

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)

BERNHARD PRZYBILLA¹, FRANZISKA RUEFF¹, ANNETT WALKER¹, HELEN-CAROLINE RÄWER¹, WERNER ABERER², CARL PETER BAUER³, DIETRICH BERDEL⁴, TILO BIEDERMANN⁵, KNUT BROCKOW⁶, JOHANNES FORSTER⁷, THOMAS FUCHS⁸, ECKARD HAMELMANN⁹, THILO JAKOB¹⁰, REINHART JARISCH¹¹, HANS F. MERK¹², ULRICH MÜLLER¹³, HAGEN OTT¹⁴, WOLFGANG SITTE¹⁵, RADVAN URBANEK¹⁶, BETTINA WEDI¹⁷

¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, AllergieZentrum, Ludwig-Maximilians-Universität, München; ²Universitäts-Hautklinik, Medizinische Universität Graz, Österreich; ³Fachklinik Gaißach der Deutschen Rentenversicherung Bayern Süd, Gaißach; ⁴Forschungsinstitut zur Prävention von Allergien und Atemwegserkrankungen, Marien-Hospital, Wesel; ⁵Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Tübingen; ⁶Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München; ⁷Kinderabteilung St. Hedwig, St. Josefskrankenhaus, Freiburg; ⁸Funktionsbereich Allergologie, Universitätsklinik Göttingen; ⁹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum; ¹⁰Forschergruppe Allergologie und Allergieabteilung, Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Freiburg; ¹¹Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), Wien, Österreich; ¹²Hautklinik, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen; ¹³Allergiestation, Medizinische Klinik, Spital Ziegler, Spitalnetz Bern, Schweiz; ¹⁴Abteilung Pädiatrische Dermatologie, Kinderkrankenhaus Wilhelmsstift, Hamburg; ¹⁵Institut für chirurgische Forschung, Philipps-Universität Marburg; ¹⁶Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Freiburg; ¹⁷Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Diagnosis and therapy of bee and wasp venom allergy

Allergische Reaktionen auf Stiche von Bienen (*Apis mellifera*) oder Faltenwespen (insbesondere *Vespa vulgaris*, *V. germanica*) manifestieren sich fast immer als gesteigerte örtliche Reaktionen (schwere Lokalreaktion; bei bis zu 25 % der Bevölkerung) oder als Allgemeinreaktionen mit den Symptomen der Soforttypallergie (Anaphylaxie; bei bis zu 3,5 % der Bevölkerung). Anaphylaktische Stichreaktionen werden durch IgE-Antikörper, die gegen Giftinhaltsstoffe

gerichtet sind, ausgelöst. Andere klinische Bilder allergischer Reaktionen („ungewöhnliche Stichreaktionen“) sind – ebenso wie Intoxikationen durch eine große Anzahl von Stichen – sehr selten. Insbesondere schwere anaphylaktische Reaktionen können zu bleibenden Körperschäden oder zum Tod führen.

Akute Reaktionen werden symptomatisch behandelt. Danach ist bei Patienten mit allergischen Reaktionen eine langfristige Therapie notwendig. Sie umfasst Expositionsprophylaxe, Selbsthilfemaßnahmen des Patienten (einschließlich der Anwendung einer Notfallmedikation) bei erneutem Stich und, bei systemischer Soforttypreaktion, die spezifische Immuntherapie (SIT; Hyposensibilisierung). Adrenalin zur Selbstinjektion ist Bestandteil der Notfallmedikation bei Patienten mit früherer systemischer Soforttypreaktion.

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Prof. Dr. Bernhard Przybilla
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
AllergieZentrum
Ludwig-Maximilians-Universität
Frauenlobstraße 9–11
80337 München
E-Mail: bernhard.przybilla@med.uni-muenchen.de

Entwicklungsstufe

S2

AWMF-Leitlinien-

Register-Nummer

061/020

Stand

1. März 2011

Grundlage der Diagnostik bei Patienten mit systemischen Soforttypreaktionen sind Anamnese sowie Hauttests und Bestimmung der spezifischen Serum-Immunglobulin-E(IgE)-Antikörper gegen Gesamtgift. Wird bei diesen Tests eine aufgrund der Anamnese erwartete Sensibilisierung nicht gefunden, so werden die spezifischen Serum-IgE-Antikörper gegen relevante Einzelallergene (zurzeit verfügbar Api m 1 und Ves v 5) bestimmt sowie gegebenenfalls zelluläre Tests vorgenommen. Die Ergebnisse der Diagnostik werden von verschiedenen Variablen beeinflusst, „falsch-negative“ oder „falsch-positive“ Ergebnisse sind bei allen Tests möglich.

Bei Patienten mit erhöhter Konzentration der basalen Serumtryptase (95. Perzentile 11,4 µg/l) und/oder Mastozytose verlaufen anaphylaktische Stichreaktionen häufig sehr schwer. Um diese Risiken zu erkennen, sind die Bestimmung der basalen Serumtryptasekonzentration und die Untersuchung der Haut auf das Vorliegen einer kutanen Mastozytose angezeigt.

Bienen- oder Wespengift-SIT ist bei Patienten obligat, die eine Stichanaphylaxie mit respiratorischen oder kardiovaskulären Symptomen erlitten haben, sowie bei Patienten mit individuellen Risikofaktoren. Im Übrigen kann die SIT allen erwachsenen Patienten mit systemischer Stichreaktion vom Soforttyp unabhängig vom Schweregrad empfohlen werden. Nur bei Kindern mit systemischer Reaktion ausschließlich der Haut kann auf der Grundlage von Studienergebnissen berechtigt auf die SIT verzichtet werden.

Für die Dosissteigerung der SIT gibt es zahlreiche Behandlungsprotokolle, mit denen die Erhaltungsdosis in einem Tag (Ultra-Rush-Protokoll), nach drei bis fünf Tagen (Rush-Protokoll) oder in einigen Wochen bis Monaten (konventionelle SIT) erreicht wird. Mit der Geschwindigkeit der Dosissteigerung nehmen die Nebenwirkungen zu. Die

Standarderhaltungsdosis ist 100 µg. Bei Risikopatienten kann bei Bienengift-SIT, die weniger wirksam ist als Wespengift-SIT, von vornherein eine besser wirksame Erhaltungsdosis von 200 µg gegeben werden; manchmal kann dies auch bei Wespengift-SIT angezeigt sein.

Als Nebenwirkungen der SIT können insbesondere in der Einleitungsphase systemische anaphylaktische Reaktionen und subjektive Allgemeinbeschwerden auftreten; schwere Reaktionen sind selten. In Einzelfällen kommt es zu wiederholten anaphylaktischen Reaktionen, die den Behandlungsverlauf stark behindern oder zum Therapieabbruch zwingen können. Um hier Verträglichkeit der SIT zu erreichen, erscheint derzeit eine Begleit- und/oder Vortherapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (gegenwärtig „off-label use“) am aussichtsreichsten; weiter erhalten diese Patienten eine erhöhte Erhaltungsdosis (≥ 200 µg).

Der Erfolg der SIT kann nicht durch Laborparameter erfasst werden. Eine Kontrolle der Wirksamkeit der Therapie durch einen Stichprovokationstest mit einem lebenden Insekt sollte etwa sechs bis 18 Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis (bei besonderer Gefährdung des Patienten auch früher) erfolgen. Bei Stichprovokationstests ist die Einhaltung der erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen zu gewährleisten. Kommt es trotz SIT zu einer erneuten systemischen Reaktion, so führt eine Steigerung der Erhaltungsdosis (meist sind 200 µg ausreichend) fast immer zum Erfolg.

Bei den meisten Patienten kann die SIT nach drei bis fünf Jahren beendet werden, sofern SIT und ein erneuter Stich ohne systemische Reaktion vertragen wurden. Ist dies nicht der Fall oder bestehen besondere Risiken, so wird der Patient gegebenenfalls länger behandelt. Manchmal (z. B. bei Mastozytose oder früherer Stichreaktion mit Herzkreislaufstillstand) ist eine lebenslange SIT indiziert.

Schlüsselwörter

Anaphylaxie – Bienengiftallergie – Diagnostik – Insektenstichreaktion – Notfalltherapie – spezifische Immuntherapie – Wespengiftallergie

Key words

Anaphylaxis – bee venom allergy – diagnostics – emergency treatment – insect sting reaction – specific immunotherapy – wasp venom allergy

Summary

Allergic reactions caused by stings of honey bees (*Apis mellifera*) or social wasps (particularly *Vespula vulgaris*, *V. germanica*) nearly always present as large local reactions (in up to 25% of the population) or as systemic reactions with symptoms of immediate type allergy (anaphylaxis; in up to 3.5% of the population). Systemic sting reactions are induced by IgE antibodies interacting with venom components. Other clinical presentations of allergic reactions („unusual sting reactions“) and toxic reactions after numerous stings are very rare. Particularly severe anaphylactic reactions may be fatal or result in disability.

Acute reactions are managed by symptomatic treatment. Patients with allergic reactions profit from long-term treatment comprising education to avoid further stings, and from training to be prepared for self-management including the use of emergency medication in case of further stings. Adrenaline for self-administration is part of the emergency kit in those patients presenting with systemic immediate type reactions. Specific immunotherapy (SIT) is the main treatment option to prevent subsequent systemic reactions.

Diagnostics in patients with systemic immediate type reactions are based on history, skin tests,

and assessment of specific IgE antibodies to whole venom. Sometimes, these tests may not yield a venom sensitization which corresponds with the patient's history. In such cases, it is recommended to determine concentrations of specific serum IgE antibodies to relevant single venom allergens (currently Api m 1 and Ves v 5 are available) and to perform cellular tests, if appropriate. The results of diagnostic procedures, however, are sensitive to a variety of interferences. Therefore, "false-negative" or "false-positive" reactions may occur in any system.

Patients with an elevated serum concentration of baseline tryptase (95th percentile 11.4 µg/l) and/or with mastocytosis frequently suffer from very severe anaphylactic sting reactions. To recognize these risks, baseline serum tryptase concentration should be determined and the skin should be inspected for the presence of cutaneous mastocytosis.

SIT with bee or wasp venom is mandatory for patients who have experienced sting reactions with respiratory or cardiovascular symptoms. For patients with mild systemic sting reactions limited to the skin and with individual risk factors, SIT is also urgently recommended. Beyond that, SIT is advisable to all adult patients with systemic immediate type sting reactions independently of the severity grade. Only for children with systemic immediate type reactions confined to the skin data are available showing that SIT is not mandatory.

There are numerous protocols for dose increase during the initial phase of venom SIT: The maintenance dose may be reached within one day (ultra-rush), after three to five days (rush) or within weeks or months (conventional SIT). The frequency of adverse effects is related to the speed of dose increase. The standard maintenance dose is 100 µg. Bee venom SIT is less effective than wasp venom SIT. Therefore, high-risk patients suffering from bee venom-allergy may receive an increased maintenance

dose of 200 µg right from the start; this strategy may be also indicated in selected high-risk patients with wasp venom allergy.

Systemic anaphylactic reactions and subjective complaints are the most important adverse effects of venom SIT, occurring particularly during the incremental phase. Mostly, these reactions are mild. Rarely, there are repeated anaphylactic reactions which substantially hamper treatment or even necessitate its termination. In such cases, co-treatment and/or pre-treatment with the anti-IgE antibody omalizumab appears to be the best option currently available to achieve tolerance of SIT; it has to be considered, however, that using omalizumab for this indication would be an off-label use. Also, these patients are treated with an increased maintenance dose (≥ 200 µg).

There are no laboratory tests to determine the efficacy of SIT. A sting challenge test using a living insect should be performed about six to 18 months after the maintenance dose has been reached to identify treatment failure. If necessary, this interval may be shortened in high-risk patients. Sting challenge tests need to be performed with utmost caution providing emergency room conditions. If a patient continues to develop a systemic reaction despite SIT, administration of an increased maintenance dose nearly always provides protection (usually 200 µg are sufficient).

In most patients, SIT can be stopped after three to five years, if SIT and a re-sting were tolerated without systemic reactions. If there is no tolerance or if a patient presents with individual risks, a decision has to be made as to whether SIT should be continued or not. This decision largely depends on the patient's individual risk profile, and usually prolonged treatment is necessary. Life-long SIT is indicated for some patients, e. g. for those with mastocytosis or in case of a prior sting reaction requiring cardiopulmonary resuscitation.

Zielsetzung und Entwicklung der Leitlinie

Die klinischen Erscheinungsbilder allergischer Reaktionen auf Bienen- oder Wespenstiche sind unterschiedlich. Am häufigsten sind gesteigerte örtliche Reaktionen und systemische Soforttypreaktionen (Anaphylaxie). Letztere können tödlich verlaufen. Nach der akuten Behandlung solcher Erkrankungen ist eine langfristige allergologische Versorgung des Patienten nötig, um ihn vor weiteren Reaktionen zu schützen. Bei Bienen- und Wespengiftanaphylaxie verhindert eine optimal geführte spezifische Immuntherapie (SIT) nahezu immer das erneute Auftreten einer systemischen Stichreaktion.

Ziel dieser Leitlinie ist es, den aktuellen Wissensstand zu Diagnostik und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie zusammenzufassen und Empfehlungen für die klinische Praxis zu geben. Die Leitlinie richtet sich an Ärzte, die Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie allergologisch versorgen, an Ärzte, die akute allergische Stichreaktionen behandeln, sowie auch an Betroffene und ihre Angehörigen, die über den aktuellen Wissensstand informiert werden wollen.

Die Leitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI, federführend), dem Ärzteverband 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) sowie der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) erstellt. Die Finanzierung erfolgte durch die wissenschaftlichen Gesellschaften. Die Leitlinie wurde entsprechend den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) als konsensusbasierte Leitlinie der Entwicklungsstufe 2 erarbeitet. Zusätzlich wurde die für die Erstellung der Leitlinie ausgewertete Literatur mit Evidenzgraden versehen (Tab. 1).

Die Leitlinie ersetzt die 2004 publizierten S1-Leitlinien „Insektengiftallergie“ [86] und „Erhöhte basale Serumtrypsinaktivität oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterenallergie“ [87].

