auf Barfußlaufen oder das Tragen von offenem Schuhwerk sollte verzichtet werden
- Bei Aufenthalt im Freien die Haut durch lange, nicht lose sitzende Kleidung weitgehend bedeckt halten
- Gartenarbeiten mit Handschuhen und Kopfschutz durchführen
- Wespenfallen oder Repellentien können von Nutzen sein
- Auf versteckte Insekten, z.B. in Schuhen oder Bett achten
- Besondere Vorsicht bei Verzehr von Speisen oder Getränken im Freien, beim Obst- oder Blumenpflücken, in der Nähe von Abfallkörben
- Bei Annäherung von Insekten Ruhe bewahren und schnelle oder schlagende Abwehrbewegungen vermeiden [1,2].

Darüber hinaus sollten sensibilisierte Patienten mit einem Notfallset sowie einem Allergiepass ausgestattet sein und diese jederzeit bei sich tragen. Entsprechend den aktuellen European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)- Guidelines wird ein Notfallset bestehend aus einem schnell wirksamen Histamin-H1-Rezeptor- blockierendem Antihistaminikum, einem Glucocorticoid zur oralen Einnahme sowie einem Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären



Injektion empfohlen [18]. Patienten mit Asthma oder Bronchialobstruktion bei früherer Anaphylaxie benötigen zusätzlich ein rasch wirksames  $\beta$ 2-Sympathomimetikum zur Inhalation [1]. Es ist notwendig die korrekte Anwendung der Medikamente des Notfallsets durch einen Arzt oder eine/n geschulte/n Krankenschwester/pfleger zu demonstrieren, mit dem Patienten zu trainieren und regelmäßig aufzufrischen [18].

Die entscheidende präventive Maßnahme ist eine optimale Vorbereitung auf einen eventuellen Notfall, indem die Patienten ausführliche Instruktionen zum Erkennen von Symptomen als auch dem raschen und korrekten Management der Situation vermittelt bekommen. Derzeit befasst sich die Arbeitsgruppe Anaphylaxie Training und Edukation (AGATE) mit der Entwicklung eines umfassenden Schulungsprogrammes für Patienten mit Anaphylaxierisiko, was die Handlungskompetenz erhöhen und Ängste abbauen soll [1].

### 1.5.2 Akuttherapie

Insektenstichreaktionen behandelt man je nach Schweregrad. Rein örtliche Symptome werden mit stark wirksamen topischen Glucocorticoiden als Salbe, Creme oder Gel und kühlenden Umschlägen versorgt. Zusätzlich kann ein H1-Rezeptor-blockierendes Antihistaminikum verabreicht werden [1]. Anaphylaktische Reaktionen werden entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien behandelt (siehe Abbildung 1, S. 35) [19].

Das entscheidende Medikament ist hierbei Adrenalin, welches bei schwerer Anaphylaxie die Therapie erster Wahl darstellt [2,20]. Die Dosisempfehlung für Adrenalin beträgt 0,01 mg/kg Körpergewicht [21]. Derzeit sind Autoinjektoren mit zweierlei Dosierungen verfügbar. 150  $\mu$ g für 15-30 kg Körpergewicht sowie 300  $\mu$ g für mehr als 30 kg Körpergewicht [22]. Obwohl gezeigt wurde, dass das Auftreten letaler Anaphylaxien mit einer verzögerten oder nicht erfolgten Verabreichung von Adrenalin in Zusammenhang stehen, wird Adrenalin nach wie vor in allen Altersgruppen nicht ausreichend eingesetzt [21,23–25].

### 1.5.3 Kausale Therapie

Die einzige kausale Therapie stellt derzeit die Spezifische Immuntherapie (SIT) mit Hymenopterengift dar. Die SIT ist ein immunmodulatorisches Verfahren zur schrittweisen Desensibilisierung des Patienten durch wiederholte Zufuhr des Allergieauslösers in steigender Dosierung bis eine Toleranz gegenüber dem Allergen eintritt und eine überschießende Immunreaktion ausbleibt. Eine Indikation für eine SIT besteht bei Patienten mit einer Bienen- oder Wespenstichanaphylaxie entsprechend Grad 2 nach Ring und Messmer oder Grad 1 mit zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren oder bei Einschränkung der Lebensqualität aufgrund der Allergie, sowie einer zusätzlich nachgewiesenen Sensibilisierung via Haut- oder in-vitro Tests gegenüber dem reaktionsauslösendem Insekt [1,18]. Insbesondere bei Kindern mit ausschließlich auf die Haut beschränkter systemischer Reaktion (Schweregrad 1) auf einen Insektenstich besteht keine Notwendigkeit zur Desensibilisierung, da die Wahrscheinlichkeit einer Zunahme der Symptome bei erneutem Stich äußerst gering ist [1].

Als Kontraindikationen gelten schwere kardiovaskuläre oder maligne neoplastische Vorerkrankungen sowie Immunerkrankungen, wobei auch bei vorliegender Kontraindikation im begründeten Einzelfall die SIT indiziert sein kann [26].

### 1.5.3.1 Immunologische Mechanismen

Die SIT greift in die grundlegenden Abläufe allergischer Krankheitsbilder ein und vermittelt durch zahlreiche immunmodulatorische Veränderungen anhaltende Toleranz gegenüber dem Allergen. Die SIT verursacht eine Verschiebung der dominanten humoralen Immunantwort zugunsten einer stärkeren zellulären Immunantwort. Dadurch sinkt die Menge an IgE-Antikörpern, die Produktion an IgG-Antikörpern, insbesondere der Subgruppen IgG1 und IgG4, steigt, was die Allergen-Antikörper-vermittelte Immunantwort blockiert. Die Freisetzung von Botenstoffen wie Interleukin-10 (IL-10) oder Transforming Growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) wirkt lokal antiinflammatorisch. Zusätzlich werden Effektorzellen wie Mastzellen oder basophile Granulozyten in ihrer Funktion gehemmt [26,27].

Trotz vieler neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sind die genauen Abläufe während der SIT noch nicht abschließend erklärt.

### 1.5.3.2 Durchführung der Spezifischen Immuntherapie

Die SIT wird von Ärzten mit der Zusatzweiterbildung Allergologie oder mit ausreichenden Therapieerfahrungen sowie Kenntnissen in der Notfallbehandlung unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen und nach umfassender Aufklärung des Patienten durchgeführt [26]. Nach sorgfältiger Auswahl des Giftes wird das entsprechende Allergenpräparat in aufsteigender Dosierung bis zu einer Standarderhaltungsdosis von 100  $\mu$ g subkutan appliziert und somit dem Immunsystem des Patienten präsentiert.

Zum Vorgehen in der einleitenden Steigerungsphase gibt es verschiedene Therapieprotokolle mit unterschiedlich langem Zeitintervall bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis. Man unterscheidet eine Schnellhyposensibilisierung, welche in der Regel stationär durchgeführt wird und die Erhaltungsdosis nach Stunden (Ultra-rush) oder 1-2 Tagen (Rush) erreicht von der konventionellen, zumeist ambulant durchgeführten Hyposensibilisierung mit Erreichen der Erhaltungsdosis nach Wochen bis Monaten oder 6 Wochen (Cluster) [28]. Methode der ersten Wahl stellt die Schnellhyposensibilisierung dar und ist unbedingt bei Patienten mit schweren systemischen Allergiereaktionen anzuwenden [1].

Die anschließende Erhaltungsphase dient zur Fortführung der Therapie über 3- 5 Jahre, indem die Abstände der Injektionen schrittweise ausgedehnt werden. Die während der Erhaltungsphase zumeist verwendeten Depotpräparate werden im ersten Behandlungsjahr alle 4 Wochen, danach alle 4-6 Wochen verabreicht [1].

### 1.5.3.3 Nebenwirkungen

Bei sachgemäßer Durchführung ist die SIT eine sichere und gut verträgliche Therapie. Örtliche Reaktionen mit Rötung, Schwellung oder Juckreiz treten vor allem während der Steigerungsphase vermehrt auf und können durch lokale Maßnahmen oder systemische Antihistaminika gut behandelt werden [26]. Systemische Reaktionen entwickeln sich meist innerhalb der ersten 30 Minuten nach Injektion des Allergens, sodass Patienten deshalb für mindestens diesen Zeitraum unter ärztlicher Beobachtung stehen sollten [26]. Auch systemische Nebenwirkungen treten häufiger in der Steigerungsphase auf und hier wiederum vermehrt bei den Protokollen der Schnellhyposensibilisierung [1,28]. Faktoren die die

Wahrscheinlichkeit systemischer Nebenwirkungen erhöhen sind eine Behandlung mit Bienengift, erhöhte Serumtryptasewerte sowie Mastozytose. Wiederholte schwere Reaktionen auf die Injektionen treten zwar selten auf, können dann aber unter Umständen zu einem Therapieabbruch zwingen, da man davon ausgehen muss, dass diese Patienten auch nicht vor einer erneuten anaphylaktischen Stichreaktion geschützt sind [1].

