

Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie

Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI)

F. RUËFF, B. PRZYBILLA, T. FUCHS, H. GALL, J. RAKOSKI, W. STOLZ, D. VIELUF
FÜR DIE ARBEITSGRUPPE INSEKTENGIFTALLERGIE

Diagnosis and therapy of bee and wasp venom allergies – A position paper of the German Society for Allergology and Clinical Immunology

Schlüsselwörter

Insekten-giftallergie – Diagnose – spezifisches IgE – Hautpricktest – Stichprovokation – spezifische Immuntherapie – Risiken – Therapie

Key words

insect venom allergy – diagnosis specific IgE – prick test – sting challenge – hyposensitization – risks – treatment

Einleitung

0,8–5% der Bevölkerung sind von systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen, bis zu 19% von gesteigerten örtlichen Reaktionen auf Insektenstiche betroffen (36). Fast allen systemischen Reaktionen liegt ein IgE-vermittelter Mechanismus zugrunde, klinisch kommt es zum Auftreten von Symptomen der Soforttypallergie. Es handelt sich somit um anaphylaktische Reaktionen. In Deutschland werden jährlich etwa 10–40 Todesfälle infolge systemischer Stichreaktionen erfasst. Die tatsächliche Häufigkeit ist aber wahrscheinlich größer. Insbesondere bei plötzlichen Todesfällen aus unklarer Ursache ist auch an eine Insekten-giftanaphylaxie zu denken; post mortem fanden sich in solchen Fällen signifikant häufiger als bei Kontrollen Hymenopteren-gift-spezifische IgE-Antikörper (58).

Im deutschen Sprachraum wird die ganz überwiegende Mehrzahl der systemischen Reaktionen durch Stiche der Honigbiene (*Apis mellifera*, im Folgenden als Biene bezeichnet) oder bestimmter Faltenwespen (*Vespula germanica*, *Vespula vulgaris*, im Folgenden als Wespen bezeichnet) verursacht. Selten lösen andere Hymenopteren wie Hummeln (*Bombus* spp.), andere Faltenwespen (*Dolichovespula* spp.), oder Hornissen (*Vespa crabro*) systemische Stichreaktionen aus. Auch Feldwespen (*Polistes* spp.), Holzbienen (*Xylocopa* spp.), Ameisen (*Formicidae*), oder bestimmte Dipteren (Mücken, Bremsen) können prinzipiell Ursache solcher Reaktionen sein (42, 47); zahlenmäßig spielen sie jedoch in Mitteleuropa kaum eine Rolle.

Anaphylaktische Reaktionen auf Insektenstiche sind potenziell lebensbedrohlich, so dass der allergische Patient zum Schutz vor weiteren Reaktionen geeignete Maßnahmen ergreifen muss. Diese umfassen

- ▶ Karenz,
- ▶ Pharmakotherapie und

- ▶ Hyposensibilisierung (allergenspezifische Immuntherapie).

Seit standardisierte Bienen- und Wespengift-Zubereitungen für die allergologische Diagnostik und Therapie verfügbar sind, kann die Hymenopteren-gift-Allergie äußerst wirksam behandelt werden. So führt die Hyposensibilisierung in etwa 80 bis nahezu 100% zu klinischem Schutz (51), das heißt bei neuerlichem Stich kommt es nicht mehr zu einer systemischen Reaktion vom Soforttyp. Da somit eine sehr effiziente Behandlung zur Verfügung steht, ist die Diagnostik zur Klärung von Insektenstichreaktionen besonders wichtig geworden.

Es bestehen zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung von Befunden und der Behandlung bei Hymenopteren-gift-Allergie. Dieses Positionspapier gibt Leitlinien zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen auf der Grundlage des derzeitigen Kenntnisstandes.

1. Diagnose

Die Diagnostik hat das Ziel,

- ▶ die Art der aufgetretenen Reaktion zu klassifizieren,
- ▶ den Pathomechanismus der Stichreaktion aufzudecken und
- ▶ das auslösende Insekt zu identifizieren.

Eine über die Anamnese hinausgehende Diagnostik sollte nur dann vorgenommen werden, wenn der Patient über eine systemische Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit einem Insektenstich berichtet. Denn bei etwa einem Viertel der Allgemeinbevölkerung können durch Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im Serum und/oder Hauttests Anhaltspunkte für eine Hymenopteren-gift-Sensibilisierung gefunden werden, wobei eine klinisch manifeste Allergie nur selten vorliegt (18, 32, 55). Solche somit häufig „positiven“ Testbefunde können zu erheblicher Verunsicherung führen, wenn wegen feh-

Stand
31.05.2000

lender systemischer Reaktion schließlich doch keine Hyposensibilisierung indiziert ist.

Abweichend hiervon können in Einzelfällen, z.B. beim Vorliegen besonders ausgeprägter verstärkter örtlicher Reaktionen oder bei klinisch nicht sicher einzuordnenden Reaktionen, dennoch Haut- und In-vitro-Tests weiterführend sein.

1.1 Anamnese

Ein Fragebogen zur strukturierten Anamneseerhebung findet sich in Tabelle 1.