Das Verfahren zur Konsensbildung hatte folgenden Ablauf: Anfang 2009 wurden von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften Vertreter für die Expertengruppe benannt. Die Leitlinienkommission bestand aus den folgenden Mitgliedern (alphabetische Reihenfolge): Prof. Dr. Werner Aberer (ÖGAI), Prof. Dr. Carl Peter Bauer (DGAKI), Prof. Dr. Dietrich Berdel (DGAKI), Prof. Dr. Tilo Biedermann (DGAKI, DDG), Prof. Dr. Knut Brockow (DGAKI, DDG), Prof. Dr. Johannes Forster (GPA, DGKJ), Prof. Dr. Thomas Fuchs (ÄDA, DDG), Prof. Dr. Eckard Hamelmann (GPA), Prof. Dr. Thilo Jakob (DGAKI, DDG), Prof. Dr. Reinhart Jarisch (ÖGAI), Prof. Dr. Hans F. Merk (ÄDA, DDG), Prof. Dr. Ulrich Müller (SGAI), PD Dr. H. Ott (GPA), Prof. Dr. Bernhard Przybilla (DGAKI, DDG), Dr. Helen-Caroline Rärer (DGAKI), PD Dr. Franziska Ruëff (DGAKI, DDG), Prof. Dr. Radvan Urbanek (GPA), Dr. Annett Walker (DGAKI), Prof. Dr. Bettina Wedi (DGAKI, DDG).

Ein Entwurf der Leitlinie lag im März 2010 den Kommissionsmitgliedern vor. Der unter Berücksichtigung der schriftlichen Stellungnahmen der Kommissionsmitglieder überarbeitete Entwurf wurde am 25. November 2010 in einer Konsensuskonferenz diskutiert und verabschiedet. Diese Konsensuskonferenz wurde von PD Dr. Helmut Sitter moderiert und wissenschaftlich begleitet.

Einleitung

Insekten zahlreicher Arten können durch ihren Stich örtliche oder systemische Reaktionen verursachen. In Mitteleuropa sind die häufigsten Auslöser klinisch bedeutsamer Reaktionen die zur Ordnung der Hautflügler (Hymenopteren) gehörenden Honigbienen (*Apis mellifera*; im Folgenden als Biene bezeichnet) sowie bestimmte Faltenwespen (insbeson-

Tabelle 1: Einteilung der Evidenzstärke (nach [55])

Evidenzgrad	Evidenz durch
1 a	Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien
1 b	Randomisierte kontrollierte Studie
2 a	Gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
2 b	Gut angelegte, quasi experimentelle Studie
3	Gut angelegte, nicht experimentelle deskriptive Studie (z. B. Vergleichsstudie, Korrelationsstudie, Fall-Kontroll-Studie)
4	Expertenmeinung, Konsensuskonferenz, physiologische Modelle, Fallserien

dere *Vespula vulgaris*, *V. germanica*; im Folgenden als Wespe bezeichnet). Selten lösen andere Hymenopteren wie *Dolichovespula* spp., Feldwespen (*Polistes* spp.), Hornissen (*Vespa crabro*), Hummeln (*Bombus* spp.), Ameisen (*Formicidae* spp.) oder auch andere Insekten wie Mücken oder Bremsen klinisch relevante Stichreaktionen aus.

Epidemiologie

Die Häufigkeit systemischer Reaktionen auf Hymenopterenstiche beträgt 1,2–3,5 % in der Allgemeinbevölkerung [112], diejenige von gesteigerten örtlichen Reaktionen 2,4–26,4 % in der Allgemeinbevölkerung bzw. in Subgruppen [2]. Insektstiche, vor allem durch Wespen, sind im deutschsprachigen Raum bei Erwachsenen die häufigsten gemeldeten Auslöser schwerer Anaphylaxien [43]. Durch Hauttest oder Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im Serum lässt sich eine IgE-vermittelte Insektengiftsensibilisierung bei bis zu 25 % der Bevölkerung (bei Kindern bis nahe 50 %) zeigen [27, 112, 113].

In Deutschland werden vom Statistischen Bundesamt jährlich etwa 20 Todesfälle durch Kontakt mit Bienen, Wespen oder Hornissen erfasst, wobei fast nur Erwachsene betroffen und etwa zwei Drittel der Verstorbenen Männer sind. In der Schweiz werden, bezogen auf die Bevölkerungszahl, etwa doppelt so viele Todesfälle erfasst. Die tatsächliche Häufigkeit tödlicher Stichreaktionen dürfte aber deutlich höher sein, da Anaphylaxie oft nicht erkannt wird [85].

Während eine atopische Veranlagung [113] bzw. ein hoher Gesamt-IgE-Spiegel [128] mit einer Insektengiftsensibilisierung assoziiert sind, ist Atopie nur bei sehr intensiver Allergenexposition – wie bei Imkern und deren Familienangehörigen [73] – ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Insektengiftanaphylaxie. Kürzlich wurde berichtet, dass bei israelischen Kindern mit manifesten atopischen Erkrankungen allergische Stichreaktionen häufiger sind als bei Kindern ohne solche Erkrankungen [32].

Klinisches Bild**Örtliche Reaktionen**

Das bei einem Bienen- oder Wespenstich abgegebene Gift führt an der Stichstelle zu schmerzhafter Rötung und Schwellung, die meist weniger als 10 cm im Durchmesser groß sind und innerhalb von einem Tag deutlich abklingen.

Die gesteigerte örtliche Reaktion (schwere Lokalreaktion; „large local reaction“) ist eine im Durchmesser mehr als 10 cm große erythematöse Schwellung, die länger als 24 h persistiert, meist schmerzhaft ist und auch eine nichtinfektiöse Lymphangitis hervorrufen kann. Sie ist vermutlich allergisch, aber nicht unbedingt IgE-vermittelt ausgelöst. Milde Allgemeinbeschwerden wie Krankheitsgefühl oder Frösteln können dabei auftreten.

Sehr selten kommt es durch örtliche, toxisch oder allergisch verursachte Schwellungen nach Stich im Bereich der Luftwege zu einer bedrohlichen Obstruktion.

Systemische Reaktionen

Systemische Reaktionen (Allgemeinreaktionen) sind durch Symptome gekennzeichnet, die keinen örtlichen Zusammenhang mit der Stichstelle haben.

Systemische Soforttypreaktion (Anaphylaxie):

Anaphylaxie ist die bedeutsamste Form einer Überempfindlichkeit auf Hymenopterenstiche und wird meist durch einen einzelnen Stich verursacht. Ausgelöst wird die Reaktion durch IgE-Antikörper des Patienten, die gegen Komponenten des Gifts gerichtet sind.

Die Symptome reichen von ausschließlichen Hautreaktionen (Juckreiz, Flush, generalisierte Urtikaria, Angioödem) über mild bis mäßig ausgeprägte respiratorische, kardiovaskuläre oder gastrointestinale Beschwerden bis hin zu schwerer Atemwegsobstruktion oder anaphylaktischem Schock (oft mit Bewusstlosigkeit) und Herz-Kreislauf-/Atemstillstand. Todesursachen bei Anaphylaxie sind vor allem Atemwegsobstruktion oder kardiovaskuläres Versagen, in seltenen Fällen auch disseminierte intravaskuläre Gerinnung oder Adrenalinüberdosierung [65, 88].

Intoxikation: Durch die Toxinwirkung kann es bei einer sehr großen Anzahl von Stichen zu schweren Krankheitsbildern mit teilweise tödlichem Ausgang kommen. Hier stehen Rhabdomyolyse, Hämolyse, zerebrale Störungen sowie Leber- und Nierenparenchymschädigung im Vordergrund [2].

Ungewöhnliche Stichreaktion: Klinisch „ungewöhnliche“ Reaktionen auf einzelne Stiche sind sehr selten und pathogenetisch ungeklärt. Beobachtet wurden unter anderem neurologische oder renale

Erkrankungen, Serumkrankheit, Vaskulitis sowie thrombozytopenische Purpura [2].

Diagnostik

Ziele der Diagnostik sind die klinische Klassifikation der Stichreaktion und bei systemischen Soforttypreaktionen der Nachweis einer IgE-vermittelten Insektengiftsensibilisierung sowie die Erfassung des individuellen Anaphylaxierisikos des Patienten.

Bei typischen örtlichen Reaktionen ist Diagnostik über die Erhebung des klinischen Befunds hinaus nicht erforderlich. Bestehen eine Intoxikation durch zahlreiche Insektenstiche oder eine ungewöhnliche Stichreaktion, so ist symptombezogene Diagnostik angezeigt.

Ohne Anamnese einer systemischen Soforttypreaktion sollten allergologische Tests nicht vorgenommen werden. Denn „positive“ Testbefunde sind aufgrund der hohen Sensibilisierungsrate in der Bevölkerung häufig und können zu erheblicher Verunsicherung führen, wenn die Indikation zur SIT nicht besteht.

In der ersten Woche und ein zweites Mal etwa vier bis sechs Wochen nach dem Stich vorgenommene Hauttests und Bestimmungen der spezifischen Serum-IgE-Antikörper erfassen eine Sensibilisierung zuverlässiger als eine einmalige Untersuchung [24]. Sind zweimalige Tests nicht möglich, sollten die Untersuchungen zum Nachweis der Sensibilisierung wegen einer möglichen Refraktärphase infolge der Stichreaktion frühestens nach zwei Wochen – dann aber möglichst rasch – erfolgen.

Werden aufgrund der Anamnese erwartete Hauttestreaktionen und/oder spezifische IgE-Antikörper nicht gefunden und hängt von ihrem Nachweis eine relevante Entscheidung ab (vor allem die Indikation zur SIT), so sollen die Tests, möglichst mit modifizierten Methoden, wiederholt werden (s. unten).

Die diagnostischen Möglichkeiten bei Stichreaktionen, die nicht durch Bienen oder Wespen verursacht wurden, sind eingeschränkt, da die Allergene von anderen Spezies nicht oder nur begrenzt zur Verfügung stehen. Anzustreben ist eine Diagnostik mit den vermutlich krankheitsursächlichen Insektenallergenen. Bei Reaktionen auf Hummel- bzw. Hornissenstiche können Tests mit Bienen- bzw. Wespengift wegen der engen Verwandtschaft zwischen diesen Giften sinnvoll sein, es besteht eine partielle Kreuzreaktivität [40].

Anamnese

Es werden Anzahl, Symptome und Ablauf der Stichreaktionen, die Umstände der Ereignisse, Angaben des Patienten zur Art des Insekts sowie individuelle Risikofaktoren für wiederholte Reaktionen bzw. für schwere Anaphylaxie erfasst.

Klinisches Bild der Anaphylaxie: Die Kenntnis des Intervalls zwischen Stich und Reaktion, der Symptome und der angewandten Therapie erlaubt meist auch retrospektiv die Diagnose oder den Ausschluss einer Anaphylaxie. Die Differenzialdiagnosen der Anaphylaxie [91] sind zu berücksichtigen, ebenso die Möglichkeit, dass eine Anaphylaxie durch einen anderen Auslöser als einen Bienen- oder Wespenstich verursacht wurde. Zwar sind bei Anaphylaxie Hautsymptome typisch – oft beginnend mit Juckreiz an Handflächen, Fußsohlen, Kopfhaut und Genitalbereich –, sie sind aber nicht obligat. Besonders bei schweren Reaktionen erinnert sich der Patient manchmal nur daran, das Bewusstsein verloren zu haben. Ausschließlich subjektive Beschwerden (z. B. Angst, Herzklopfen, Schwächegefühl) sprechen eher für eine psychovegetative Reaktion, eine Anaphylaxie ist aber oft nicht sicher auszuschließen. Häufiger von einem Angioödem bei systemischer Reaktion abzugrenzen sind auch – vor allem bei Stichen in Kopf oder Hals – gesteigerte örtliche Reaktionen. Arztberichte und Krankenunterlagen über die Reaktion und ihre Therapie sollten angefordert und berücksichtigt werden.

Der Schweregrad der individuellen Reaktion wird anhand der klinischen Symptome klassifiziert. Bewährt hat sich die Einteilung nach Ring und Meßmer ([95], Tab. 2), häufig wird auch die Einteilung nach Mueller [68] verwendet.

Auslösendes Insekt: Meist kann der Patient angeben, dass eine Biene oder Wespe die Reaktion ausgelöst hat, aber die Unterscheidung von Biene und Wespe ist häufig nicht möglich oder nicht korrekt. Es kann daher hilfreich sein, dem Patienten Fotos der als Auslöser der Stichreaktion in Betracht kommenden Insekten vorzulegen. Hinweise auf das auslösende Insekt ergeben sich wesentlich aus der Anamnese zu den Umständen des Stichs (Tab. 3). Auf eine Übersichtsarbeit zu Vorkommen und Verhalten von Bienen und Wespen sei verwiesen [63].

Individuelles Anaphylaxierisiko: Eine individuell höhere Gefährdung des Patienten besteht bei

- erhöhter Bienen- oder Wespenexposition mit dem Risiko häufigerer Stiche oder
- bei Risikofaktoren für besonders schwere Reaktionen.

Die wichtigsten individuellen Risikofaktoren sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Eine erhöhte Insektenexposition durch die berufliche Tätigkeit kann versicherungsrechtlich von Bedeutung sein [22].

Häufige individuelle Risikofaktoren sind höheres Alter und vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ein besonders hohes Risiko besteht bei Mastozytose im Erwachsenenalter, Insektenstich-

Tabelle 2: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach [95])*

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

*Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen (kein Symptom ist obligat).

Tabelle 3: Hinweise auf das reaktionsauslösende Insekt

Biene	Wespe
Eher „friedlich“ (außer am Bienenstock)	Eher „agressiv“
Flugzeit vor allem Frühjahr bis Spätsommer (auch an warmen Wintertagen!)	Flugzeit vor allem Sommer bis Spätherbst
Stachel bleibt nach Stich meist in der Haut zurück	Stachel bleibt nach Stich meist nicht in der Haut zurück
Vorkommen vor allem in der Nähe von Bienenstöcken, Blüten und Klee	Vorkommen vor allem in der Nähe von Speisen oder Abfall

anaphylaxie verläuft hier besonders schwer: Bei etwa 80 % dieser Patienten kommt es zu Reaktionen vom Schweregrad III oder IV, während solch schwere Reaktionen bei Patienten ohne Hinweise auf eine Mastozytose nur in etwa 20 % auftreten [107]. Eine Erhöhung der basalen Serumtrypasekonzentration (bST) ist wie das Vorliegen einer Mastozytose zu werten. Die bST wird in einer Blutprobe bestimmt, die frühestens 24 h nach einer anaphylaktischen Reaktion gewonnen wurde. Für Kinder wurde bisher nicht gezeigt, dass Mastozytose oder eine erhöhte bST Risikofaktoren für schwere anaphylaktische Stichreaktionen sind.