#### 1.5.3.4 Therapiedauer

Ein dauerhafter Schutz ist nur bei kontinuierlich fortgeführter Therapie zu erwarten. Eine pragmatische Beendigung der Therapie kann jedoch in Betracht gezogen werden, wenn die Erhaltungstherapie über 3-5 Jahre erfolgte und die Injektionen ohne anaphylaktische Nebenwirkungen toleriert oder ein Feldstich des ursächlichen Insekts vertragen wurde [1].

Eine lebenslange Therapie wird empfohlen für Patienten mit hohem Risiko für schwere Anaphylaxie, wie beispielsweise bei beinahe fataler Insektenstichreaktion in der Anamnese oder Vorliegen von Mastozytose und/oder erhöhtem Serumtryptasewert [28].

#### 1.5.3.5 Wirksamkeit

Die SIT mit Hymenoptergiften ist eine hocheffektive Behandlung, deren Erfolgsquote bei einer Durchführung mit der Standarderhaltungsdosis derzeit zwischen 75-85 % bei Bienengiftallergikern und 90-95 % bei Wespengiftallergikern liegt [26]. Ein Therapieversagen tritt in ca. 6 % der Fälle auf und ist assoziiert mit SIT gegen Bienengift, erhöhter Serumtryptase, Mastozytose sowie systemischer Reaktion während der Laufzeit der Behandlung [28,29].

Der Erfolg der Therapie kann nicht durch Laborwerte bestätigt oder kontrolliert werden. Die einzige Möglichkeit zur Überprüfung der Wirksamkeit ist ein Stichprovokationstest, der in der Regel 6 bis 18 Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis durchgeführt wird. Im Falle einer erneuten systemischen Reaktion trotz SIT führt eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 200 µg fast immer zum Erfolg [1].

#### 1.5.3.6 Langzeiteffekt der Spezifischen Immuntherapie

Zum bisherigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Untersuchungen zum Langzeiteffekt nach SIT bei pädiatrischen Patienten. In vorangegangenen Studien zu diesem Thema werden Schutzraten zwischen 83,4-95 % nach Wiederholungstichen in einem Nachbeobachtungszeitraum zwischen 5,6 und 18 Jahren nach SIT berichtet [30,31,32].

Das Rezidivrisiko für erneute anaphylaktische Reaktionen nach abgeschlossener SIT variiert zwischen 5-15 % und wird von verschiedenen Risikofaktoren beeinflusst [14,33]. Angegebene Risikofaktoren für Rezidivreaktionen nach SIT sind:

- Bienengiftallergie
- Hoher Schweregrad der initialen Allergiereaktion
- Systemische Reaktionen auf Injektionen oder Feldstiche während der Therapie
- Bei Therapieende weiterhin Nachweis hoher Sensibilisierung in Haut- oder in-vitro Tests
- Erhöhte Allergenexposition durch vermehrte Anzahl an Stichen
- Erhöhter Serumtryptasewert
- Mastozytose [18,34].

Kinder und Jugendliche haben verschiedenen Publikationen zufolge auch nach SIT-Abschluss eine insgesamt bessere Prognose als Erwachsene, was mit der im Vergleich scheinbar länger andauernden Immuntoleranz in Zusammenhang stehen dürfte [7,18]. Jedoch wurde bereits von Golden et al. im Jahre 2000 beschrieben, dass es bei bis zu 15 % der Patienten 5-10 Jahre nach SIT zu einem Toleranzverlust kommt und jene die Schutzwirkung wieder verlieren [17,33].

#### 1.5.3.7 Ambulante Weiterversorgung nach Spezifischer Immuntherapie

Trotz hoher Erfolgsquoten der SIT bleibt ein Restrisiko für eine Rezidivreaktion lebenslang bestehen. Eine nicht unwesentliche Zahl der Patienten wird auch nach Therapieabschluss erneut vom allergieauslösenden Insekt gestochen. Die Rate an Wiederholungsstichen in bisherigen Untersuchungen beläuft sich auf 39-62 % [30,31,32]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit betroffene Patienten mit detaillierten Informationen zur Stichkarenz zu versorgen.

Bekannt ist außerdem, dass Patienten mit Anaphylaxierisiko selten adäquat auf einen eventuellen Notfall hinsichtlich Ausrüstung und Wissensstand vorbereitet sind [20,23,35,36]. Die EAACI empfiehlt auch für Patienten mit erfolgreich abgeschlossener SIT die Verschreibung sowie regelmäßige Aktualisierung von Notfallsets. Um jedoch eine kompetente Anwendung der Medikamente sowie permanente Fähigkeiten zum optimalen Anaphylaxiemanagement zu gewährleisten, sind spezielle Schulungen als auch wiederholte Trainingseinheiten zwingend erforderlich [20,23,35,36].

## 1.6 Problemstellung und Ziele der Studie

Während der Ablauf und die Wirksamkeit der Spezifischen Immuntherapie mittlerweile recht gut erforscht sind, gibt es bislang wenige Erkenntnisse über den Langzeitverlauf der Hymenoptereingiftallergie nach Therapieabschluss bei pädiatrischen Patienten und sollte aus diesem Grund Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit sein.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

- Wie viele Patienten erleiden im Beobachtungszeitraum nach SIT einen Stich durch das allergieauslösende Insekt?
- Bei welcher Anzahl der Patienten mit erneutem Sticheignis kommt es trotz SIT zu systemischen Stichreaktionen?
- Bietet die Spezifische Immuntherapie einen langfristigen Schutz vor einer Anaphylaxie auf Insektengift auch Jahre nach Abschluss der Therapie?
- Sind die Patienten auch nach mehreren Jahren der Symptombefreiheit noch mit einem Notfallset ausgestattet und mit den Richtlinien der Anaphylaxiebehandlung sowie der korrekten Handhabung des Notfallsets vertraut?
- Wie viele Patienten befinden sich auch nach abgeschlossener Therapie in regelmäßiger allergologischer Betreuung?

Ziel dieser Arbeit ist es also das Langzeitoutcome von pädiatrischen Patienten mit Hymenoptereingiftallergie nach SIT, sowie die Einhaltung von Anaphylaxieleitlinien im Hinblick auf Notfallsets und Wissensstand der Patienten zu untersuchen.

## 2. Publikation

Titel: Long-term follow-up of children after venom immunotherapy- low adherence to anaphylaxis guidelines

Autoren: Fiedler C, Miehe U, Treudler R, Kiess W, Prenzel F

Einreichung: 15.07.2016, in revidierter Form 20.12.2016

Annahme: 30.01.2017

Veröffentlichung: 06.04.2017

International Archives of Allergy and Immunology

Ausgabe 172

Seiten 167-172

# Long-Term Follow-Up of Children after Venom Immunotherapy: Low Adherence to Anaphylaxis Guidelines

Claudia Fiedler<sup>a, c</sup> Ulrich Mieke<sup>a, c</sup> Regina Treudler<sup>b, c</sup> Wieland Kiess<sup>a, c</sup>  
Freerk Prenzel<sup>a, c</sup>

<sup>a</sup>Division of Pediatric Pneumology and Allergy, University Hospital for Children and Adolescents, and

<sup>b</sup>Department of Dermatology, Venerology, and Allergy, and <sup>c</sup>Leipzig Interdisciplinary Center for Allergy (LICA), University Hospital, Leipzig, Germany

## Keywords

Adrenaline auto-injector · Anaphylaxis · Children and adolescents · Education programs · Emergency kits · Hymenoptera venom allergy · Long-term protection · Re-sting reactions · Venom immunotherapy

## Abstract

**Background:** Data on the long-term outcome of children after specific venom immunotherapy (VIT) are limited. Therefore, we assessed sting recurrence and anaphylaxis relapse rates as well as adherence to anaphylaxis guidelines with regard to the availability of emergency equipment and education status. **Methods:** For this long-term survey, data of 311 children with a history of anaphylactic reactions to hymenoptera stings were collected by chart review. We included patients who were treated with a 3-year VIT between 1993 and 2009 and had completed a questionnaire. **Results:** Forty of the 311 patients were included. Mean VIT duration was 3.1 years. Of the 40 patients included, 29 children (72.5%) received VIT with vespid venom, 9 with bee venom, and 2 patients with both venoms. During a mean follow-up period of 13 years, 20/40 patients (50%) suffered re-stings. Six of the 20 (30%) patients developed again anaphylactic symptoms (grade 1  $n = 5$ , grade 3  $n = 1$ ); 2 were allergic to vespid and 4

to bee venom. Of the entire cohort, only 5/40 (12.5%) had appropriate emergency kits according to the guidelines of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Among the patients who had emergency kits available, one third (5/15) felt uncertain about the correct application of the medication. Less than two thirds of our population (25/40) affirmed that they have been educated in emergency management. The vast majority (95%; 38/40) of our patients did not have allergy follow-ups after VIT completion. **Conclusions:** Anaphylactic relapses are not uncommon, and there are considerable deficits in the emergency management of patients. Hence, comprehensive standardized anaphylaxis education programs as well as regular follow-ups of the allergy status are crucial.

© 2017 S. Karger AG, Basel

## Introduction

IgE-mediated hymenoptera venom allergy may present with cutaneous, respiratory, cardiovascular, or gastrointestinal symptoms and may lead to life-threatening

C.F., U.M., and F.P. contributed equally to the study.

anaphylaxis. In children, anaphylactic reactions to hymenoptera stings are estimated to occur in 0.4–0.8% [1, 2]. Hymenoptera venom allergy accounts for 20.2% of anaphylactic reactions, which is the second leading cause of anaphylaxis in childhood and adolescence after food allergy [3, 4]. Golden et al. [2, 5] showed that up to one third of children with at least moderate systemic reactions do not outgrow their hypersensitivity and require causal treatment. Specific venom immunotherapy (VIT) is effective and indicated in children with a history of moderate-to-severe allergic reactions [2, 6].

Compared to adults, the clinical benefit of VIT is reported to be higher in children with a recurrence rate of 5–10% [2, 5, 6]. Anaphylaxis guidelines, therefore, recommend that emergency kits should be prescribed even after discontinuing VIT [6, 7]. However, it has been shown that the availability of emergency kits together with knowledge and skills on their correct use are frequently insufficient [8].

To date, there have been few studies investigating the long-term outcome of hymenoptera venom allergy in childhood after VIT completion. Yet, in previous publications, the availability of emergency medication and the training state about the management of anaphylaxis has not been recorded.

This study aimed to examine sting recurrence and relapse rate as well as the equipment with emergency kits and education status of pediatric patients after discontinuing VIT.

## Patients and Methods

### Patient Population

By retrospective chart review, we identified all patients who presented with IgE-mediated allergic reactions to hymenoptera stings between 1990 and 2005 in the University Hospital for Children and Adolescents (University of Leipzig, Germany) ( $n = 311$ ). Details are given in a flowchart (online suppl. Fig. 1; for all online suppl. material, see [www.karger.com/doi/10.1159/000458707](http://www.karger.com/doi/10.1159/000458707)). Inclusion criteria were completion of VIT of at least 3 years and anaphylactic reaction grade 1 with asthma as concomitant risk factor or higher-grade reaction based on the classification of anaphylactic reactions published by Ring and Messmer [9].

### Follow-Up

VIT was stopped between 1993 and 2009. Efforts were made to contact the patient or a parent by using the last-known telephone number. The remaining patients were tried to locate by consulting registration offices. A modified German anaphylaxis registry questionnaire [3] was sent to their current address as primary research tool, and patients were requested to complete the form. The questionnaire contained questions about re-stings since discontinuation of VIT, culprit insect, frequency, setting, and symptoms of

re-stings. We inquired about the availability and content of emergency kits, knowledge about correct handling of the medication, participation in anaphylaxis training programs, and regular follow-up appointments (online suppl. Fig. 2).

### Venom-Specific IgE Antibodies

Venom-specific IgE antibody levels were measured before and after VIT (Immuno-CAP; ThermoFisher Scientific/Phadia, Freiburg, Germany). Quantitative levels were assessed in a working range of 0.1–100 kU/L; levels  $>0.35$  kU/L were rated positive.

### Specific VIT

VIT was performed at the University Hospital for Children and Adolescents (Leipzig, Germany) with Venomil® (Bencard, Germany) pure wasp venom (*Vespula* spp.), honeybee venom (*Apis mellifera*), or both types of venom. VIT was started as inpatient treatment over 1 week using a rush protocol until reaching a maintenance dose of 100 µg. Maintenance doses were administered at 4- to 6-week intervals over 3–6 years in an outpatient setting.

### Statistical Methods

A paired *t* test for means was used to compare specific IgE levels before and after treatment and a Welch test for the severity of the initial reaction of honeybee- versus vespid venom-allergic patients. A *p* value  $<0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### Patients

A total of 82/311 patients fulfilled our inclusion criteria. We were able to contact 76/82 patients (92.7%), of whom 40/76 (52.6%) completed and returned the questionnaire. Demographic and clinical data are presented in Table 1.

### In vitro Tests

IgE antibody levels before and after VIT were available for 27/40 (67.5%) patients. The mean specific IgE value was 26.51 kU/L prior to VIT and decreased to 5.20 kU/L after VIT ( $p < 0.0001$ ). In patients allergic to vespid venom, the mean specific IgE declined from 25.95 to 5.34 kU/L ( $p = 0.0001$ ) and in patients allergic to honeybees from 34.16 to 4.98 kU/L ( $p = 0.03$ ).

### Severity of Initial Reactions

The severity of initial anaphylactic reactions in our population varied from grade 1 to 4 based on the Ring and Messmer [9] classification, with a slight preponderance for grade 3 (16/40, 40%). There were no remarkable differences in the severity between males and females or between different age groups. The grade of severity differed between patients allergic to bee or vespid venom with 8/9



**Table 1.** Demographic data and characteristics of the 40 study patients receiving venom immunotherapy (VIT)

	Total	VIT		
		vespid venom	bee venom	both venoms
Patients, <i>n</i>	40 (100%)	29 (72.5%)	9 (22.5%)	2 (5%)
Mean age at VIT initiation, years	9.33 (4–16)	9.55 (4–16)	8.88 (5–13)	8 (5–11)
Sex, m/f	20/20	16/13	3/6	1/1
Concomitant diseases	10/40	7/29	2/9	1/3
Asthma	2	1	1	–
Atopic eczema	7	5	1	1
Epilepsy	1	1	–	–
Mean duration of VIT, years	3.1 (3–6)	3.1 (3–4)	3.3 (3–6)	3
Mean follow-up after VIT completion, years	13 (5–21)	13 (7–18)	12.2 (5–21)	16.5 (14–19)
Severity of the initial reaction, <i>n</i> of patients				
Grade I	13	11	1	1
Grade II	10	8	2	–
Grade III	16	10	5	1
Grade IV	1	–	1	–

Severity of reactions is graded based on the classification of Ring and Messmer [9]. Ranges are given in parentheses.

(88.9%) honeybee-allergic subjects compared to 19/29 (65.5%,  $p = 0.03$ ) vespid venom-allergic subjects showing respiratory or cardiovascular symptoms.

#### Follow-Up

Twenty of the 40 patients (50%) of our study cohort had been re-stung by the insect they were allergic to since VIT completion. Re-stings were caused by wasps in 14/20 (70%) and by honeybees in 6/20 patients (30%). The mean time interval between VIT and the most recent sting was 7.2 years (range 1–21 years). The majority of the re-stung patients (14/20, 70%) did not show any allergic reactions. Six of the 20 patients (30%) developed repetitive anaphylactic symptoms: 2 were allergic to vespid and 4 to bee venom (Table 2). One patient took emergency medication immediately after the sting and remained asymptomatic. In 3/20 re-stung patients, exercise was identified as augmenting factor.

Among those with repetitive anaphylactic reactions, a majority (5/6) showed mild symptoms limited to the skin (grade 1). Only 1 patient developed a severe anaphylactic reaction with involvement of the respiratory and cardiovascular system. This individual was the only patient in our cohort with more than 1 field sting and received an increased allergen dose by 10 re-stings after discontinuing VIT. No patient developed more severe symptoms than the initial reaction.

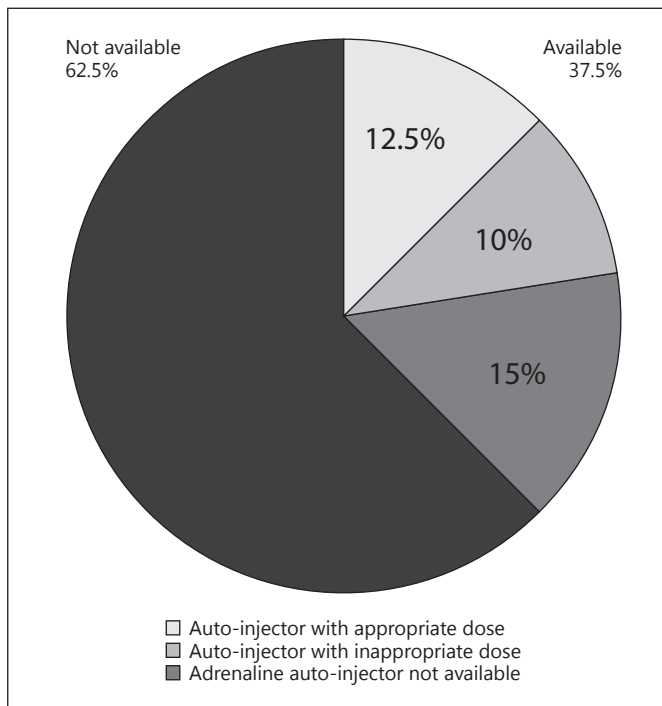
**Table 2.** Re-stings and anaphylaxis recurrence rate in the 40 study patients

	Total	Vespid venom	Bee venom
Re-stung	20 (50)	14 (35)	6 (15)
Systemic reactions	6 (30)	2 (14.3)	4 (66.7)
Severity of relapse reactions			
Grade I	5	2	3
Grade II	–	–	–
Grade III	1	–	1
Grade IV	–	–	–
Severity of initial reactions			
Grade I	2	1	1
Grade II	–	–	–
Grade III	4	1	3
Grade IV	–	–	–

Numbers of patients (%) are shown. Severity of sting reactions (relapse and corresponding initial reaction) of patients with repeated anaphylaxis is based on the classification of Ring and Messmer [9].