Auch andere Begleiterkrankungen und alle anderen Umstände, die für die Notfalltherapie im Fall eines erneuten Stichs oder die Durchführung einer SIT von Bedeutung sein können, werden durch die Anamnese erfasst.

Tabelle 4: Risikofaktoren

Risiko häufiger Exposition

- Imker, Familienangehörige und Nachbarschaft von Imkern
- Berufe wie Obst- oder Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Gärtner, Feuerwehrmann, Landwirt, Bauarbeiter, LKW-Fahrer
- Intensive Ausübung von Aktivitäten im Freien

Erhöhtes Risiko schwerer Anaphylaxie

- Schwere Stichenanaphylaxie in der Anamnese (Schweregrad III, IV oder bedeutsame Atemwegsobstruktion bei Schweregrad II)*
- Alter (etwa ab 40. Lebensjahr)
- Kardiovaskuläre Erkrankung
- Asthma
- Bestimmte Pharmaka wie β -Blocker (auch Augentropfen), ACE-Hemmer, eventuell nichtsteroidale Antirheumatika
- Körperliche oder psychische Belastungssituationen
- Basale Serumtryptasekonzentration $> 11,4 \mu\text{g/l}$ (dann nicht selten Mastozytose)
- Mastozytose (häufig systemische Manifestation)

*In einer aktuellen Studie [108] waren auch leichtere frühere Stichreaktionen ein unabhängiger Risikofaktor für später schwere Anaphylaxie

Hautinspektion

Da bei Mastozytosen häufig – aber nicht immer – eine Hautbeteiligung vorliegt [37], erfolgt eine Hautinspektion, um eine bisher nicht diagnostizierte kutane Mastozytose zu erkennen. Hinweisend auf eine Mastozytose kann eine Erhöhung der bST sein, die aber bei Mastozytose nicht obligat ist [14]. In manchen Fällen ist die kutane Mastozytose sehr diskret und kann leicht übersehen werden („okkulte“ kutane Mastozytose, [60]).

Hauttests

Hauttests werden mit den Giften von Biene und *Vespula* spp. und den üblichen Positiv- und Negativkontrollen vorgenommen. Die Gifte sind als Arzneimittel verfügbar. Falls erforderlich, erfolgen zusätzliche Tests mit anderen Insektenallergenen.

Zur Ermittlung der Reaktionsschwelle hat sich ein Pricktest mit Giftkonzentrationen von $1,0 \mu\text{g/ml}$, $10 \mu\text{g/ml}$ und 100 (gegebenenfalls zusätzlich auch 300) $\mu\text{g/ml}$ bewährt. Kommt es zu keiner Pricktestreaktion, so folgt ein Intradermaltest mit $1,0 \mu\text{g/ml}$, auf den bei negativem Ausfall des Pricktests – außer bei Kindern im Vorschulalter – nicht verzichtet werden soll. Auch ein ausschließlich intradermaler Test mit Konzentrationen von $0,001/0,01/0,1/1,0 \mu\text{g/ml}$ ist möglich. Ein zusätzlicher Pricktest mit verbreiteten Aeroallergenen (beispielsweise von Katze, Hausstaubmilbe, Gräserpollen) ist zur Erfassung einer atopischen Diathese von Nutzen.

Patienten mit sehr schwerer Stichreaktion oder mit besonderer Gefährdung bei Eintritt einer systemischen Reaktion sollten bei liegendem intravenösem Zugang getestet und ausreichend lange nachbeobachtet werden, gegebenenfalls bis zum

Folgetag. Um das Risiko systemischer Reaktionen auf den Test zu vermindern, wird bei diesen Patienten bis zum Auftreten einer eindeutigen Soforttypreaktion bei Ablesung nach jeweils 15 min schrittweise mit ansteigenden Insektengiftkonzentrationen getestet.

Spezifische IgE-Antikörper im Serum

Es werden die spezifischen IgE-Antikörper im Serum gegen Bienen- und Wespengesamtgift, wenn erforderlich auch gegen andere Insektenallergene bestimmt. Da die Ergebnisse methodenbedingt unterschiedlich sein können, ist die angewandte Methode bei der Befundmitteilung anzugeben. Ab einer Antikörperkonzentration von $\geq 0,35 \text{ kU/l}$ (CAP-Klasse 1 bzw. äquivalentem Befund) ist der Test „positiv“.

Oft steigt die Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper gegen das krankheitsursächliche Gift einige Tage bis Wochen nach einer Reaktion infolge der Boosterung durch die Antigenexposition deutlich an [39, 93, 105]. Eine wiederholte Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper in den ersten Wochen nach der Stichreaktion kann so bei der Identifizierung des krankheitsursächlichen Insekts helfen.

Zusätzliche In-vitro-Tests

Kann durch Hauttests und Bestimmung der spezifischen Serum-IgE-Antikörper gegen Gesamtgift eine aufgrund der Anamnese erwartete Sensibilisierung nicht nachgewiesen werden, so sollten die Hauttests mit einer anderen Testzubereitung wiederholt und die spezifischen IgE-Antikörper gegen relevante Einzelallergene (derzeit verfügbar Api m 1 und Ves v 5) bestimmt werden. Führt auch dies nicht zum Ziel, kommen als zelluläre Zusatzuntersuchungen insbesondere der Basophilenaktivierungstest [16, 18, 52, 111, 127], gegebenenfalls auch der Leukotrienfreisetzungstest („cellular antigen stimulation test“, CAST; [114]) oder der Histaminfreisetzungstest [82] mit peripheren Blutzellen des Patienten in Betracht. Führt die Inkubation mit Insektengift zu einer spezifischen Basophilenaktivierung oder Leukotrien- bzw. Histaminfreisetzung, so zeigt dies eine individuelle Sensibilisierung. Die Ergebnisse dieser Testverfahren erfordern eine sorgfältige kritische Bewertung und sind spezialisierten allergologischen Zentren vorbehalten.

Spezifische Immunglobulin-G (IgG)-Antikörper gegen Insektengift sind möglicherweise bei serumkrankheitsartigen oder anderen ungewöhnlichen Stichreaktionen pathophysiologisch bedeutsam. Ihre Bestimmung kann bei Patienten mit solchen Krankheitsbildern sinnvoll sein, sie besitzt jedoch für die Indikationsstellung zur SIT keine Relevanz. Eine hohe Konzentration insektengiftspezifischer IgG-Antikörper

per belegt nicht den Schutz des Patienten vor systemischen Stichreaktionen [19, 76].

Werden spezifische IgE-Antikörper gegenüber Bienen- und Wespengift gefunden, so kann es sich um tatsächliche Doppelsensibilisierungen gegen beide Gifte oder um Kreuzreaktionen handeln. Kreuzreaktionen werden verursacht durch IgE-Bindung an homologe Proteinallergene (z. B. Hyaluronidase des Bienengifts und des Wespengifts, Homologe der humanen Dipeptidylpeptidase IV im Bienengift und Wespengift) oder durch Bindung an bestimmte Kohlenhydratseitenketten („cross-reactive carbohydrate determinants“, CCD; [4, 40]). CCD sind vor allem im Pflanzenreich weit verbreitete Pan-Epitope, kommen aber auch in Insektengiftkomponenten vor [41, 45, 61, 78]. Bromelain oder Meerrettichperoxidase sind reich an CCD und können daher – ebenso wie MUXF (CCD-Komponente von Bromelain) – zum Screening auf solche Antikörper im Patientenserum verwendet werden. Die Bestimmung von spezifischem IgE im Serum gegen die CCD-freien rekombinanten Allergene Api m 1 und Ves v 5 kann bei Nachweis von spezifischem IgE gegen sowohl Bienen- als auch Wespengesamtgift zusätzliche Hinweise auf die bestehende Sensibilisierung geben [42, 78]. Mit verschiedenen Insektengiften kreuzreagierende IgE-Antikörper können durch Inhibitionstests („Radioallergosorbenttest [RAST]“ oder Immunoblotinhibition) nachgewiesen werden [35, 46, 124]. Unter welchen Umständen nicht gegen das primär sensibilisierende Antigen gerichtete kreuzreagierende IgE-Antikörper klinisch bedeutsam sind, ist bisher nicht ausreichend geklärt. Zumindest in bestimmten Konstellationen sind solche IgE-Antikörper von hoher Relevanz [13]. Der Nachweis kreuzreagierender IgE-Antikörper im Serum ist daher stets sorgfältig individuell unter Berücksichtigung der Anamnese und der sonstigen Testbefunde zu bewerten.

Basale Serumtryptasekonzentration

Bei Erwachsenen mit systemischer Soforttypreaktion auf einen Hymenopterenstich ist die Bestimmung der bST angezeigt, bei Kindern im Fall einer schweren Reaktion. Die bST wird mittels eines kommerziellen Assays bestimmt, als Normwert wird meist die 95. Perzentile (11,4 µg/l nach Herstellerangabe) verwendet. Bei Erwachsenen mit Hymenopterenstichreaktion sind sehr schwere Stichreaktionen mit einer erhöhten bST assoziiert [33, 34, 54, 59, 108, 118]. Dabei steigt das Risiko bereits unterhalb der 95. Perzentile an: Gegenüber einer bST von 4,25 µg/l ist es bei einer Konzentration von 11,4 µg/l auf etwa das Doppelte erhöht [108]. Oft besteht bei einer bST über der 95. Perzentile auch eine Mastozytose [59]. Wurde bei Patienten mit systemischer Stichreaktion und bST > 11,4 µg/l eine Knochenmarkdiagnostik vorgenommen, so

ergab sich bei etwa 90 % der Untersuchten die Diagnose einer indolenten systemischen Mastozytose oder eines monoklonalen Mastzellaktivierungssyndroms [6]. Zum Vorgehen bei Verdacht auf eine Mastozytose wird auf die Leitlinie verwiesen [37].

Diagnostische Stichprovokation

Bei nicht hyposensibilisierten Patienten mit Hymenopterenstichreaktion sollten Stichprovokationstests mit einem lebenden Insekt nicht vorgenommen werden, da – im Gegensatz zur Provokation mit Nahrungs- oder Arzneimitteln – die Provokationsdosis nicht schrittweise gesteigert werden kann und damit das Risiko schwer beherrschbarer, manchmal lebensbedrohlicher Reaktionen besteht [1].

Das Ausbleiben einer systemischen Reaktion bei einer einzelnen Stichprovokation ist nicht verlässlich, da eine Wiederholung des Tests nach einiger Zeit bei ursprünglich nicht reagierenden erwachsenen Patienten in etwa 20 % doch zu Reaktionen führte, die in nahezu 50 % schwer verliefen [21]. Auch ist durch eine solche Stichprovokation eine Boosterung der allergischen Reaktionslage zu befürchten. In seltenen Einzelfällen kann im Kindesalter nach Aufklärung und Einverständnis der Eltern und des Patienten eine sequenzielle diagnostische Stichprovokation in einem spezialisierten Zentrum erwogen werden [38].

Bewertung der Ergebnisse der Diagnostik

Die Ergebnisse der Diagnostik werden von verschiedenen Variablen beeinflusst, die bei der Interpretation zu beachten sind:

- Die Unterscheidung von Biene und Wespe durch den Patienten ist oft nicht verlässlich.
- Zwischen Sensibilisierungsgrad und Schweregrad früherer oder Auftreten beziehungsweise Schweregrad zukünftiger systemischer Soforttypreaktionen wurde keine diagnostisch verwertbare positive Korrelation gefunden [29, 39, 48, 57, 83].
- In allen Testsystemen sind „falsch-negative“ und „falsch-positive“ Ergebnisse möglich. Im Vergleich zu Patienten mit Bienengiftallergie findet man bei solchen mit Wespengiftallergie spezifisches Serum-IgE gegen das auslösende Insektengesamtgift häufiger nicht oder in niedrigerer Konzentration [83].
- Nach einem Stich kommt es oft innerhalb von wenigen Wochen zu einem Anstieg der Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper im Serum [39, 93, 105]. Später folgt eine – manchmal rasche – Abnahme, auch bis unter die Nachweisgrenze [36, 67, 83]. Auch die Hauttestreagibilität kann mit der Zeit abnehmen [36].
- Bei Patienten mit einer Pricktestreaktion auf häufige Aeroallergene ist der Sensibilisierungsgrad gegenüber Hymenoptergift höher (niedrigere Hauttestschwelle, höhere Konzentration spezi-

Tabelle 5: Maßnahmen zur Vermeidung von Hymenopterenstichen (nach [103])

- Repellentien (chemische Insektenabwehrmittel) bieten keinen Schutz.
- Im Freien Verzehr von Speisen oder Getränken, Obst- oder Blumenpflücken, Aufenthalt in der Nähe von Abfallkörben, Mülleimern, Tiergehegen oder Fallobst sowie Verwendung von Parfüm oder parfümierten Kosmetika vermeiden.
- Nach dem Essen Hände waschen und Mund abwischen.
- Nicht aus Flaschen oder Getränkedosen trinken, Trinkgläser abdecken, Trinkhalme verwenden.
- Insekten nicht von Futterquellen verscheuchen, vor allem nicht mit hektischen Bewegungen.
- Die Haut durch Kleidung weitgehend bedeckt halten (zumindest bei Gartenarbeiten). Nicht Barfußlaufen, kein offenes Schuhwerk tragen. Beim Motorradfahren Helm, Handschuhe und Motorradkleidung der Haut dicht anliegend tragen. Offene Fahrradhelme sind mit einem Netz zu versehen.
- An Tagen mit schwülheißer Witterung besonders vorsichtig sein, da die Insekten bei solcher Witterung aggressiv sind.
- Ungünstig sind lose sitzende, leichte Bekleidungsstücke und dunkle Farben, zu bevorzugen sind helle Farben.
- Wohnungsfenster tagsüber geschlossen halten oder durch Insektennetze sichern. Abends kein Licht bei geöffneten Fenstern, da Hornissen nachtaktiv sind und dann bevorzugt Lichtquellen anfliegen.
- Auf versteckte Insekten (besonders im Bett oder in Schuhen) achten.
- Bienenstöcke oder Wespennester und deren Einzugsbereich sind zu meiden. Nester in der Nähe eines ständigen Aufenthalts müssen entfernt werden (durch Imker bzw. Feuerwehr).
- Wespenfallen oder Abwehrsprays können hilfreich sein.
- Bei Annäherung von Insekten oder in Nestnähe sind hastige oder schlagende Bewegungen zu vermeiden, langsam zurückziehen! Nester dürfen nicht erschüttert werden. Nicht in ein Flugloch hauchen.
- Bei Angriff durch Bienen oder Wespen den Kopf mit Armen oder Kleidung schützen. Der Rückzug darf nicht hektisch, sondern muss ganz langsam erfolgen.
- Im Fall eines Stichs die Stichstelle mit der Hand bedecken. Gegebenenfalls steckengebliebenen Stachel möglichst rasch entfernen. Achtung: Um ein Ausdrücken des Giftsacks zu vermeiden, den Stachelapparat nicht mit den Fingern zusammenpressen, sondern mit einem Fingernagel wegkratzen.

fischer Serum-IgE-Antikörper) als bei Patienten ohne Aeroallergensensibilisierung [84].