#### Emergency Kits and Handling

Of the 40 patients, 15 (37.5%) were still carrying emergency kits but in only 5/15 (33.3%) cases all components recommended by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology were included [6]. Nine of the 15 cases (66.6%) were holders of an adrenaline auto-injector,



**Fig. 1.** Availability of emergency kits in our cohort ( $n = 40$ ). Among those with emergency kits ( $n = 15/40$ ), percentages of patients carrying adrenaline auto-injectors with appropriate dose ( $n = 5/40$ ), with inappropriate dose ( $n = 4/40$ ), or without any adrenaline auto-injector ( $n = 6/40$ ) are depicted.

but only 5/9 had the appropriate dose (Fig. 1). Regarding the handling of the emergency kit, one third (5/15) felt uncertain about the correct administration of the medication. Less than two thirds (25/40) reported to not have been trained on how to act in case of a new sting reaction and how to apply the emergency drugs. The vast majority of our cohort (38/40, 95%) had not seen an allergist since VIT completion.

Of the patients with repetitive anaphylaxis, only 2/6 still had emergency kits and only 1 carried an auto-injector with an appropriate dose. No patient had applied emergency drugs in the situation of repeated anaphylaxis.

## Discussion

This retrospective study combines the detection of the sting and anaphylaxis recurrence rate with an evaluation of the current allergy care of our patient population. We registered a sting recurrence rate of 50% with a total of 20 re-stings in a mean time of 7.2 years after VIT comple-

tion. These findings are consistent with the results of earlier investigators who reported sting recurrence rates between 39 and 62% [2, 10, 11]. This rate of sting recurrence underlines the need for VIT and provision of detailed instructions about sting avoidance.

In the long-term follow-up after VIT, 95% of the re-stung patients have shown a protection from moderate-to-severe reactions, and 70% have experienced a complete protection from the recurrence of any repeated anaphylactic symptoms. These protection rates are lower than those reported in previous studies in pediatric populations. Golden et al. [2] reported a protection rate of 95% in children with initial moderate-to-severe reactions, but they did not mention the proportion of bee-allergic patients.

More recently conducted surveys presented protection rates of 84.4 and 94.1% in patients allergic to bee and vespid venom, respectively, in a Swiss pediatric population and of 83.4% overall in a Turkish cohort [10, 12].

Our results may be attributable to the small cohort size. Another important factor is the long mean follow-up time of 13 years in our study. Golden et al. [13] reported that up to 15% of patients lost tolerance against hymenoptera venom after VIT over time, which may result in higher relapse rates in longer follow-up intervals after VIT completion. The mean observation periods of the recent studies by Stritzke and Eng [10] and Ertoy Karagol et al. [12] were significantly shorter than in our analysis (7.7 and 5.6 years). Besides, the mean age and proportion of patients allergic to bee venom was lower in the Turkish population. As the recurrence of anaphylaxis increases with the age of children, this may have a minor influence on the protection rate.

The relapse rate in our evaluation was mainly caused by anaphylaxis to bee venom, whose specific immunotherapy is generally less safe and effective than VIT against wasp venom [7, 14–16]. Treatment failure has been shown to be associated with bee venom allergy [17]. Reasons may be the substantially higher amount of venom applied by a bee sting and the fact that main bee venom allergens may be absent or underrepresented in therapeutic VIT preparations [14, 18, 19]. The generally poorer response to bee immunotherapy led to recommendations to continue VIT for at least 5 years and to use elevated doses of bee venom [6, 7, 17]. From the small number of bee venom patients in this study, conclusions on the efficacy of bee VIT cannot be drawn.

Moreover, the response rate of the questionnaires may bias the results in our investigation. Severe events may be reported preferentially. Similar participation rates, how-

ever, were also recorded in previous long-term surveys [2, 13].

Another important factor affecting the recurrence rate is the grade of the initial reaction as severe anaphylaxis constitutes a risk factor for the recurrence of serious reactions [2, 7, 20]. In our cohort, 88.9% of the patients allergic to bee venom and 67.5% in total had initially moderate-to-severe reactions.

As in our study, the venom-specific IgE antibody level usually decreases during treatment. In our study, even all patients with anaphylactic reactions after re-sting had a significant reduction in specific IgE. However, previous trials failed to show a predictive value of specific IgE antibody levels for the subsequent clinical course [11, 16]. Recently, osteopontin has been suggested as a surrogate marker for successful VIT albeit further evaluation is required [21].

In accordance with earlier studies, there were considerable deficits regarding the equipment and education within our cohort even though individual training was part of our primary clinical management [8, 22–25]. Initially, all patients had been prescribed a complete emergency kit including self-injectable adrenaline as first-line treatment. Our data show that the auto-injectors have not been replaced over the years in the majority of patients, which is associated with the low rate of follow-ups at allergists. Besides, a previous investigation demonstrated that the main reason for not having an auto-injector was the feeling that it was no longer necessary [8]. Consequently, the risk of relapse is relevant, especially in patients with honeybee allergy, and should be addressed during regular follow-ups. Carrying adrenaline auto-injectors seems indicated even after completion of VIT [1, 6].

The appropriate use of an emergency kit is often hampered by educational deficits or psychological barriers

[22–24]. One third of our included patients felt unsure about the correct drug administration. None of our patients with re-sting reactions used the emergency kit. Earlier studies verified that despite training programs only a minority of patients were competent in the practical use of the auto-injector. An improvement is associated with regular allergist follow-ups [8, 23].

Most patients in our study have been treated before the widespread introduction of structured anaphylaxis education programs, which is why future surveys might show a different picture.

The major weakness of this study is the small cohort size, which reduces the significance of the results overall and limits the possibility for further subgroup analyses. Especially the results in the bee venom group may be biased by the small number. Owing to the retrospective survey, we had to rely on the memory and statements of the patients. This may have resulted in misjudgments of the severity of reactions. None of our patients received a sting challenge test.

The strength of this study is the combined evaluation of sting recurrence and relapse rate and the detailed allergy care situation of patients with a long mean follow-up. The presentation of the individual severity grades gives a detailed overview of the anaphylactic reactions.

In conclusion, re-stings occurred frequently in our study group. Children seem to benefit from VIT in the long-term as the minority of our cohort suffered anaphylactic reactions on re-stings. In those with repeated anaphylactic symptoms, the reactions were considerably milder than before VIT. Emergency kits are required beyond the completion of therapy, but in reality they are available only in a small number of patients. Alarming deficits are revealed in patients' competence to use emergency medication. These aspects seem to be related to a very low rate of regular follow-ups with allergists.

## References

- 1 Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM, Bernstein D, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D: Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852–854.
- 2 Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM: Outcomes of allergy to insect stings in children with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668–674.
- 3 Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, Kowalski ML, Jutel M, Poziomkowska-Gesicka I, Papadopoulos NG, Beyer K, Mustakov T, Christoff G, Biló MB, Muraro A, Hourihane JOB, Grabenhenrich LB: First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397–1404.
- 4 Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepfalusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M: Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568–574.
- 5 Golden DB: Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:289–293.
- 6 Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U: Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459–1470.
- 7 Golden DB: Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:337–341.