- Umgekehrt korreliert ein niedriger Gesamt-IgE-Spiegel auch mit einer niedrigen Konzentration der spezifischen Serum-IgE-Antikörper [5].

Trotz umfassender Tests und kritischer Wertung der Ergebnisse ist es nicht in allen Fällen möglich, zu einer eindeutigen Diagnose zu kommen. Das weitere Vorgehen ist dann individuell vom Spezialisten festzulegen.

Therapie

Akute Reaktion

Örtliche Reaktion: Die Behandlung einer örtlichen Reaktion erfolgt mit einem stark wirksamen topischen Glukokortikoid (in Creme- oder Gelgrundlage) sowie gegebenenfalls zusätzlich mit einem kühlenden feuchten Umschlag, der für etwa 20 min

belassen wird und im Abstand von mehreren Stunden ein- oder zweimal wiederholt werden kann. Weiter wird ein H1-blockierendes Antihistaminikum oral gegeben. Bei gesteigerter örtlicher Reaktion kann eine kurzfristige systemische Glukokortikoidtherapie (0,5–1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht p.o.) angezeigt sein. Bei Lokalisation einer gesteigerten örtlichen Stichreaktion im Kopf- oder Halsbereich wird zusätzlich eine Nachbeobachtung zur raschen Versorgung bei Auftreten einer Verlegung der Atemwege empfohlen. Obstruktionen der Luftwege werden symptombezogen behandelt.

Systemische Reaktion: Anaphylaxie wird entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie [96] behandelt.

Bei ungewöhnlichen Stichreaktionen ist meist die systemische Gabe eines Glukokortikoids Grundlage der Therapie, weiter wird symptomatisch behandelt.

Intoxikationen werden symptombezogen supportiv therapiert.

Langfristige Therapie

Patienten mit allergischen Stichreaktionen benötigen eine langfristige Versorgung. Ihre wesentlichen Komponenten sind:

- Allergenvermeidung,
- Selbsthilfemaßnahmen des Patienten bei erneutem Stich und
- SIT bei Patienten mit systemischer Soforttypreaktion (Anaphylaxie).

Über Maßnahmen zur Vermeidung von Hymenopterenstichen wird der Patient mündlich informiert, zusätzlich erhält er ein Merkblatt (Tab. 5). Zur Selbstbehandlung bei erneutem Stich sollen Arzneimittel verordnet werden, die vom Patienten stets mitzuführen sind („Notfallset“). Auch Patienten, die eine Hymenopteregift-SIT erhalten und eine Stichprovokation zur Überprüfung des Erfolgs ohne systemische Reaktion vertragen haben, sollten zur Abdeckung des Restrisikos die Notfallmedikation weiter mit sich führen.

Weiter wird dem Patienten das Verhalten im Fall eines erneuten Stichs erläutert (v. a. Entfernung eines in der Haut verbliebenen Stachels, Therapie-maßnahmen, bei Anaphylaxie Lagerung sowie Alarmierung der Umgebung und des Notarztes). Auch hier ist die zusätzliche Aushändigung eines Merkblatts zweckmäßig (Tab. 6).

Gesteigerte örtliche oder ungewöhnliche Reaktion:

Patienten mit gesteigerten örtlichen Reaktionen erhalten als Notfallmedikation ein stark wirksames topisches Glukokortikoid (in Creme- oder Gelgrundlage) sowie zusätzlich ein H1-blockierendes oral einzunehmendes Antihistaminikum zur sofortigen Anwendung nach

einem erneuten Stich. Weiter sollen sie möglichst rasch ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, damit gegebenenfalls eine kurzfristige systemische Glukokortikoidtherapie eingeleitet und eine Nachbeobachtung (vor allem bei Stichen in Kopf oder Hals mit Risiko einer Obstruktion der Atemwege) veranlasst werden können. Antibiotika sind bei nichtinfektiöser Lymphangitis oder Lymphadenopathie nicht indiziert. Hinsichtlich wiederholter gesteigerter örtlicher Stichreaktionen s. Abschnitt „Spezifische Immuntherapie – Örtliche oder ungewöhnliche Stichreaktion“.

Auch bei früheren ungewöhnlichen Stichreaktionen sollte bei erneutem Stich umgehend geklärt werden, ob eine systemische Glukokortikoidgabe und/oder weitere symptomatische Therapie erforderlich sind.

Anaphylaxie: Therapie der ersten Wahl ist die Insektengift-SIT, die nahezu alle Patienten vor erneuten systemischen Stichreaktionen schützen kann (s. Abschnitt „Spezifische Immuntherapie“). Sie macht aber nicht die übrigen Maßnahmen der langfristigen Therapie entbehrlich. Von der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Edukation (AGATE) wurde für Patienten mit Anaphylaxie ein Schulungsprogramm entwickelt, das die Praxis von Allergenvermeidung und Notfallbehandlung vermittelt. Diese Schulung wird derzeit evaluiert.

Zur Wirksamkeit der medikamentösen Notfallversorgung bei Anaphylaxie liegen keine kontrollierten Studien vor [12, 119, 120]. Die Empfehlungen beruhen auf der Kenntnis der Pathophysiologie der Anaphylaxie und der pharmakologischen Wirkung der Arzneistoffe. Die persönliche Notfallmedikation für Patienten mit Insektengiftanaphylaxie umfasst (Besonderheiten bei Kindern s. Tab. 7):

- schnellwirkendes H1-blockierendes Antihistaminikum (beispielsweise Cetirizin, Levocetirizin, Fexofenadin [8]) zur oralen Anwendung, einzunehmen in zwei- bis vierfacher Tagesdosis (unter Beachtung der Modalitäten des „off-label use“);
- Glukokortikoid zur oralen Anwendung (bei jüngeren Kindern gegebenenfalls Suppositorium), bei Erwachsenen 100 mg Prednisolonäquivalent, Dosis bei Kindern s. Tabelle 7;
- Adrenalin in Autoinjektor zur intramuskulären Applikation, Dosis bei Erwachsenen und Kindern ab 30 kg Körpergewicht 0,3 mg, bei Kindern von 15–30 kg Körpergewicht 0,15 mg (Adrenalinanwendung bei leichteren Kindern s. Tabelle 7);
- bei Patienten mit Asthma oder mit deutlicher Bronchialobstruktion bei früherer Anaphylaxie zusätzlich ein rasch wirkendes β_2 -Sympathomimetikum zur Inhalation.

Besteht ein erhöhtes Risiko durch Adrenalinnebenwirkungen (z. B. bei schwerer kardiovaskulärer Erkrankung, Hyperthyreose), ist die Indikation zur

Tabelle 6: Patientenmerkblatt „Verhalten bei neuerlichem Stich“ (nach [103])

Ruhe bewahren!

Menschen in der Umgebung über das Sticheignis und mögliche Folgen informieren.

Einen in der Haut verbliebenen Stachel sofort entfernen.

Medikamentöse Erstmaßnahmen:

Sofort bei Stich (außer bei erfolgreicher Hyposensibilisierung*):

- Verordnetes Antihistaminikum und
 - Kortisonpräparat entsprechend ärztlicher Anweisung anwenden
- Bei erfolgreicher Hyposensibilisierung* werden die Medikamente nur dann angewandt, wenn es wider Erwarten doch zu Beschwerden nicht nur an der Stichstelle kommt.
- Bei Atemnot, Schwellung im Mund-/Rachenbereich oder Kreislaufbeschwerden:
- Adrenalin injizieren

Unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen (außer bei erfolgreicher Hyposensibilisierung* und Ausbleiben von Allgemeinbeschwerden auf den neuerlichen Stich)!

*Ihr Allergologe hat bestätigt, dass ein Erfolg der Hyposensibilisierung aufgrund einer vertragenen Stichprovokation oder eines vertragenen Feldstichs sehr wahrscheinlich ist.

Selbstanwendung von Adrenalin durch einen Kardiologen zu überprüfen. Umgekehrt wird derzeit diskutiert, den Patienten für den Fall des Nichtansprechens auf die Adrenalininjektion mit einer zweiten Adrenalinosis zur Selbstanwendung auszurüsten. Inhalative Adrenalinpräparate werden zur Behandlung von Kreislaufreaktionen nicht mehr empfohlen [115].

Bei erneutem Stich durch das ursächliche – oder ein ähnliches, aber nicht sicher identifiziertes – Insekt

Tabelle 7: Besonderheiten der Notfallmedikation zur Selbstbehandlung bei Kindern (nach [94])

	Körpergewicht (kg)	Medikation
H1-Antihistaminikum	Alters-/gewichtabhängige Zulassung und Dosierung beachten	
Glukokortikoid	< 15	Oral Betamethason 0,5 mg/kg oder Suppositorium (z. B. 100 mg Prednisolon)
	15–30	Oral Prednisolon 2–5 mg/kg oder oral Betamethason 7,5 mg
	> 30	Oral Prednisolon 2–5 mg/kg oder oral Betamethason 15 mg
Adrenalin	< 7,5	Adrenalin 1:10.000; 0,1 ml/kg intramuskulär
	7,5–30	Autoinjektor mit 0,15 mg Adrenalin*
	> 30	Autoinjektor mit 0,3 mg Adrenalin

*Zugelassen für Patienten von 15–30 kg; bei Patienten von 7,5 bis < 15 kg sind die Modalitäten des „off-label use“ zu beachten.

nehmen nicht hyposensibilisierte Patienten oder solche, bei denen die Wirksamkeit der SIT noch nicht gesichert ist, sofort das Antihistaminikum sowie das Glukokortikoid ein. Erst bei Auftreten über Hautreaktionen hinausreichender systemischer Symptome wird Adrenalin injiziert. Abweichend hiervon wird in der Schweiz empfohlen, Adrenalin bereits bei einer generalisierten Hautreaktion anzuwenden. Hyposensibilisierte Patienten, die eine Stichprovokation zur Therapiekontrolle ohne Allgemeinreaktion vertragen haben, wenden die Notfallmedikation nur an, wenn es wider Erwarten doch zu systemischen Symptomen kommt.

Nach erneutem Stich sollen folgende Patienten unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen:

- Patienten mit aktueller systemischer Reaktion,
- bisher nicht hyposensibilisierte Patienten unabhängig von aktuellen Symptomen,
- hyposensibilisierte Patienten unabhängig von aktuellen Symptomen, sofern die Wirksamkeit der SIT noch nicht durch eine vertragene Stichprovokation (oder einen vertragenen Feldstich) belegt ist.

Grundsätzlich sollen Patienten mit Anaphylaxie nicht mit β -Blockern (auch nicht in Augentropfen) oder Angiotensin-converting-enzyme(ACE)-Hemmern therapiert werden, da unter dieser Medikation Reaktionen möglicherweise schwerer verlaufen und schwieriger zu behandeln sein können. Eine aktuelle Studie bestätigte, dass ACE-Hemmer ein unabhängiger Risikofaktor für besonders schwere Stichreaktionen sind, fand dies aber nicht für β -Blockertherapie [108]. Ehe Letzteres aber nicht durch weitere Daten gestützt wird, sollten β -Blocker weiter als Risikoarzneistoffe bei Anaphylaxie angesehen werden. Bei β -Blockertherapie ist ein Ausweichen auf andere Arzneimittel manchmal nicht möglich, bei zwingender Indikation zur β -Blockerbehandlung ist diese fortzuführen [75, 129]. ACE-Hemmer können meist durch andere Wirkstoffe ersetzt werden [109].

Spezifische Immuntherapie

In prospektiven kontrollierten Studien wurde die überlegene Wirksamkeit der SIT mit Bienen- oder Wespengift gegenüber Behandlung mit Ganzkörperextrakt oder Plazebo [44, 72] gezeigt. Kontraindikationen und sonstige Modalitäten der SIT sind entsprechend der Leitlinie „Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten Erkrankungen“ [49] auch bei Behandlung der Hymenoptereingiftallergie zu beachten. Weiter sind die Gebrauchsinformationen zu den einzelnen Hyposensibilisierungspräparaten zu berücksichtigen. Sie können in manchen Punkten auch von den Empfehlungen dieser Leitlinie abweichen. Der Patient ist vor Behandlungsbeginn darüber zu informieren, dass die SIT mindestens

drei Jahre durchgeführt werden muss und sich ein vorzeitiger Abbruch ungünstig auf die Erkrankung auswirken kann.

Während der SIT mit Hymenoptereingift in der Standarderhaltungsdosis von 100 μ g sind etwa 75–85 % der bienengiftallergischen und etwa 90–95 % der wespengiftallergischen Patienten vor einer systemischen Reaktion auf einen erneuten Stich geschützt [100]. Auch bei direktem Vergleich der Wirksamkeit war die SIT mit Bienengift weniger wirksam als die Therapie mit Wespengift [71]. Bei Therapieversagen, d. h. weiterem Auftreten einer systemischen Reaktion bei erneutem Stich, kann durch eine Steigerung der Erhaltungsdosis – meist sind 200 μ g ausreichend – fast immer doch noch ein Therapieerfolg erzielt werden [104]: Bei Wespengiftallergie waren nach Dosiserhöhung (bis zu 250 μ g) alle 22 Patienten geschützt, die eine systemische Reaktion auf eine Stichprovokation bei einer Erhaltungstherapie mit 100 μ g entwickelt hatten, bei Bienengiftallergie waren es 14 von 16 Patienten (Dosiserhöhung bis zu 200 μ g). Über die Schutzwirkung hinaus führt die Hymenoptereingift-SIT zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [80, 81, 97].