- 8 Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoy IH, Demirsoy MS, Turktas I: A real-life study on acquired skills from using an adrenaline auto-injector. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:301–306.
- 9 Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;309:466–469.
- 10 Stritzke AI, Eng PA: Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy* 2013;43:950–955.
- 11 Lerch E, Müller UR: Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606–612.
- 12 Ertoy Karagol HI, Bakirtas A, Yilmaz O, Topal E, Arga M, Demirsoy MS, Turktas I: Long-term follow-up of re-sting reactions in children with moderate to severe venom hypersensitivity. *Eur J Pediatr* 2015;174:891–896.
- 13 Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385–390.
- 14 Müller UR: Insect venoms. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:141–156.
- 15 Brown TC, Tankersley MS: The sting of the honeybee: an allergic perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:463–470.
- 16 Incorvaia C, Frati F, Dell’Albani I, Robino A, Cattaneo, E, Mauro M, David M, Qualizza R, Pastorello E: Safety of hymenoptera venom immunotherapy: a systematic review. *Exp Opin Pharmacother* 2011;12:2527–2532.
- 17 Rüeff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, Aberer W, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Campi P, Darsow U, Haerberli G, Hawranek T, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Schmid-Grendelmeier P, Severino M, Sturm GJ, Treudler R, Wüthrich B: Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One* 2013;8:e63233.
- 18 Köhler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E, Jakob T: Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1383–1389.
- 19 Hoffman DR, Jacobson RS: Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984;52:276–278.
- 20 Mullins RJ: Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033–1040.
- 21 Yavuz ST, Soyer OU, Sekerel BE, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Sahiner UM, Sackesen C, Tuncer A: Increased osteopontin levels in children undergoing venom immunotherapy may serve as a marker of clinical efficacy. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165:206–213.
- 22 Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, Hyer W, Vance G, Townshend C, Alfaham M, Arkwright PD, Rao R, Kapoor S, Summerfield A, Warner JO, Roberts G: The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012;42:284–292.
- 23 Goldberg A, Confino-Cohen R: Insect sting-inflicted systemic reactions: attitudes of patients with insect venom allergy regarding after-sting behavior and proper administration of epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1184–1189.
- 24 Gallagher M, Worth A, Cunningham-Burley S, Sheikh A: Epinephrine auto-injector use in adolescents at risk of anaphylaxis: a qualitative study in Scotland, UK. *Clin Exp Allergy* 2011;41:869–877.
- 25 Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Sackesen C, Sekerel BE, Tuncer A: Clinical features of children with venom allergy and risk factors for severe systemic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:313–321.

### **3. Zusammenfassung der Arbeit**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

#### Langzeitverlauf von Kindern und Jugendlichen mit Hymenoptereingiftallergie nach Spezifischer Immuntherapie

eingereicht von:

Claudia Fiedler

angefertigt an:

der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig  
in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

betreut von:

Prof. Dr. med. Wieland Kiess

Dr. med. Freerk Prenzel

Eingereicht im:

September 2017

Die Hymenoptereingiftallergie ist eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeit, welche innerhalb der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet ist und im Rahmen einer Anaphylaxie lebensbedrohlich werden kann. Geht die Stichreaktion über Symptome im Bereich der Einstichstelle hinaus spricht man von systemischen oder anaphylaktischen Reaktionen. Diese werden, basierend auf der Klassifikation nach Ring und Messmer, in 4 Schweregrade eingeteilt. Anaphylaktische Reaktionen reichen vom milderen Hautsymptomen über Reaktionen mit respiratorischer, kardiovaskulärer oder gastrointestinaler Beteiligung bis hin zu anaphylaktischem Schock mit Kreislaufstillstand. Insektengift ist im Kindesalter mit 20,2 % der zweithäufigste Auslöser einer Anaphylaxie.

Die Diagnostik erfolgt über den Nachweis einer IgE-assoziierten Sensibilisierung gegen Hymenoptereingift mittels Anamnese, Hauttests (Prick- und Intrakutantest) sowie in-vitro Verfahren (Radioallergosorbent-Test).

Bei mittel- bis schwergradigen allergischen Stichreaktionen ist die Spezifische Immuntherapie (SIT) indiziert, welche als einzige kausale Therapie zur Verfügung steht. Die SIT ist ein Verfahren welches durch schrittweise Desensibilisierung eine Allergentoleranz induziert. Die Wirksamkeit der SIT wird derzeit mit 75-85 % bei Bienengift- und 90-95 % bei Wespengiftallergikern angegeben und ist dementsprechend eine hocheffektive Behandlung. Auch wenn Kinder und Jugendliche von einer länger andauernden Immuntoleranz nach SIT zu profitieren scheinen als Erwachsene, bleibt das Risiko für erneute anaphylaktische Stichreaktionen auch im Kindesalter über einen langen Zeitraum bestehen. Alle Patienten mit

Anaphylaxierisiko benötigen auch nach erfolgter SIT ein Notfallset, Informationen über Stichtakenz sowie Notfallmanagement.

Die Datenlage über den Langzeitverlauf der Hymenoptereingiftallergie nach SIT bei pädiatrischen Patienten ist aktuell noch unzureichend. Die vorliegende Studie verbindet zum ersten Mal die Zahl an Wiederholungstichen als auch die Rezidivrate anaphylaktischer Reaktionen nach SIT mit der Untersuchung der ambulanten Patientenversorgung. Das Ziel der Arbeit ist die kombinierte Evaluation dieser beiden Schwerpunkte.

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde eine Kohorte von 40 pädiatrischen Patienten untersucht, die im Zeitraum zwischen 1990-2005 eine anaphylaktische Reaktion auf einen Insektenstich erlitten und anschließend in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Leipzig eine SIT begannen und über mindestens 3 Jahre ambulant fortführten. Die Patienten wurden kontaktiert und erhielten einen Fragebogen über den weiteren Verlauf der Allergie seit Abschluss der SIT. Dieser beinhaltete Fragen bezüglich Wiederholungstichen, ursächlichem Insekt sowie Symptomen. Des Weiteren holten wir Informationen zu Vorhandensein und Zusammensetzung von Notfallsets, Wissen über die korrekte Anwendung der Medikamente und Teilnahme an regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen ein. Die spezifischen IgE-Werte der Patienten wurden vor und nach der Therapie bestimmt und von 27 Patienten zur Auswertung herangezogen.

Die Nachbeobachtungszeit dieser Untersuchung beträgt durchschnittlich 13 Jahre und liegt zwischen 5-21 Jahren. Die Dauer der SIT beträgt in dieser Patientenkohorte im Median 3,1 Jahre. Von den 40 Patienten erhielten 29 Personen eine SIT gegen Wespengift, 9 gegen Bienengift und 2 gegen beide Gifte. Das mittlere Alter der Patienten zu Therapiebeginn beläuft sich auf 9,33 Jahre.

Der Wert der spezifischen IgE-Antikörper reduzierte sich von durchschnittlich 26,5 kU/l vor SIT um mehr als das Vierfache auf 5,2 kU/l nach Therapie. Es konnte keine Korrelation zwischen der Höhe des spezifischen IgE-Wertes und dem Schweregrad der Reaktionen auf Wiederholungstiche festgestellt werden. Diese Tatsache ist vereinbar mit den Ergebnissen früherer Studien, dass immunologische Parameter keinen prognostischen Wert für die klinische Wirksamkeit zeigen.

20 der 40 befragten Patienten (50 %) wurden nach Abschluss der SIT noch einmal durch das allergieauslösende Insekt gestochen. Die Rate an Wiederholungstichen liegt damit im Bereich derer bisheriger Untersuchungen und verdeutlicht die Notwendigkeit Patienten mit detaillierten Informationen zur Stichvermeidung zu versorgen. 14 der 20 Patienten zeigten keine allergische Reaktion. 6 Patienten (30 %) reagierten erneut anaphylaktisch, wobei 5 der 6 Personen ausschließlich milde Symptome gemäß eines Anaphylaxie-Grades 1 nach Ring und Messmer entwickelten. Nur 1 Person (5 %) erlitt eine systemische Reaktion entsprechend einem Anaphylaxie-Grad 3 mit Beteiligung des Respirationstraktes und kardiovaskulären Systems. 4 der 6 Personen mit anaphylaktischen Reaktionen auf einen Feldstich sind allergisch auf Bienengift.

Unsere im Vergleich zur bestehenden Literatur deutlich erhöhte Zahl an Rezidiven anaphylaktischer Reaktionen auf Wiederholungsstiche liegt vermutlich in der Verzerrung durch die sehr kleine Patientenkohorte, aber auch in der ausgesprochen langen Nachbeobachtungszeit begründet. Bereits Golden et al. berichteten, dass eine nicht unerhebliche Zahl von Patienten nach SIT die erworbene Toleranz im zeitlichen Verlauf wieder verlieren, wodurch davon ausgegangen werden muss, dass längere Nachbeobachtungszeiten mit höheren Rezidivraten einhergehen. Die Relevanz dieser Hypothese müsste jedoch in deutlich größerer Kohorte weitergehend untersucht werden.

Außerdem ist der Anteil der Bienengiftallergiker zu berücksichtigen. Der überwiegende Teil der Rezidive in dieser Betrachtung wird durch anaphylaktische Stichreaktionen nach Bienengift-SIT ausgemacht, welche im Vergleich zur SIT gegen Wespengift weniger effektiv und mit einer höheren Rate an Therapieversagen assoziiert ist.

Dennoch sehen wir in den Ergebnissen dieser Studie einen Langzeiteffekt der SIT, da die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Feldstichen vor erneuten allergischen Reaktionen geschützt war und kein Patient schwerwiegendere Symptome als vor der Therapie entwickelte.

Der zweite Schwerpunkt der Arbeit beschäftigt sich mit der allergologischen Versorgung der Patienten im Langzeitverlauf nach Therapieabschluss. Lediglich 15 Patienten (37,5 %) verfügen seit der SIT über ein Notfallset, obwohl die Ausstattung mit Notfallsets laut Leitlinien der EAACI auch über das Ende der SIT hinaus dringend angeraten wird. Initial wurde allen Patienten ein vollständiges Set inklusive Adrenalin als Medikament der ersten Wahl verschrieben. Unter denjenigen Patienten mit einem Notfallset, besaßen lediglich 9 Patienten einen Adrenalin-Autoinjektor, wovon wiederum nur 5 Personen mit einem Autoinjektor in adäquater Dosierung ausgerüstet waren. Diese Daten verdeutlichen, dass die Autoinjektoren über einen langen Zeitraum nicht kontrolliert oder in Ihrer Dosierung angepasst wurden.

Ein Drittel der Personen mit Notfallset (33,3 %) gaben an, in der richtigen Handhabung des Sets unsicher zu sein. Keiner der Patienten mit erneuten anaphylaktischen Stichreaktionen wendete Medikamente des Notfallsets an. Übereinstimmend mit früheren Studien zeigte diese Untersuchung, dass Adrenalin immer noch zu selten eingesetzt wird und die Minderheit der Patienten in der Lage ist, Notfallmedikamente, speziell Adrenalin-Autoinjektoren, korrekt zu applizieren.

Obwohl eine individuelle Ausbildung zum primären klinischen Management an der Universitätskinderklinik gehörte, bestätigten lediglich 62,5 % der befragten Personen, in der Vergangenheit eine Anaphylaxieschulung erhalten zu haben. Auch die Tatsache, dass sich nur 2 Patienten (5 %) seit Ende der SIT in regelmäßiger allergologischer Betreuung befinden, ist alarmierend. Die Permanenz von Fähigkeiten zum Anaphylaxiemanagement kann nur mit spezieller Schulung und wiederholten Trainingseinheiten, am ehesten im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen beim Allergologen, gewährleistet werden.

Diese Follow-ups sollten genutzt werden um Instruktionen zur Stichtkarenz sowie Wissen über ein optimales Notfallmanagement aufzufrischen als auch die korrekte Handhabung der

Notfallmedikamente zu trainieren. Gleichzeitig können bestehende Notfallsets auf ihre Vollständigkeit überprüft und abgelaufene Medikamente neu verschrieben werden.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass Wiederholungsstiche bei Hymenoptereingiftallergie häufig auftreten. Kinder und Jugendliche scheinen von einem Langzeitschutz nach SIT zu profitieren, da nur die Minderheit der Patienten dieser Kohorte anaphylaktische Reaktionen auf einen Wiederholungsstich erlitt. Wenn erneute anaphylaktische Stichreaktionen auftraten waren diese deutlich milder als vor der Therapie. Dennoch unterstreicht die nicht unerhebliche Zahl der Patienten mit erneuten anaphylaktischen Stichreaktionen das fortwährende Risiko.

Es zeigen sich klare Mängel in der ambulanten Weiterversorgung nach SIT als auch in der Patientenschulung. Obwohl Notfallsets auch nach Abschluss der SIT benötigt werden, stehen diese nur bei wenigen Patienten tatsächlich zur Verfügung. Auch die Fähigkeit zur korrekten Anwendung der Notfallmedikation scheint unzureichend. Diese Aspekte stehen vermutlich in Zusammenhang mit der niedrigen Rate an regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen. Es besteht die absolute Notwendigkeit das Bewusstsein sowie die Compliance der Patienten mit Anaphylaxierisiko zu verbessern und universellen Zugang zu standardisierten Anaphylaxie-Schulungsprogrammen zu gewährleisten, welche die Handlungskompetenz im Notfall verbessern und Unsicherheiten abbauen.



#### 4. Literaturverzeichnis

1. Przybilla B, Rueff F, Walker A, Rawer HC, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs J, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B: Diagnose und Therapie der Bienen und Wespengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 2011; 20: 22.
2. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM, Bernstein D, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D: Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(4): 852–854.
3. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 832–836.
4. Demain JG, Minaei AA, Tracy JM: Anaphylaxis and insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(4): 318–322.
5. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M: Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 2012; 67(11): 1451–1456.
6. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, Kowalski ML, Jutel M, Poziomkowska-Gesicka I, Papadopoulos NG, Beyer K, Mustakov T, Christoff G, Bilò MB, Muraro A, Hourihane JOB, Grabenhenrich LB: First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014; 69(10): 1397–1404.
7. Golden DB: Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(4): 289–293.
8. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rancé F: The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62(8): 857–871.
9. Gupta RS: Anaphylaxis in the young adult population. *Am J Med* 2014; 127(1 Suppl): S17–24.
10. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 309(8009): 466–469.

11. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG: Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60(11): 1339–1349.
12. Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübel A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W: Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergologie* 2011; 34: 14.
13. Golden DB: New directions in diagnostic evaluation of insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(4): 334–339.
14. Lerch E, Müller UR: Long-term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5): 7.
15. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW: Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(3): 339–348.
16. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM: Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5): 897–901.
17. Przybilla B, Ruëff F: Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(2): 114–27; quiz 128–30.
18. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U: Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60(12): 1459–1470.
19. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Rueff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga EM, Worm M, Brockow K: Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Allergo J Int* 2014; 23 (3): 96–112.
20. Gallagher M, Worth A, Cunningham-Burley S, Sheikh A: Epinephrine auto-injector use in adolescents at risk of anaphylaxis: a qualitative study in Scotland, UK. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(6): 869–877.
21. Sicherer SH, Simons FER: Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics* 2007; 119(3): 638–646.
22. Brockow K, Ring J: Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Hautarzt* 2013; 64(2): 81–87.
23. Goldberg A, Confino-Cohen R: Insect sting–inflicted systemic reactions: Attitudes of patients with insect venom allergy regarding after-sting behavior and proper administration of epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6): 1184–1189.
24. Gold MS, Sainsbury R: First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(1 Pt 1): 171–176.

25. Sicherer SH, Forman JA, Noone SA: Use Assessment of Self-Administered Epinephrine Among Food-Allergic Children and Pediatricians. *Pediatrics* 2000; 105(2): 359–362.
26. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A: Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23(8): 282–319.
27. Akdis M, Akdis CA: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4): 780–791.
28. Pesek RD, Lockey RF: Treatment of Hymenoptera venom allergy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(4): 340–346.
29. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, Aberer W, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Campi P, Darsow U, Haeberli G, Hawranek T, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Schmid-Grendelmeier P, Severino M, Sturm GJ, Treudler R, Wüthrich B: Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e63233.
30. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM: Outcomes of Allergy to Insect Stings in Children with and without Venom Immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351(7): 668–674.
31. Ertoy Karagol HI, Bakirtas A, Yilmaz O, Topal E, Arga M, Demirsoy MS, Turktas I: Long-term follow-up of re-sting reactions in children with moderate to severe venom hypersensitivity. *Eur J Pediatr* 2015; 174(7): 891–896.
32. Stritzke AI, Eng PA: Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(8): 950–955.
33. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2): 385–390.

34. Golden DB: Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(4): 337–341.
35. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoy IH, Arga M, Demirsoy MS, Turktas I: A real-life study on acquired skills from using an adrenaline autoinjector. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160(3): 301–306.
36. Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, Hyer W, Vance G, Townshend C, Alfaham M, Arkwright PD, Rao R, Kapoor S, Summerfield A, Warner JO, Roberts G: The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(2): 284–292.