Indikation

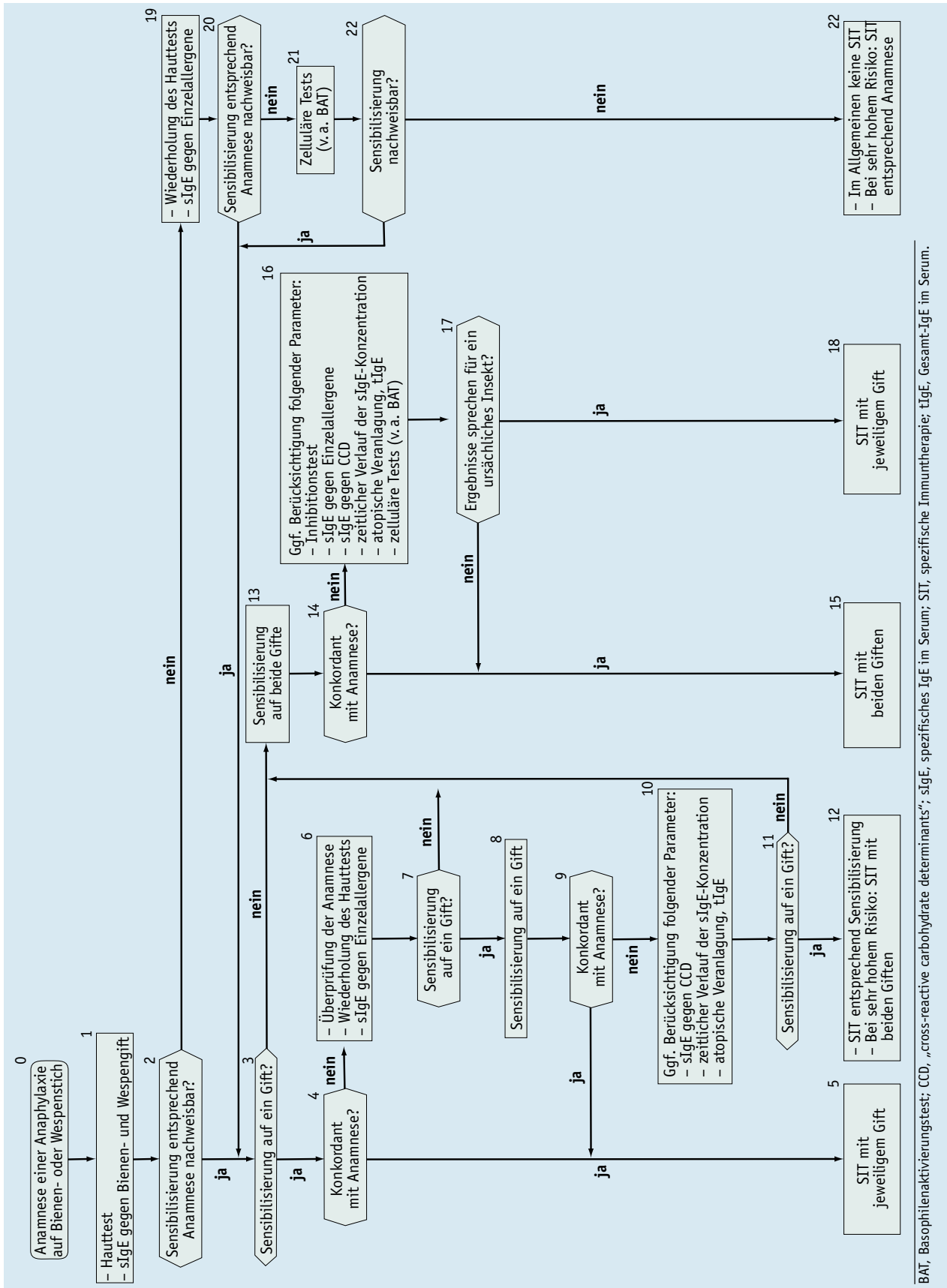
Nach den aktuellen Empfehlungen der EAACI [7] besteht bei Erwachsenen die Indikation zur SIT mit Hymenoptereingift bei

- Patienten mit einer Bienen- oder Wespenstichanaphylaxie vom Schweregrad \geq II sowie bei Patienten mit Stichreaktionen vom Schweregrad I mit Risikofaktoren oder Einschränkung der Lebensqualität durch die Insektengiftallergie *und*
- Nachweis einer Sensibilisierung (Hauttest, spezifisches Serum-IgE) auf das reaktionsauslösende Gift.

Wird bei hinweisender Anamnese bei Hauttests und IgE-Bestimmung keine Sensibilisierung gefunden, so können die Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen (insbesondere Basophilenaktivierungstest, Leukotrien- oder Histaminfreisetzungstest) herangezogen werden. Ohne Nachweis einer Sensibilisierung erfolgt im Allgemeinen keine SIT; eine Ausnahme hiervon kann bei Patienten mit sehr hohem Risiko schwerer Reaktionen (vor allem bei Mastozytose, Herz-Kreislauf- oder Atemstillstand bei früherer Anaphylaxie) bestehen.

Die Indikationsstellung zur SIT mit Bienen- oder Wespengift ist in Abbildung 1 als Algorithmus dargestellt.

In mehreren Studien mit jeweils großer Fallzahl wurde gefunden, dass eine frühere leichte Allgemeinreaktion auf einen Stich ein Risikofaktor für eine spätere schwere Stichanaphylaxie ist [58, 108, 121]. Eine Insektengift-SIT kann daher auch erwachsenen



BAT, Basophilienaktivierungstest; CCD, „cross-reactive carbohydrate determinants“; sIgE, spezifisches IgE im Serum; SIT, spezifische Immuntherapie; tIgE, Gesamt-IgE im Serum.

Abbildung 1. Algorithmus der Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie mit Bienen- und Wespengift, Einzelheiten (unter anderem zu Risikofaktoren, Patientenalter, Kontraindikationen) s. Text

Patienten mit Reaktionen vom Schweregrad I unabhängig von Zusatzfaktoren empfohlen werden. Auch der Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology empfiehlt die Insektengift-SIT allen Patienten ab dem 16. Lebensjahr unabhängig vom Schweregrad der systemischen Reaktion und von Risikofaktoren [64].

Besonderheiten bei Kindern: Lediglich für Kinder im Alter von zwei bis 16 Jahren konnte gezeigt werden, dass bei ausschließlich die Haut betreffenden systemischen Stichreaktionen auch ohne SIT spätere Stiche in weniger als 20 % erneut zu systemischen Reaktionen führten, wobei der Schweregrad nicht zunahm [131]. Bei Kindern mit solchen Reaktionen kann daher berechtigt auf eine Insektengift-SIT verzichtet werden. Dabei sollte das Vorgehen individuell, vor allem unter Berücksichtigung der Zuverlässigkeit der Anamnese, der Lebensqualität und möglicher Gefährdungen durch kindliches Verhalten, mit dem Kind und/oder seinen Sorgeberechtigten besprochen und festgelegt werden. Es ist auch zu berücksichtigen, dass Patienten, die als Kind ausschließlich eine Reaktion vom Schweregrad I entwickelt hatten, während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18 Jahren auf erneute Stiche ohne SIT in 13 %, nach SIT in keinem Fall systemische Reaktionen zeigten [30].

Schwangerschaft: Bei Gravidität sind systemische Stichreaktionen der Mutter auch für das Ungeborene mit einem bedeutsamen Risiko (Abort, Missbildungen) verbunden [17, 117]. Daher sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter die SIT vor Eintritt einer Schwangerschaft begonnen werden.

Körperliche oder geistige Behinderung: Patienten mit körperlicher oder geistiger Behinderung, denen Allergenvermeidung oder Selbsthilfe nicht oder nur eingeschränkt möglich sind, benötigen besonders dringlich eine SIT.

Hummel- oder Hornissenallergie: Anaphylaxie auf Hummelstiche ist in der Allgemeinbevölkerung selten, die Sensibilisierung erfolgt dann fast immer durch Bienenstiche. Üblich ist eine SIT dieser Patienten mit dem verwandten und teilweise kreuzreagierenden Gift der Biene [50]. Angesichts der nur teilweisen Kreuzreaktivität zwischen Hummel- und Bienengift [40] wäre allerdings bei besonderer Hummelexposition (z. B. in Gewächshäusern mit Hummeln zur Bestäubung) Hummelgift zur Behandlung zu bevorzugen [123]. Bei Allergie gegen Hornissegift, die meist durch Sensibilisierung auf Wespengift erworben wurde, erfolgt die Behandlung mit Wespengift. Weder Hummel- noch Hornissen-

gift stehen derzeit in Mitteleuropa kommerziell für die SIT zur Verfügung.

Örtliche oder ungewöhnliche Stichreaktion: Über Erfolge der SIT bei verzögert einsetzenden serumkrankheitsartigen Reaktionen [90] und bei gesteigerten örtlichen Reaktionen [31] wurde berichtet. Wiederholte gesteigerte örtliche Stichreaktionen können in besonderen Fällen, vor allem bei starker beruflicher Insektenexposition, eine Indikation zur SIT darstellen. Die Bedingungen des „off-label use“ sind dann zu beachten.

Kontraindikationen

Temporäre Kontraindikationen der SIT, z. B.

- interkurrenter grippaler Infekt,
- unzureichend eingestelltes Asthma,
- Impfung gegen Infektionserreger,
- Non-Compliance

gelten hier wie bei der Behandlung mit Aeroallergenen [49].

Demgegenüber sind dauerhafte Kontraindikationen, z. B.

- schwere kardiovaskuläre Erkrankung,
- maligne neoplastische Erkrankung,
- Immunerkrankung

beim potenziell lebensbedrohlichen Krankheitsbild der Hymenopterenangitanaaphylaxie nur relativ gültig: Die Entscheidung für oder gegen eine SIT ist bei solchen Kontraindikationen individuell und zusammen mit dem Arzt, der den Patienten wegen seiner Begleiterkrankung betreut, zu treffen [74]. Dabei ist durch individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zu entscheiden, ob der Verzicht auf eine SIT oder das – nicht selten nur hypothetische – Risiko einer Behandlung trotz Kontraindikation die größere Gefährdung für den Patienten darstellt. Bei manchen Kontraindikationen einer SIT mit Aeroallergenen, so vor allem schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder fortgeschrittenen Schäden am Respirationstrakt, besteht meist sogar eine besonders dringliche Indikation zur SIT mit Hymenopteregift. Denn bei solchen Erkrankungen ist ohne Schutz durch eine SIT das Risiko bei erneutem Stich meist wesentlich größer als dasjenige einer korrekt vorgenommenen SIT.

β-Blocker und ACE-Hemmer: Eine Behandlung mit β-Blockern (auch in Augentropfen) gilt derzeit als Kontraindikation. Oft ist ein Wechsel der Medikation möglich, der mindestens eine Woche vor Beginn der SIT erfolgen sollte. Bei absoluter Indikation zur β-Blockertherapie ist diese aber fortzuführen, wobei ein kardioselektiver Wirkstoff zu empfehlen ist. Manchmal kann zumindest während der Steigerungsphase der SIT der β-Blocker abgesetzt oder durch einen anderen Wirkstoff ersetzt werden. Ist auch dies nicht möglich, so wird die SIT mit Hymenopteregift

in der Steigerungsphase unter kontinuierlicher Überwachung vorgenommen und danach wie üblich fortgesetzt. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen waren Allgemeinreaktionen während Dosissteigerung und Erhaltungstherapie der Hymenopteregift-SIT sowie bei erneutem Stich mit oder ohne β -Blockerbehandlung vergleichbar häufig [75].

Die Häufigkeit systemischer Reaktionen auf eine Hymenopteregift-SIT war unter ACE-Hemmertherapie nicht erhöht [110, 132]. Dennoch sind ACE-Hemmer bei Patienten mit Hymenopteregift-SIT kontraindiziert [125]. Sie können fast immer durch eine andere Medikation ersetzt werden, was mindestens eine Woche vor Beginn der SIT erfolgen sollte. Ansonsten ist wie bei einer notwendigen β -Blockertherapie zu verfahren.

Maligne Erkrankungen und Immunstörungen:

Über Fallberichte hinausreichende Untersuchungen zur wechselseitigen Beeinflussung von Hymenopteregift-SIT und diesen Begleiterkrankungen gibt es nicht. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen erfolgt die Hymenopteregift-SIT, wenn die Neoplasie in Remission ist, nach Möglichkeit sollte auch die Phase des höchsten Progressionsrisikos vorüber sein. Treten Komplikationen der malignen Erkrankung ein, wird die SIT temporär oder dauerhaft abgesetzt.

Bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten, mit Autoimmunerkrankungen oder mit immunmodulierender Therapie ist neben dem möglichen Einfluss der SIT auf die Erkrankung oder Therapie auch eine Verminderung der Wirksamkeit der SIT in Betracht zu ziehen. Dabei sind Patienten mit Autoimmunerkrankungen in stabiler Remission oder unter immunmodulierender Basistherapie, für deren Wirkungen und Nebenwirkungen langjährige Erfahrung vorliegt, eher für eine SIT geeignet als Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder unter Therapie mit neuen, weniger gut charakterisierten Immuntherapien (z. B. zytokinblockierende Biologika).

Schwangerschaft: Während einer Schwangerschaft wird die Hymenopteregift-SIT nicht begonnen. Eine bei Eintritt einer Schwangerschaft bereits laufende und gut vertragene Erhaltungstherapie sollte fortgesetzt werden [117].

Durchführung der spezifischen Immuntherapie

Für die SIT sind wässrige Allergenzubereitungen sowie an Aluminiumhydroxid adsorbierte Depotpräparate verfügbar, die subkutan injiziert werden. Die Standarderhaltungsdosis ist 100 μ g Hymenopteregift. Die Wirksamkeit ist dosisabhängig [26, 71, 104]. Da die Therapie mit Bienengift weniger wirksam ist als diejenige mit Wespengift [71], können erwachsene Patienten mit Bienengiftallergie und

Risikofaktoren (Tab. 4) von vornherein mit einer erhöhten Erhaltungsdosis von 200 μ g behandelt werden; bei Mastozytose oder Imkern sollte dies jedenfalls erfolgen. Bei Kindern fehlen ausreichende Erfahrungen, das Vorgehen ist individuell festzulegen. Bei Patienten mit Wespengiftallergie kann bei ungewöhnlich hohem Risiko ebenfalls eine erhöhte Erhaltungsdosis von Beginn an angezeigt sein.

Die Auswahl des Gifts zur SIT erfolgt nach dem Gesamtergebnis der Diagnostik. Bestehen sowohl eine Bienen- als auch eine Wespengiftallergie oder kann nicht entschieden werden, ob ein Bienen- oder Wespenstich Ursache der Reaktion war, so wird mit beiden Giften behandelt. Letzteres gilt ganz besonders für Patienten mit hoher Gefährdung (Tab. 4).

Steigerungsphase. Für die Steigerungsphase gibt es zahlreiche Therapieprotokolle [103], zu deren Nebenwirkungen und Wirksamkeit nur einzelne vergleichende, prospektive kontrollierte Studien publiziert wurden [66, 100, 110]. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Wirksamkeit von der Erhaltungsdosis, nicht aber vom Vorgehen in der Steigerungsphase abhängt; demgegenüber beeinflusst das Therapieprotokoll die Nebenwirkungsrate (s. unten).

Es gibt zwei grundsätzlich unterschiedliche Vorgehensweisen in der Steigerungsphase:

- Schnellhyposensibilisierung (stationär mit wässriger Allergenzubereitung) mit Erreichen der Erhaltungsdosis nach Stunden (Ultra-Rush) bis wenigen Tagen (Rush),
- konventionelle SIT (ambulant mit wässriger oder aluminiumhydroxidadsorbierter Allergenzubereitung) mit Erreichen der Erhaltungsdosis nach Wochen bis Monaten, auch als Cluster-Protokolle.

Ein Protokoll zur Steigerung der üblichen Erhaltungsdosis von 100 μ g auf 200 μ g findet sich in Tabelle 8.

Protokolle mit Erreichen der Erhaltungsdosis erst nach mehreren Wochen bis Monaten sind nur

Tabelle 8: Steigerung der Erhaltungsdosis der spezifischen Immuntherapie über die erreichte Dosis von 100 μ g mit wässriger Insektengiftzubereitung

Zeit	Dosis (μ g)	
1. Tag	0 min	100
	+ 30 min	20
	+ 30 min	30
2. Tag	0 min	150
	+ 30 min	20
	+ 30 min	30
3. Tag	0 min	200

bedingt geeignet: Der Patient ist durch erneute akzidentelle Stiche längere Zeit weiter gefährdet, da die Schutzwirkung verzögert erreicht wird. Besteht bei Patienten ein erhöhtes individuelles Risiko für schwere Anaphylaxie (Tab. 4), so ist dies auch hinsichtlich systemischer Nebenwirkungen der SIT zu beachten. Für die Dosissteigerung ist die Schnellhyposensibilisierung in der Klinik die Methode der ersten Wahl. Patienten mit Risiko schwerer Anaphylaxie sind stets so zu behandeln.

Erhaltungsphase: Wurde die Erhaltungsdosis erreicht, werden die Intervalle der Injektionen schrittweise auf den Abstand der Erhaltungstherapie ausgedehnt. Wenn in der Steigerungsphase eine wässrige Allergenzubereitung verwendet wurde, kann nun mit einem Depotextrakt weiter behandelt werden. Kontraindikationen können sich durch die Aluminiumzufuhr ergeben, insbesondere bei bereits erhöhter Aluminiumexposition oder Niereninsuffizienz.

Die Allergenzubereitungen werden im ersten Behandlungsjahr alle vier Wochen, danach alle vier bis sechs Wochen injiziert. Bei Behandlung mit einem Bienengiftdepotpräparat war bei Erwachsenen eine Verlängerung des Injektionsintervalls auf acht Wochen ohne Verlust an Wirksamkeit möglich [106].

Nebenwirkungen

Örtliche Reaktion: Bei den meisten Patienten treten in der Steigerungsphase der SIT an den Injektionsstellen deutliche Rötungen und Schwellungen auf, die im weiteren Verlauf wieder an Stärke abnehmen. Sie können symptomatisch mit einer glukokortikoidhaltigen Creme und feuchten Umschlägen behandelt werden. Weiter kann eine Begleitmedikation mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum [10, 89] oder mit Montelukast [134] solche Reaktionen unterdrücken. Das Auftreten örtlicher Reaktionen war bei Anwendung eines Depotpräparats [106] oder von hochgereinigten Giftzubereitungen [3] vermindert.

Systemische Reaktion: Systemische anaphylaktische Reaktionen und subjektive Allgemeinbeschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Kopfschmerzen im Zusammenhang mit der Insektengift-SIT werden in der Literatur oft zusammenfassend als systemische Nebenwirkungen bezeichnet und nicht klar unterschieden. In 18 ausgewerteten Studien [101] wurde die Häufigkeit solcher systemischer Nebenwirkungen in der Einleitungsphase der Behandlung mit 3,1 % [56] bis 50 % [89] angegeben, schwere Reaktionen waren dabei sehr selten.

Systemische Nebenwirkungen sind häufiger in der Steigerungs- als in der Erhaltungsphase [66], bei Behandlung mit Bienengift sind sie bis zu achtmal häufiger als bei Therapie mit Wespengift [100]. Bei

Patienten mit Mastozytose [107] oder erhöhter bST [110] sind systemische anaphylaktische Reaktionen als Therapienebenwirkung häufiger als bei Patienten ohne Mastzellerkrankung. Auch bei Mastzellerkrankung sind systemische Nebenwirkungen aber meistens mild, in Einzelfällen kann es jedoch zu außerordentlich schweren Reaktionen kommen [79]. Es wird daher empfohlen, bei Patienten mit Mastzellerkrankung die Dosissteigerung stationär vorzunehmen und die Erhaltungstherapie besonders sorgfältig zu führen.

Weiter war bei Patienten mit antihypertensiver Therapie die Häufigkeit systemischer anaphylaktischer Reaktionen auf die SIT signifikant erhöht [110], ohne dass dies einem bestimmten Wirkstoff zuzuordnen war. Dies dürfte ein erhöhtes Risiko bei kardiovaskulärer Erkrankung widerspiegeln.

Dosissteigerung nach einem Ultra-Rush-Protokoll ist bei Wespengiftallergie meist gut verträglich [9], bei bienengiftallergischen Patienten kommt es dabei jedoch häufig zu ausgeprägten örtlichen Reaktionen und systemischen Nebenwirkungen [98]. In einer retrospektiven Multicenterstudie mit 840 Patienten [66] sowie in einer prospektiven europaweit durchgeführten Studie mit 684 Patienten [110] war eine rasche Dosissteigerung mit dem Auftreten systemischer anaphylaktischer Reaktionen der SIT assoziiert. Bei rascher Dosissteigerung sind daher die Vorkehrungen zur Erkennung und Therapie von systemischen Nebenwirkungen besonders wichtig.

Hinsichtlich systemischer anaphylaktischer Reaktionen war ein Depotpräparat im Vergleich zur wässrigen Zubereitung besser verträglich [106]. Depotpräparate können allerdings nicht zur Schnellhyposensibilisierung verwendet werden.

Zur Prävention leichterer systemischer Reaktionen war eine Begleitmedikation mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum wirksam [10, 89], schwerere Reaktionen werden dadurch offensichtlich nicht verhindert [89, 110]. Die Komedikation mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum beeinträchtigt die Wirksamkeit der SIT nicht [77].

Systemische anaphylaktische Reaktionen werden gemäß Leitlinie symptomatisch behandelt [96]. Ist es zu einer objektiven oder zu einer deutlichen subjektiven Nebenwirkung gekommen, ist hinsichtlich des weiteren Vorgehens die Gebrauchsinformation des Produktherstellers für das jeweilige Präparat zu beachten. Im Allgemeinen kann die Behandlung nach mindestens zwölfstündiger Symptombfreiheit fortgesetzt werden, wobei die Dosis meist zunächst um zwei Stufen reduziert und dann wieder nach Protokoll gesteigert wird.

Wiederholte systemische anaphylaktische Reaktionen: Wiederholte systemische anaphylaktische Reaktionen in der Steigerungsphase oder während der Erhaltungstherapie sind selten. Verlaufen solche

Reaktionen schwer, so können sie zum Abbruch der Therapie zwingen. Es ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit wiederholten anaphylaktischen Reaktionen auch kein Schutz vor einer erneuten systemischen Stichreaktion besteht. Da systemische Reaktionen auf die SIT – auch bei Erreichen der Erhaltungsdosis – auf ein Therapieversagen hinweisen [53, 70], ist bei diesen Patienten eine Erhaltungsdosis von 200 µg, wenn nötig auch höher, angezeigt. Das bei wiederholten systemischen Reaktionen auf die SIT empfohlene diagnostische und therapeutische Vorgehen ist in Tabelle 9 zusammengefasst; eine dauerhafte Verträglichkeit der SIT kann mit den dort unter Punkt 1 bis 3 genannten Maßnahmen allerdings häufig nicht erreicht werden.

Derzeit am aussichtsreichsten erscheint die Begleit- und/oder Vorbehandlung mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab, durch den in mehreren Fällen [23, 51, 92, 116, 133], aber nicht immer [122] die Verträglichkeit einer zuvor nicht tolerierten Hymenopteregift-SIT erreicht werden konnte. Da Omalizumab zur Prophylaxe der Anaphylaxie nicht zugelassen ist, müssen die Modalitäten des „off-label use“ beachtet werden. Die bisher publizierten Fallberichte sowie die Daten von klinischen Studien, in denen Omalizumab systemische Nebenwirkungen bei SIT mit Aeroallergenen verhinderte [11, 62], belegen dabei eindeutig, dass eine Komedikation mit Omalizumab bei Patienten mit schlecht verträglicher Hymenopteregift-SIT erfolversprechend ist. Es wird daher folgendes Vorgehen empfohlen:

- Bei Patienten mit wiederholten systemischen anaphylaktischen Reaktionen auf die SIT und Risikofaktoren (Tab. 4), die nicht beseitigt werden können, sollte bei Versagen der Begleittherapie mit einem H1-blockierendem Antihistaminikum eine Komedikation mit Omalizumab erfolgen.
- Ansonsten kann zunächst versucht werden, Verträglichkeit durch eine temporäre Behandlung mit der höchsten noch vertragenen Dosis zu erzielen (Tab. 9, Punkt 3). Gelingt dies nicht, ist auch hier eine Omalizumabkomedikation zu empfehlen.

Unter Omalizumab wird die SIT-Dosis auf 200 µg Insektengift, wenn nötig auch höher, gesteigert. Bei guter Verträglichkeit der SIT konnte in mehreren Fällen Omalizumab wieder abgesetzt werden. Wünschenswert ist eine prospektive randomisierte klinische Prüfung von Omalizumab bei Patienten mit Hymenopteregift-SIT, in der insbesondere Dauer und Dosis dieser Begleittherapie zu untersuchen sind.

Ungewöhnliche Nebenwirkungen: Äußerst selten sind ungewöhnliche Nebenwirkungen der SIT, beispielsweise serumkrankheitsartige Reaktionen, Granulome an der Injektionsstelle oder Vasculitis allergica. Häufiger kommt es an früheren Injektionsstellen zum Auftreten einer „recall urticaria“. Bei allen

Tabelle 9: Vorgehen bei wiederholten systemischen Reaktionen auf die spezifische Immuntherapie mit Hymenopteregift

1. Ermittlung (und, soweit möglich, Beseitigung) von Kofaktoren der Anaphylaxie:
 - Arzneimittel (v. a. β-Blocker, ACE-Hemmer)
 - Begleitende Atemwegsallergie oder Nahrungsmittelallergie
 - Chronische Infektion, andere Allgemeinerkrankung
 - Mastozytose und/oder erhöhte basale Serumtryptasekonzentration
2. Begleittherapie mit H1-blockierendem Antihistaminikum
3. Für etwa sechs Monate Behandlung mit höchster verträglicher Insektengift-dosis (ggf. nach Wechsel des Präparats) mit einem verkürzten Injektionsintervall, dann erneuter Versuch der Dosissteigerung (dabei ggf. Wechsel des Therapieprotokolls)
4. Begleit- und/oder Vorbehandlung mit Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab)

im zeitlichen Zusammenhang mit einer SIT auftretenden Symptomen ist zu erwägen, ob sie mit der Behandlung ursächlich verknüpft sein können. Ob und gegebenenfalls wie die Behandlung dann fortgeführt wird, ist individuell zu entscheiden.

Therapiekontrolle

Hymenopteregift-SIT hat vielfältige immunologische Effekte. Mit Methoden der klinischen Diagnostik lässt sich beispielsweise zeigen, dass es zu Beginn der Behandlung zu einem Anstieg der Hauttestreagibilität und der spezifischen IgE-Antikörper im Serum auf die Therapieallergene kommt. Später werden diese Reaktionsausfälle geringer, manchmal vollständig negativ. Die spezifischen Serum-IgG-Antikörper steigen demgegenüber an und bleiben längerfristig erhöht, initial bevorzugt IgG1-, später IgG4-Antikörper. Eine Überprüfung der klinischen Wirksamkeit der SIT anhand von Laborparametern ist jedoch bisher nicht möglich. Die einzige Methode zur Erkennung eines Versagens der Hymenopteregift-SIT ist die Beobachtung der Reaktion des Patienten auf den Stich eines lebenden Insekts.

Stichprovokation: Der Stichprovokationstest sollte – bei Kindern und Jugendlichen als Ergebnis einer Einzelfallentscheidung – etwa sechs (bis 18) Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis, bei besonderer Gefährdung des Patienten vor erneuter Exposition erfolgen. Vor Beginn des Tests bis mindestens eine Stunde danach müssen ein in der Notfallmedizin erfahrener Arzt, erfahrenes Pflegepersonal und alle zur Reanimation erforderlichen Arzneistoffe und Geräte verfügbar sein. Nach der Stichprovokation sollte der Patient bis zum Folgetag stationär überwacht werden.