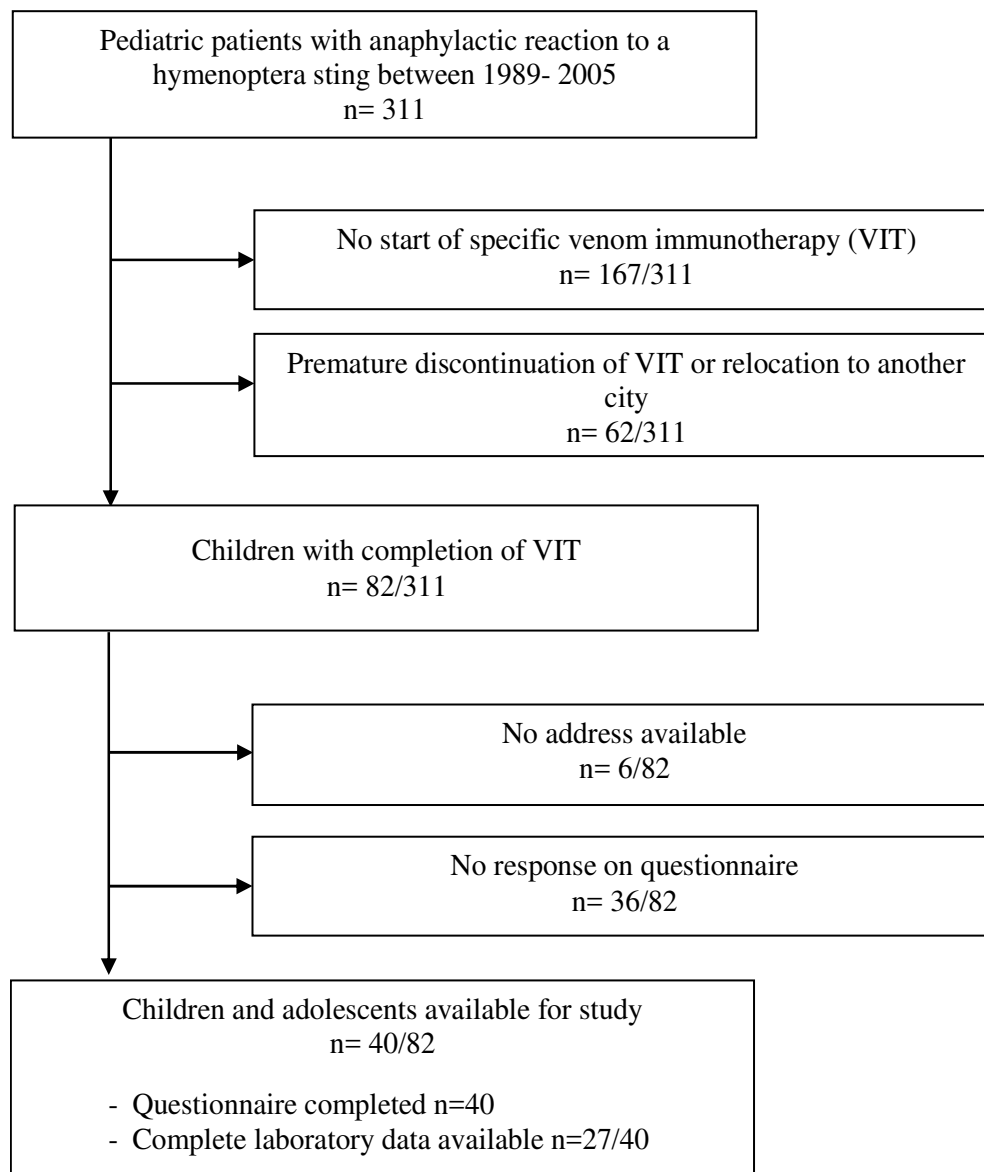
## 5. Anlagen

### 5.1 Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
AGATE	Arbeitsgruppe Anaphylaxie Training und Edukation
CAP-Klassen	Capacity-Klassen
CCD	Cross-reactive Carbohydrate Determinants (Kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
IgE/ G	Immunglobulin E/ G
IL-10	Interleukin-10
RAST	Radioallergosorbent-Test
SIT	Spezifische Immuntherapie
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor- $\beta$

## 5.2 Zusatzmaterial

### 5.2.1 Flussdiagramm zur Auswahl der Patientenkohorte



5.2.2 Fragebogen

**Questionnaire for long-term evaluation of hymenoptera venom allergy after completed hyposensitization**

1. Which allergic symptoms were developed on insect stings before initiation of hyposensitization? (multiple responses allowed)

- Skin/mucous membrane:

- Circumscript redness around the puncture site
- Generalized/extensive redness of the skin
- Hives
- Itching
- Conjunctival redness/ red eyes

-Gastrointestinal tract:

- Stomach pains/ cramps
- Diarrhea
- Nausea/ vomiting

- Airways:

- Wheezing
- Tightness in the chest
- Coughing
- Dyspnea
- Respiratory arrest

- Cardiovascular system:

- Dizziness
- Drop in blood pressure/collapse
- Palpitations/ cardiac arrhythmia
- Unconsciousness
- Cardiac arrest

2. What is your/ your child's current bodyweight?

-----

3. In which year has the allergy immunotherapy been completed?

-----

4. For how many years was the allergy immunotherapy continued?

- 3 years                       4 years                       5 years                       other

5. Do you/ your child suffer from pre-existing medical conditions?

yes

no

If so, what illnesses have occurred:

Cardiovascular disease

Thyroid disease

Asthma

Neurodermatitis

Malignant disease

Other \_\_\_\_\_

6. Are you equipped with an emergency kit for an allergic reaction on a sting?

yes

no → continue question 7

If so...:

a) Which drugs are available? (multiple responses allowed)

- Adrenaline autoinjector:  dose: 150µg   
300µg   
I don't know

- Cortisone preparation as: tablets  dose: \_\_\_\_\_  
liquid  dose: \_\_\_\_\_  
suppositories  dose: \_\_\_\_\_

- Antihistamine  
(e.g.: Cetirizin, Fenistil) as: tablets  dose: \_\_\_\_\_  
liquid  dose: \_\_\_\_\_  
drops  dose: \_\_\_\_\_

- Salbutamol metered-dose inhaler:  dose: \_\_\_\_\_

b) Are you familiar with the correct handling of the drugs contained in your emergency kit?

yes

no

uncertain

7. Have you/ your child suffered another insect sting since discontinuation of therapy?

yes

no → continue question 8

If so...:

a) Which was the culprit insect?

Bee

Wasp

Other



b) In which year did the re-sting occur?

-----

c) Where did the re-sting take place?

- Kindergarten
- School
- At home, garden
- City
- Forest

d) Did you/ your child suffer a renewed allergic reaction on the re-sting?

yes

no → continue question 8

e) Which symptoms did occur? (multiple answers allowed)

- Skin/mucous membrane:
  - Circumscript redness around the puncture mark
  - Generalized/extensive redness of the skin
  - Hives
  - Itching
  - Conjunctival redness/ red eyes
  
- Gastrointestinal tract:
  - Stomach pains/ cramps
  - Diarrhea
  - Nausea/ vomiting
  
- Airways:
  - Wheezing
  - Tightness in the chest
  - Coughing
  - Dyspnea
  - Respiratory arrest
  
- Cardiovascular system:
  - Dizziness
  - Drop in blood pressure/collapse
  - Palpitations/ cardiac arrhythmia
  - Unconsciousness
  - Cardiac arrest

f) Did you make use of the emergency kit?

yes

no

Is so, which drug/s did you apply?

- Adrenaline
- Cortisone
- Antihistamine
- Salbutamol
- other: \_\_\_\_\_

If not, why not?

- spontaneous improvement
- never been prescribed an emergency kit
- emergency kit not to hand at the moment of allergic reaction
- correct utilisation unclear
- required drug not available in emergency kit
- Other: \_\_\_\_\_

g) Were there any accompanying circumstances (see below) at the moment of re-sting, which might have promoted or enhanced the allergic reaction?

- yes  no

If so, which: (multiple responses allowed)

- Exercise/physical activity
- Psychological strain
- Infection
- Alcohol consumption
- Medication intake (such as: drugs for treating high blood pressure, thyroid medication, antipyretics, pain reliever...)

8. Have you/ your child ever been educated how to deal with the allergy or to recognize and rapidly react to an allergic emergency?