Auf die detaillierte Darstellung des Vorgehens wird verwiesen [102]. Hier sei nur angemerkt, dass eine Stichprovokation am Behandlungsende wegen des Risikos der Verstärkung der allergischen Reak-

tionslage nicht erfolgen soll. Weiter würde bei Auftreten einer systemischen Reaktion am geplanten Behandlungsende eine Fortführung der SIT mit erhöhter Dosis über mindestens weitere drei bis fünf Jahre nötig werden.

Eine systemische anaphylaktische Reaktion auf die Stichprovokation beweist das Therapieversagen. Demgegenüber hat eine vertragene Stichprovokation zwar einen hohen prädiktiven Wert bezüglich der Verträglichkeit weiterer Stiche, eine völlig sichere Feststellung der Schutzwirkung erlaubt sie aber nicht [130]. Üblicherweise wird der Stichprovokationstest mit einem einzelnen Insekt durchgeführt. Ob dabei geschützte Patienten auch mehrere Stiche vertragen, ist unbekannt; mehrere Stiche als Auslöser einer Insektengiftanaphylaxie sind ein seltenes Ereignis.

Eine systemische anaphylaktische Reaktion auf einen akzidentellen Stich („Feldstich“), der sicher durch das krankheitsursächliche Insekt erfolgte, ist wie eine nicht vertragene Stichprovokation zu werten. Ein ohne systemische Symptome vertragener Feldstich ist prognostisch einer vertragenen Stichprovokation unterlegen [70]. Dabei ist auch an „Anflugstiche“, bei denen kein Gift injiziert wird (keine örtliche Reaktion), zu denken. Bei Feldstichen ist eine zuverlässige entomologische Klassifikation des stechenden Insekts anzustreben.

Reagiert der Patient auf die Stichprovokation oder einen Feldstich erneut mit systemischen anaphylaktischen Symptomen, so erfolgt zeitnah eine Steigerung der Erhaltungsdosis, durch die fast immer ein vollständiger Schutz erreicht wird [104]. Dieser sollte wiederum durch eine Stichprovokation überprüft werden. Meist ist bei unzureichender Wirksamkeit der Standarderhaltungsdosis von 100 µg eine Dosiserhöhung auf 200 µg ausreichend, selten ist eine weitere Steigerung nötig. Eine Dosis > 300 µg sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung gegeben werden, da hiermit keine größeren Erfahrungen bestehen und mögliche toxische Wirkungen – bei Wespengift eher als bei Bienengift – in Betracht zu ziehen sind.

Kontrolluntersuchungen: Es werden die Compliance überprüft und Faktoren erfasst, die gegebenenfalls eine Erhöhung der Behandlungsdosis oder eine verlängerte Therapiedauer nötig machen. Die Kontrolluntersuchungen umfassen:

- Anamnese (vor allem Verträglichkeit der SIT, Reaktion auf akzidentelle Hymenopterenstiche, Auftreten bzw. Verlauf von Begleiterkrankungen, Anwendung von Arzneimitteln),
- Überprüfung des Mitführens und der Haltbarkeit der Arzneistoffe des Notfallsets [20],
- Hautpricktests mit Hymenopteregift und
- Bestimmung der hymenopteregiftspezifischen IgE-Antikörper im Serum.

Auf Intradermaltests mit Hymenopteregift sollte bei den Verlaufsuntersuchungen verzichtet werden.

Anamnese und Überprüfung des Notfallsets erfolgen vor jeder SIT-Injektion. Hauttests und serologische Untersuchungen sollen zusätzlich nach jedem akzidentellen Hymenopterenstich (dann möglichst rasch sowie zusätzlich vier bis sechs Wochen nach dem Stich), vor einem Stichprovokationstest, vor Beendigung der Hymenopteregift-SIT sowie bei wesentlichen Nebenwirkungen der Behandlung vorgenommen werden. „Auffällige“ Testbefunde (z. B. Anstieg der Hauttestreaktivität oder der spezifischen IgE-Antikörper im Serum nach längerer Therapie oder nach Therapieende) sind unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsbildes zu bewerten, für sich allein sind sie kein Grund für Änderungen des Therapieplans.

Therapiedauer

Nach Absetzen der Hymenopteregift-SIT geht bei bis zu 15 % der Patienten die Schutzwirkung innerhalb von fünf bis zehn Jahren verloren [28]. Ein bleibender Schutz ist nur von einer Dauertherapie zu erwarten. Pragmatisch kann aber bei Patienten ohne Risikofaktoren die SIT beendet werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind [69]:

1. Die Erhaltungstherapie erfolgte über mindestens drei bis fünf Jahre,
2. die Injektionen wurden ohne systemische anaphylaktische Nebenwirkungen vertragen und
3. ein Stich des ursächlichen Insekts (bevorzugt Stichprovokation) führte zu keiner systemischen Reaktion.

Sind die Bedingungen 2 oder 3 nicht erfüllt, so wird empfohlen, die Behandlung bis zum Verlust der Hauttestreaktivität und der spezifischen IgE-Antikörper im Serum gegenüber dem zur Behandlung verwendeten Hymenopteregift fortzusetzen [69]. Solche negativen Testausfälle belegen allerdings nicht sicher den Verlust der Hymenopteregiftallergie.

Bei Patienten mit Risikofaktoren (Tab. 4) ist ein differenziertes Vorgehen erforderlich:

- Bei besonderer Insektenexposition erfolgt die Hymenopteregift-SIT über die übliche Behandlungsdauer hinaus bis zum Ende des intensiven Kontakts. Dabei sollte die SIT mindestens über sechs Monate nach dem letzten Stich fortgeführt werden.
- Bei erhöhtem Risiko für schwere Anaphylaxie hängt die Therapiedauer vom Risikoprofil des Patienten ab. Eine lebenslange SIT mit Hymenopteregift wird empfohlen bei Patienten mit:
 - Mastozytose (ggf. auch bei erhöhter bST ohne Mastozytose),
 - Herz-Kreislauf- oder Atemstillstand durch Hymenopteregiftanaphylaxie oder
 - anderen außergewöhnlich hohen Risiken.

Im Übrigen wird die Therapiedauer bei Patienten mit Risiko schwerer Anaphylaxie individuell festgelegt, ein pragmatisches – allerdings nicht sicheres – Kriterium kann hier der Verlust der Sensibilisierung (Hauttest, spezifische IgE-Antikörper im Serum) sein.

Bei langfristiger Insektengift-SIT würde eine Verlängerung der Injektionsintervalle die Behandlung erleichtern. Jedoch gibt es bisher keine verlässlichen Studien, die einen Erhalt der Wirksamkeit bei einem solchen Vorgehen belegen. Für die SIT mit Bienengift wurde gezeigt, dass bei nur noch halbjährlichen Injektionen in einem inakzeptabel hohen Prozentsatz von 25 % keine Schutzwirkung mehr besteht [25]. Außerhalb von Studien sollte eine Verlängerung der üblichen Injektionsintervalle derzeit nicht erfolgen.

Auch nach Beendigung der Hymenopteregift-SIT sind Maßnahmen zur Vermeidung erneuter Stiche und das Mitführen der persönlichen Notfallmedikation durch den Patienten erforderlich. Es werden regelmäßige Untersuchungen im Abstand von ein bis zwei Jahren mit Erhebung der Anamnese (Aufreten bzw. Verlauf von Begleiterkrankungen, Anwendung von Arzneimitteln, Eintritt oder Änderung von anderen Risiken) und Überprüfung des Mitführens und der Haltbarkeit der Arzneistoffe des Notfallsets empfohlen. Kommt es zu einem erneuten akzidentellen Hymenopterenstich, so sollten auch nach Beendigung der Insektengift-SIT Hautpricktests mit Hymenopteregift und die Bestimmung der hymenopteren-spezifischen IgE-Antikörper im Serum erfolgen. Von Stichprovokationstests als Routineuntersuchung zur Überprüfung der Persistenz der Schutzwirkung wird abgeraten, da ein Wiederauftreten oder eine Verstärkung der allergischen Reaktions-

lage durch die Allergenexposition („Boostereffekt“) nicht auszuschließen sind. Bei erneuter Hymenopteregiftanaphylaxie soll sich der Patient unverzüglich vorstellen. Es sind dann wiederum allergologische Diagnostik und SIT erforderlich.

Verfahren zur Konsensbildung

Erstellungsdatum: 25. November 2010; nächste Überarbeitung geplant: 28. Februar 2015; Stufe: 2k; betroffene ICD-Nummern: T63.4, T78.2, T78.3, T78.4, Q 82.2.

Expertengruppe

- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI): Prof. Dr. C. P. Bauer, Prof. Dr. D. Berdel, Prof. Dr. T. Biedermann, Prof. Dr. K. Brockow, Prof. Dr. T. Jakob, Prof. Dr. B. Przybilla, Dr. H.-C. Råwer, PD Dr. F. Ruëff, Dr. A. Walker, Prof. Dr. B. Wedi
- Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA): Prof. Dr. Th. Fuchs, Prof. Dr. H. F. Merk
- Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA): Prof. Dr. J. Forster, Prof. Dr. E. Hamelmann, PD Dr. H. Ott, Prof. Dr. R. Urbanek
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG): Prof. Dr. T. Biedermann, Prof. Dr. K. Brockow, Prof. Dr. Th. Fuchs, Prof. Dr. T. Jakob, Prof. Dr. H. F. Merk, Prof. Dr. B. Przybilla, PD Dr. F. Ruëff, Prof. Dr. B. Wedi
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ): Prof. Dr. J. Forster
- Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI): Prof. Dr. W. Aberer, Prof. Dr. R. Jarisch
- Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI): Prof. Dr. U. Müller

Verantwortliche Bearbeiter

Prof. Dr. B. Przybilla
PD Dr. F. Ruëff
Dr. A. Walker
Dr. H.-C. Råwer

Finanzierung

Diese Leitlinie wurde von den beteiligten Gesellschaften finanziert und ohne Unterstützung durch Dritte erarbeitet.

Literatur

1. Bauer CP. Stichprovokationen zur Diagnostik von Insektengift-Allergien? *Allergologie* 1986; 9: 514 (**Evidenzgrad 4**)
2. Bilò MB, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339–49 (**Evidenzgrad 4**)
3. Bilò MB, Severino M, Cilia M, Pio A, Casino G, Ferrarini E, Campodonico P, Milani M. The VISYT trial: venom immunotherapy safety and tolerability with purified vs. non-purified extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 57–61 (**Evidenzgrad 1b**)
4. Blank S, Seismann H, Bockisch B, Braren I, Cifuentes L, McIntyre M, Rühl D, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW, Grunwald T, Spillner E. Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. *J Immunol* 2010; 184: 5403–13 (**Evidenzgrad 2b**)
5. Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy* 2011; 66: 222–8 (**Evidenzgrad 3**)
6. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, Castellani L, Bonetto C, Frattini F, Dama A, Martinelli G, Chilosi M, Senna G, Pizzolo G, Zanotti R. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 680–6 (**Evidenzgrad 3**)
7. Bonifazi F, Jutel M, Bilò BM, Birnbaum J, Müller U. Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459–70 (**Evidenzgrad 4**)
8. Borchard U. Neue H₁-Antihistaminika im Vergleich. *Allergologie* 2003; 26: 24–32 (**Evidenzgrad 4**)

9. Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1231–35 (**Evidenzgrad 3**)
10. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 458–63 (**Evidenzgrad 1b**)
11. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, Mokhtarani M, Seyfert-Margolis V, Asare A, Bateman K, Deniz Y. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 117: 134–40 (**Evidenzgrad 1b**)
12. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD007596 (**Evidenzgrad 1a**)
13. Commins SP, Platts-Mills TAE. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 652–7 (**Evidenzgrad 4**)
14. Dugas-Breit S, Przybilla B, Dugas M, Arnold A, Pfundstein G, Küchenhoff H, Ruëff F. Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 643–9 (**Evidenzgrad 3**)
15. Eberlein B. Ergänzende zelluläre In-vitro-Diagnostik bei Hymenopterengiftallergie. *Allergo J* 2007; 16: 258–63 (**Evidenzgrad 4**)
16. Eberlein-König B, Rakoski J, Behrendt J, Ring J. Use of CD63 expression as marker of in vitro basophil activation in identifying the culprit in insect venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 10–6 (**Evidenzgrad 3**)
17. Erasmus C, Blackwood W, Wilson J. Infantile multicystic encephalomalacia after maternal bee sting anaphylaxis during pregnancy. *Arch Dis Child* 1982; 57: 785–7 (**Evidenzgrad 4**)
18. Erdmann SM, Sachs B, Kwicien R, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy* 2004; 59: 1102–9 (**Evidenzgrad 3**)
19. Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 647–60 (**Evidenzgrad 3**)
20. Fischer J, Knaudt B, Caroli UM, Biedermann T. Factory packed and expired – about emergency insect sting kits. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 729–33 (**Evidenzgrad 3**)
21. Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, Heide S van der, Monchy JG de. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 431–6 (**Evidenzgrad 3**)
22. Fuchs Th, Ippen H. Tod nach Wespenstich als Berufs-unfall – ein Begutachtungsproblem. *Dermatosen* 1986; 34: 144–6 (**Evidenzgrad 4**)
23. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 225–9 (**Evidenzgrad 4**)
24. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 182–4 (**Evidenzgrad 3**)
25. Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 352–7 (**Evidenzgrad 3**)
26. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 370–4 (**Evidenzgrad 3**)
27. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szkló M, Valentine MD, Lichtenstein LM. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262: 240–4 (**Evidenzgrad 1b**)
28. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 385–90 (**Evidenzgrad 3**)
29. 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: 897–901 (**Evidenzgrad 3**)
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: 668–674 (**Evidenzgrad 3**)
31. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1371–5 (**Evidenzgrad 2a**)
32. Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T. Increased rate and greater severity of allergic reactions to insect sting among schoolchildren with atopic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 757–62 (**Evidenzgrad 3**)
33. Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, Burow G, Mitev V, Biedermann T. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy* 2010; 65: 919–23 (**Evidenzgrad 3**)
34. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and Hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216–20 (**Evidenzgrad 3**)
35. Hamilton RG, Wisenauer JA, Golden DB, Valentine MD, Adkinson NF. Selection of Hymenoptera venoms for immunotherapy on the basis of patient's IgE antibody cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 651–9 (**Evidenzgrad 3**)
36. Harries MG, Kemeny DM, Youlten LJ, Mills MM, Lessof MH. Skin and radioallergosorbent tests in patients with sensitivity to bee and wasp venom. *Clin Allergy* 1984; 14: 407–12 (**Evidenzgrad 2a**)
37. Hartmann K, Biedermann T, Brockow K, Grabbe J, Horny HP, Lippert U, Maurer M, Raitchel M, Rietschel E, Ruëff F, Sotlar K. Mastozytose. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). *Allergo J* 2009; 18: 196–207 (**Evidenzgrad 4**)
38. Hauk P, Friedl K, Kaufmehl K, Urbanek R, Forster J. Subsequent insect stings in children with hypersensitivity to Hymenoptera. *J Pediatr* 1995; 126: 185–90 (**Evidenzgrad 3**)
39. Heinig JH, Engel T, Weeke ER. Allergy to venom from bee or wasp: the relation between clinical and immunological reactions to insect stings. *Clin Allergy* 1988; 18: 71–8 (**Evidenzgrad 3**)
40. Hemmer W. Kreuzreaktionen zwischen Hymenopteren-giftallergenen. *Allergo J* 2009; 18: 359–72 (**Evidenzgrad 4**)
41. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with

- stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1045–52 (**Evidenzgrad 3**)
42. Hofmann SC, Pfender N, Weckesser S, Huss-Marp J, Jakob T. Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 265–7 (**Evidenzgrad 2b**)
 43. Hompes S, Kirschbaum J, Scherer K, Treudler R, Przybilla B, Henzgen M, Worm M. Erste Daten der Pilotphase des Anaphylaxie-Registers im deutschsprachigen Raum. *Allergo J* 2008; 17: 550–5 (**Evidenzgrad 3**)
 44. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amadio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299: 157–61 (**Evidenzgrad 2a**)
 45. Jappe U, Raulf-Heimsoth M. Allergologische In-vitro-Diagnostik und kreuzreaktive Kohlenhydratpitope. *Allergo J* 2007; 16: 264–74 (**Evidenzgrad 4**)
 46. Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A. In vitro Hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 2006; 61: 1220–9 (**Evidenzgrad 3**)
 47. Jong NW de, Vermeulen AM, Groot H de. Allergy to bumblebee venom. III. Immunotherapy follow-up study (safety and efficacy) in patients with occupational bumblebee-venom anaphylaxis. *Allergy* 1999; 54: 980–4 (**Evidenzgrad 3**)
 48. Kampelmacher MJ, Zwan JC van der. Provocation test with a living insect as a diagnostic tool in systemic reactions to bee and wasp venom: a prospective study with emphasis on the clinical aspects. *Clin Allergy* 1987; 17: 317–327 (**Evidenzgrad 3**)
 49. Kleine-Tebbe J, Buße A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs Th, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp M, Lässig W, Merk H, Niggemann B, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Virchow JC, Wagenmann M, Wedi B, Worm M. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 2009; 18: 508–37 (**Evidenzgrad 4**)
 50. Kochuyt AM, Van Hoeyveld E, Stevens EA. Occupational allergy to bumble bee venom. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 190–5 (**Evidenzgrad 4**)
 51. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008; 63: 376–8 (**Evidenzgrad 4**)
 52. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac M, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1730–7 (**Evidenzgrad 3**)
 53. Kroth J, Linhardt A, Przybilla B, Ruëff F. Ergebnisse der Stichprovokation während Hyposensibilisierung mit Hymenopterengift. *Allergo J* 2010; 19: 39–40 (**Evidenzgrad 3**)
 54. Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of Hymenoptera sting and age. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 65–9 (**Evidenzgrad 3**)
 55. Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N. Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2007 (**Evidenzgrad 4**)
 56. Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 94–6 (**Evidenzgrad 3**)
 57. Linden PW van der, Hack CE, Struyvenberg A, Zwan JK van der. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 151–9 (**Evidenzgrad 3**)
 58. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study I, 1979–1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 370–81 (**Evidenzgrad 3**)
 59. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357: 361–2 (**Evidenzgrad 3**)
 60. Ludolph-Hauser D, Schöpf P, Ruëff F, Przybilla B. Okkult kutane Mastozytose. *Hautarzt* 2001; 52: 390–3 (**Evidenzgrad 4**)
 61. Mahler V, Gutgesell C, Valenta R, Fuchs Th. Natural rubber latex and Hymenoptera venoms share immunoglobulin E epitopes accounting for cross-reactive carbohydrate determinants. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1446–56 (**Evidenzgrad 3**)
 62. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, Zeldin RK. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 383–9 (**Evidenzgrad 1b**)
 63. Mauss V. Bionomie und Abwehrverhalten der in Deutschland vorkommenden allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen. *Hautarzt* 2008; 59: 184–93 (**Evidenzgrad 4**)
 64. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, Deshazo R, Tracy J, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Portnoy JM, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 869–86 (**Evidenzgrad 4**)
 65. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960–1980. *Allergy* 1983; 38: 195–200 (**Evidenzgrad 3**)
 66. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy* 2000; 55: 1005–10 (**Evidenzgrad 3**)
 67. Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Søborg M. Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three-year follow-up study. *Clin Allergy* 1986; 16: 433–40 (**Evidenzgrad 4**)
 68. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3: 331–3 (**Evidenzgrad 4**)
 69. Müller U, Mosbech H (eds). Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14): 37–46 (**Evidenzgrad 4**)
 70. Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 702–9 (**Evidenzgrad 3**)
 71. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529–35 (**Evidenzgrad 2b**)
 72. Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. *Allergy* 1979; 34: 369–78 (**Evidenzgrad 2b**)
 73. Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 343–7 (**Evidenzgrad 4**)

74. Müller UR. Hymenoptereingiftanaphylaxie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Hautarzt* 2008; 59: 206–11 (Evidenzgrad 4)
75. Müller UR, Haeblerli G. Use of β -blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606–10 (Evidenzgrad 3)
76. Müller UR, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 1989; 44: 412–18 (Evidenzgrad 3)
77. Müller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, Steiner U, Haeblerli G, Akdis M, Helbling A, Schnyder B, Blaser K, Akdis C. Clinical and immunological effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1001–7 (Evidenzgrad 1b)
78. Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeblerli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespa* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m 1 and Ves v 5. *Allergy* 2009; 64: 543–8 (Evidenzgrad 2a)
79. Niedoszytko M, Monchy J de, Doormaals JJ van, Jassem E, Oude Elberink JN. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009; 64: 1237–45 (Evidenzgrad 4)
80. Oude Elberink JN, Heide S van der, Guyatt GH, Dubois AE. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 699–704 (Evidenzgrad 3)
81. Oude Elberink JN, Heide S van der, Guyatt GH, Dubois AE. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 883–9 (Evidenzgrad 1b)
82. Przybilla B, Ring J, Wielgosch J. Der Basophilen-Histamin-Freisetzungstest als diagnostische Methode bei Hymenoptereingift-Allergie. *Hautarzt* 1988; 39: 662–70 (Evidenzgrad 4)
83. Przybilla B, Ring J, Griesshammer B. Diagnostische Befunde bei Hymenoptereingiftallergie. Zur Bedeutung von Anamnese, Hauttest und RAST. *Allergologie* 1989; 12: 192–202 (Evidenzgrad 3)
84. Przybilla B, Ring J, Griesshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1991; 46: 570–6 (Evidenzgrad 3)
85. Przybilla B, Ring J, Ruëff F. Anaphylaxie – Klinisches Bild und Diagnose. *Hautarzt* 2007; 58: 1025–31 (Evidenzgrad 4)
86. Przybilla B, Ruëff F, Fuchs Th, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D. Insektengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 2004; 13: 186–190 (Evidenzgrad 4)
87. Przybilla B, Müller U, Jarisch R, Ruëff F. Erhöhte basale Serumtrypsinasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenoptereingiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 2004; 13: 440–2 (Evidenzgrad 4)
88. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 451–2 (Evidenzgrad 4)
89. Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000; 55: 484–8 (Evidenzgrad 1b)
90. Reismann RE, Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 331–7 (Evidenzgrad 3)
91. Rerinc HC, Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Przybilla B. Diagnose und Differentialdiagnose der Anaphylaxie. In: Schultze-Werninghaus G, Fuchs Th, Bachert C, Wahn U, Hrsg. *Manuale allergologicum*. München Orlando: Dustri, 2008: 669–83 (Evidenzgrad 4)
92. Rerinc C, Ruëff F, Przybilla B. Recurrent severe anaphylactic reactions to venom immunotherapy (VIT): omalizumab induces tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: S29 (Evidenzgrad 4)
93. Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 166–8 (Evidenzgrad 3)
94. Rietschel E, Beyer K, Lange L, Laub O, Leupold W, Niggemann B. Anaphylaxie bei Kindern und Jugendlichen. *Allergo J* 2009; 18: 117–23 (Evidenzgrad 4)
95. Ring J, Meßmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–9 (Evidenzgrad 3)
96. Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs Th, Huttegger I, Kapp A, Klimek L, Müller U, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Reibien W, Rietschel E, Ruëff F, Schnadt S, Tryba M, Worm M, Sitter H, Schultze-Werninghaus G. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). *Allergo J* 2007; 16: 420–34 (Evidenzgrad 4)
97. Roesch A, Boerzsoenyi J, Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Outcome survey of insect venom allergic patients with venom immunotherapy in a rural population. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 292–7 (Evidenzgrad 3)
98. Ruëff F, Przybilla B. Ultrarush immunotherapy in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 928–9 (Evidenzgrad 4)
99. Ruëff F, Przybilla B. Venom immunotherapy: adverse reactions and treatment failure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 307–11 (Evidenzgrad 4)
100. Ruëff F, Przybilla B. Nebenwirkungen und Erfolg der Insektengiftsensibilisierung. *Allergo J* 2005; 14: 560–8 (Evidenzgrad 4)
101. Ruëff F, Przybilla B. Insektengiftsensibilisierung. Nebenwirkungen und Therapieerfolg. *Hautarzt* 2008; 59: 200–5 (Evidenzgrad 4)
102. Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1996; 51: 216–25 (Evidenzgrad 4)
103. Ruëff F, Przybilla B, Fuchs Th, Gall H, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2000; 9: 458–72 (Evidenzgrad 4)
104. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1027–32 (Evidenzgrad 3)
105. Ruëff F, Werfel S, Przybilla B. Änderung der Konzentration Insektengift-spezifischer IgE-Antikörper im Serum nach systemischer Stichreaktion als diagnostischer Parameter. *Allergo J* 2003; 12: S51–S53 (Evidenzgrad 3)
106. Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy* 2004; 59: 589–95 (Evidenzgrad 2a)
107. Ruëff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 284–8 (Evidenzgrad 4)

108. Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1047–54 (**Evidenzgrad 3**)
109. Ruëff F, Bilò MB, Müller U, Przybilla B. Risk of severe anaphylaxis for patients with Hymenoptera venom allergy: Are angiotensin-receptor blockers comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitors? Reply. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1171–2 (**Evidenzgrad 4**)
110. Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of side effects during the build-up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. A study of the EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 105–11 (**Evidenzgrad 3**)
111. Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, Lauret MG, Loiry M. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C₄ release. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1166–71 (**Evidenzgrad 3**)
112. Schäfer T. Epidemiologie der Insektengiftallergie. *Allergo J* 2009; 18: 353–8 (**Evidenzgrad 4**)
113. Schäfer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 1996; 51: 372–7 (**Evidenzgrad 3**)
114. Scherer K, Weber JM, Jermann TM, Krautheim A, Tas E, Ueberschlag EV, Cammarata M, Bircher AJ. Cellular in vitro assays in the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 122–32 (**Evidenzgrad 2a**)
115. Schlegel C, Fux R, Biedermann T. Über die Verwendung von inhalierbarem Adrenalin im Notfallset bei Patienten mit Allergien vom Soforttyp. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 420–6 (**Evidenzgrad 4**)
116. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007; 62: 963–4 (**Evidenzgrad 4**)
117. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 709–12 (**Evidenzgrad 3**)
118. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Rasp G, Zwan JK van der, Linden PW van der. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994; 14: 190–204 (**Evidenzgrad 2a**)
119. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2009; 64: 204–12 (**Evidenzgrad 1a**)
120. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H₁-antihistamines fort he treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62: 830–7 (**Evidenzgrad 1a**)
121. Solley GO. Stinging and biting insect allergy: an Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 532–7 (**Evidenzgrad 3**)
122. Soriano Gomis V, Gonzalez Delgado P, Niveiro Hernandez E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 225–6 (**Evidenzgrad 4**)
123. Stern A, Wüthrich B, Müllner G. Successful treatment of occupational allergy to bumblebee venom after failure with honeybee venom extract. *Allergy* 2000; 55: 88–91 (**Evidenzgrad 4**)
124. Straumann F, Bucher C, Wüthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting IgE antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 268–74 (**Evidenzgrad 3**)
125. Stumpf JL, Shehab N, Patel AC. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 699–703 (**Evidenzgrad 4**)
126. Sturm G, Kränke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 928–33 (**Evidenzgrad 3**)
127. Sturm GJ, Böhm E, Trummer M, Weiglhofer I, Heineemann A, Aberer W. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy* 2004; 59: 1110–7 (**Evidenzgrad 3**)
128. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic sensitization to Hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 261–4 (**Evidenzgrad 3**)
129. TenBrook JA Jr, Wolf MP, Hoffman SN, Rosenwasser LJ, Konstam MA, Salem DN, Wong JB. Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 977–82 (**Evidenzgrad 1a**)
130. Urbanek R, Kemeny DM, Richards D. Sub-class of IgG anti-bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy. *Clin Allergy* 1986; 16: 317–22 (**Evidenzgrad 3**)
131. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwitrovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990; 323: 1601–3 (**Evidenzgrad 1b**)
132. White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 426–30 (**Evidenzgrad 4**)
133. Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Omalizumab ermöglicht Einleitung einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienengift bei Risikopatient mit erhöhter Serumtryptase. *Allergo J* 2005; 14: 515 (**Evidenzgrad 4**)
134. Wöhrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 137–42 (**Evidenzgrad 1b**)