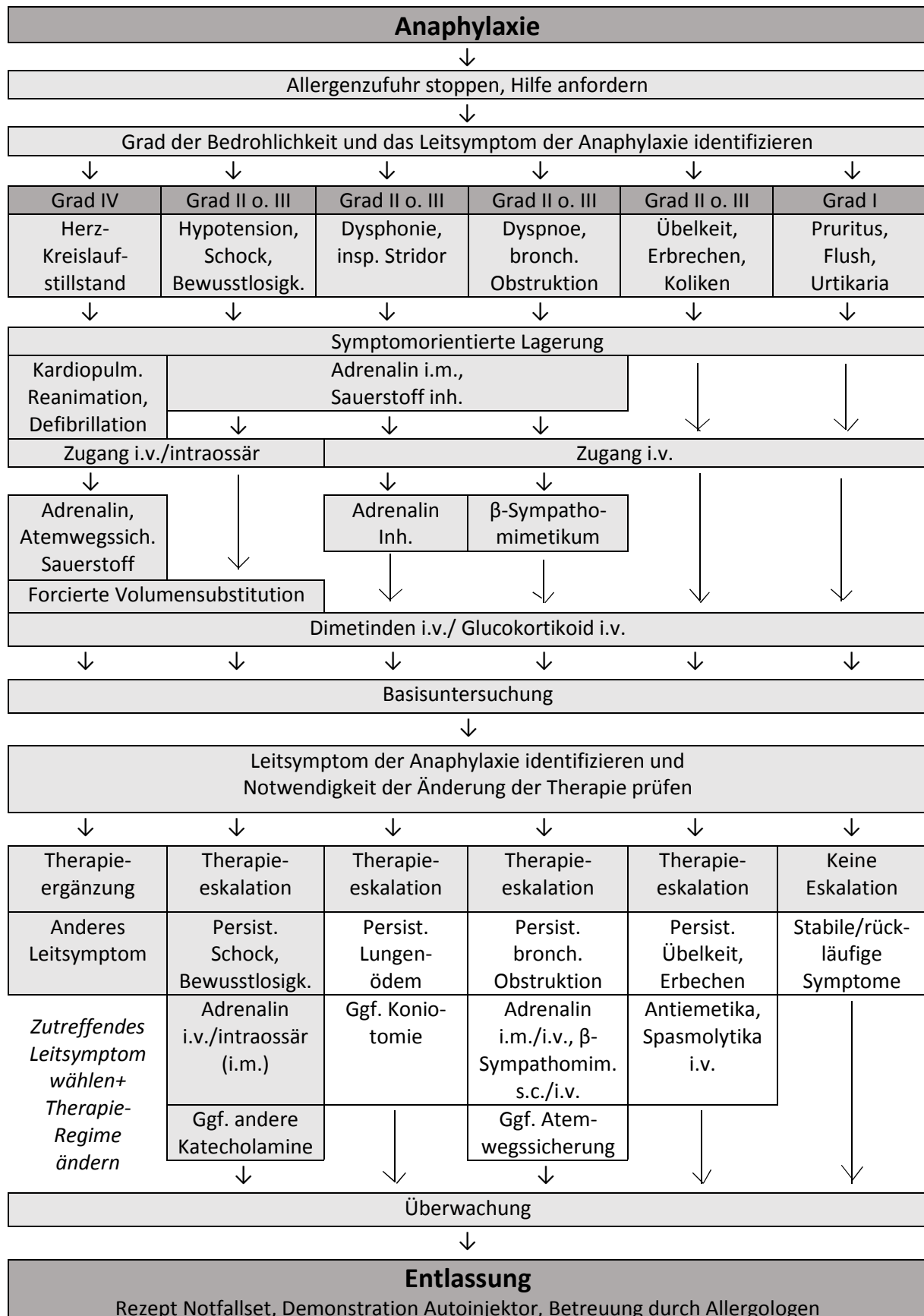
- yes  no

9. Do you/your child participate in regular follow-up appointments with an allergist?

- yes  no

### 5.2.3 Abbildungen

Schema zur Akuttherapie der Anaphylaxie [19]



### 5.3. Darstellung des eigenen Anteils

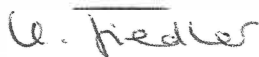
**Titel:** Long-term follow-up of children after venom immunotherapy- low adherence to anaphylaxis guidelines

**Autoren:** Fiedler C, Mieke U, Treudler R, Kiess W, Prenzel F

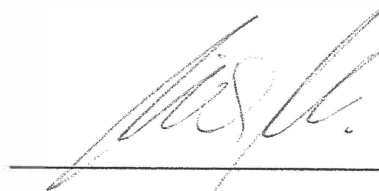
**Journal:** Int Arch Allergy Immunol 2017 Apr; 172(3): 167-172. doi: 10.1159/000458707

Zu Beginn der Arbeit fielen die Analyse und Verarbeitung der vorhandenen Patientendaten in meinen Aufgabenbereich, welche mir von Dr. Prenzel zur Verfügung gestellt wurden. Mit Unterstützung von Dr. Ulrich Mieke erstellte ich anschließend den Fragebogen als primäres Forschungsinstrument der vorliegenden Studie. Darüber hinaus lagen die Patientenrekrutierung sowie im weiteren Verlauf die Auswertung der Ergebnisse und statistischen Berechnungen, unter Anleitung von Dr. Freerk Prenzel, in meiner Zuständigkeit.

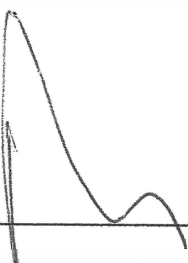
Das Schreiben als auch die Überarbeitungen der Publikation erfolgten gemeinsam mit Dr. Freerk Prenzel in gleichberechtigter Zusammenarbeit und in regelmäßigem Austausch mit Prof. Dr. Kiess, Dr. Mieke sowie Prof. Dr. Treudler. Prof. Dr. Kiess stand der Studie zusätzlich fachlich beratend zur Seite und strukturierte die wesentlichen Arbeitsschritte.



Claudia Fiedler



Dr. med. Ulrich Mieke

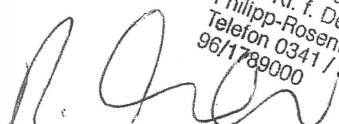


Dr. med. Freerk Prenzel



UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG ADR  
Department für Frauen- und Kindermedizin  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und  
Jugendmedizin  
Prof. Dr. med. Wieland Kiess  
Direktor der Klinik  
Liebigstraße 20a, Haus 6 · 04103 Leipzig  
Telefon (0341) 97-2 60 00

Prof. Dr. med. Wieland Kiess



Prof. Dr. med. Regina Treudler

Prof. Dr. med. Regina Treudler  
LANR 832425421  
FA f. Haut- u. Geschlechtskrankh.  
Univ.-Kl. f. Derm./Venerol./Allergol.  
Philipp-Rosenthal-Str. 23-25  
Telefon 0341 / 97-1 86 90  
96/1789000

#### 5.4 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....  
17.03.2017  
.....  
Datum

.....  
U. Hedler  
.....  
Unterschrift

## 5.5 Lebenslauf

Name, Vorname Fiedler, Claudia  
Adresse Shakespeareplatz 9,  
04107 Leipzig  
Geburtsdatum 23.01.1987  
Geburtsort Erfurt

### Schulische Bildung

---

1997-2005 Albert- Einstein- Gymnasium, Erfurt  
05/2005 Abschluss: Abitur

### Universitäre Bildung

---

10/2005-11/2012 Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig  
Abschluss: Staatsexamen  
03/2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
11/2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

08/2011-07/2012 1. Terial: Anästhesie und Intensivmedizin,  
Kantonsspital Baselland, Standort Liestal  
2. Terial: Chirurgie (Allgemein- und Viszeralchirurgie),  
Helios Kliniken GmbH, Gotha  
3. Terial: Innere Medizin (Gastroenterologie, Kardiologie und  
Angiologie), Park- Klinikum, Helios Kliniken GmbH, Leipzig

Famulaturen:

03/2011 Diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie,  
Helios Kliniken GmbH, Erfurt  
03/2010 Praxis für Dermatologie und Venerologie, Leipzig  
02/2010 Augenmedizinisches Versorgungszentrum, Erfurt  
08/2009 Anästhesie und Intensivmedizin, Helios Kliniken GmbH, Erfurt  
03/2009 Innere Medizin: Gastroenterologie, Endokrinologie und  
Rheumatologie, Helios Kliniken GmbH, Erfurt

### Beruflicher Werdegang

---

Seit 10/2015 Ärztin in Weiterbildung an der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin  
und Schmerztherapie, Helios Klinik Schkeuditz

## Promotion

---

- Seit 03/2013            Universität Leipzig, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Abteilung Pulmologie und Allergologie  
Betreuer: Prof. Dr. med. Wieland Kiess
- Thema:                    Langzeitverlauf von Kindern und Jugendlichen mit  
Hymenoptereingiftallergie nach Spezifischer Immuntherapie
- Fachvorträge:
- 05/2014                Referentin bei der 24. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft  
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (APPA) mit  
Auszeichnung für den besten freien Vortrag
- 06/2014                Kurzvortrag beim 12. Interdisziplinären Allergiegespräch der Kliniken  
und Polikliniken für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, für  
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universitätsklinikums Leipzig
- 05/2015                Vortrag beim 13. Insektengiftworkshop, Hohen-Neuendorf
- Publikation:            Fiedler C, Mieke U, Treudler R, Kiess W, Prenzel F. *Long-term follow-up  
of children after venom immunotherapy- low adherence to anaphylaxis  
guidelines*. Int Arch Allergy Immunol 2017 Apr; 172(3): 167-172. doi:  
10.1159/000458707

## 5.6 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Autoren für die konstruktive und unkomplizierte Zusammenarbeit bedanken.

Dr. Ulrich Mieke hat mich insbesondere zu Beginn der Promotion in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt und bei der Entwicklung des Fragebogens sehr unterstützt. Frau Prof. Dr. Treudler leistete durch ihre engagierte Mitarbeit und Kritik einen wesentlichen Beitrag zur Optimierung der Publikation und Herr Prof. Dr. Kiess stand als Doktorvater mit seiner jahrelangen wissenschaftlichen Erfahrung jederzeit als Ansprechpartner zur Verfügung. Auf seine fachliche Beratung und Verbesserungsvorschläge konnte man jederzeit bauen.

Mein ganz besonderer Dank gilt aber Herrn Dr. med. Freerk Prenzel, welcher mich als Leiter der Arbeitsgruppe stets motivierte und anspornte, sowie maßgeblich an der Erstellung der Publikation beteiligt war. Ohne seine Anleitung und sein Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!

Zuletzt möchte ich mich selbstverständlich auch bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, aber auch meinen Freunden bedanken, welche eine moralische Stütze für mich waren und mir mit Rückhalt und Ermutigung den Weg für einen erfolgreichen Abschluss der Arbeit ebneten.