1.1.1 Art der Reaktion

Örtliche, durch die toxische Wirkung des Giftes ausgelöste Reaktionen zeigen sich als umschriebene, meist schmerzhafte Schwellung und Rötung an der Stichstelle. Gesteigerte örtliche Reaktionen (größer als 10 cm im Durchmesser, meist länger als 24 Stunden persistierend) sind vermutlich durch allergische Mechanismen verursacht, aber nicht unbedingt IgE-vermittelt. Erfolgt ein Stich in Mund- oder Rachenschleimhaut, so kann durch eine örtliche toxische oder allergische Reaktion eine lebensbedrohliche Schwellung ausgelöst werden.

Die Symptome systemischer Reaktionen vom Soforttyp werden durch einen oder wenige Stiche ausgelöst und reichen von ausschließlich die Haut betreffenden Veränderungen (Juckreiz, Flush, Urtikaria, Quincke-Ödem) über Rhinokonjunktivitis, Atemnot, Übelkeit, Schwindelgefühl, leichte Herz-/Kreislaufbeschwerden bis hin zum Vollbild des anaphylaktischen Schockes, der mit Herz-Kreislauf-/Atemstillstand tödlich verlaufen kann. Die einzelnen Symptome sind gezielt und bei mehreren Stichreaktionen für jedes einzelne Ereignis zu erfragen. Hierauf basierend wird eine Schweregrad-Einteilung der systemischen Reaktion vorgenommen (Tab. 2). Darüber hinaus kann auch die Therapie einer Stichreaktion Hinweise auf den Schweregrad geben. Ärztliche Befundberichte sind zu berücksichtigen.

Wesentlich für die retrospektive Diagnose einer anaphylaktischen Reaktion ist die Angabe von sichtbaren Symptomen wie Urtikaria oder Quincke-Ödem. Sie sind jedoch nicht obligat und bei schweren Reaktionen mit rasch eintretender Bewusstlosigkeit werden sie oft nicht bemerkt. Möglichen Hinweisen auf eine psycho-vegetative Reaktion ist nachzugehen, so beispielsweise Pfötchenstellung der Hände als Hinweis auf eine Hyperventilationstetanie oder Auftreten von Beschwerden vergleichbar dem als Insektengift-Anaphylaxie gedeuteten Ereignis bei Angstbesetzten medizinischen Eingriffen (z.B. Blutabnahme, zahnärztliche Behandlung). Das Intervall zwischen Stich und Reaktionsbeginn kann Hinweise auf die Reaktionsform geben: Traten unspezifische Symptome wie Herzklopfen, Schwächegefühl,

Schweißausbruch wenige Sekunden nach dem Stich auf, so kann dies auf eine psycho-vegetative Reaktion hinweisen. Systemische anaphylaktische Reaktionen setzen meist nach wenigen Minuten bis innerhalb einer halben Stunde ein, rascheres (innerhalb Sekunden) aber auch späteres Auftreten (nach mehreren Stunden oder sehr selten nach Tagen [45]) ist möglich. Bei sehr langem Intervall ist eine Serumkrankheits-artige Reaktion zu erwägen.

Systemische toxische Reaktionen können bei einer sehr großen Anzahl von Stichen auftreten. Bei Erwachsenen muss es hier wohl zu mehr als 50 Stichen kommen, bei Kleinkindern können bereits bei einer erheblich geringeren Anzahl von Stichen Symptome auftreten (24, 61). Im Vordergrund stehen bei systemischen toxischen Reaktionen Hämolyse, Rhabdomyolyse, zentralnervöse Störungen, Niereninsuffizienz und Leberparenchymschäden. Solche Ereignisse sind selten und anamnestisch im Allgemeinen eindeutig zuzuordnen.

Ungewöhnliche Reaktionen nach einem oder wenigen Stichen sind sehr selten und hinsichtlich der Pathogenese unklar. Serumkrankheits-artige Bilder, Vaskulitis, Nephropathie, Neuropathie, Dermatitis oder thrombozytopenische Purpura wurden beschrieben (23, 66).

1.1.2 Auslösendes Insekt

Gattung und Art des reaktionsauslösenden Insektes bleiben häufig unsicher. Jedoch können die anamnestischen Angaben des Patienten Hinweise geben, die unter Berücksichtigung der Ergebnisse der sonstigen Diagnostik weiterführend sind. Die Angaben des Patienten dürfen allerdings nicht überschätzt werden, da nicht von jedem Bienen und Wespen unterschieden werden können. Bei Diskrepanz zwischen den anamnestischen Angaben zum stechenden Insekt und sonstigen Befunden ist davon auszugehen, dass sich der Patient wahrscheinlich geirrt hat.

Die Berücksichtigung der Umstände beim Stichereignis kann Hinweise auf das auslösende Insekt geben. So überwintern Bienen als Völker und können auch während des Winters an warmen Tagen zahlreich ausschwärmen. Stiche erfolgen allerdings zumeist in der Zeit von Frühling bis Herbst. Wespen bauen erst während des Frühlings (ab April) größere Populationen auf, so dass mit Stichen eher im Hochsommer und Herbst (bis etwa Dezember) zu rechnen ist. Bienen sind weniger aggressiv als Wespen und stechen im Allgemeinen nur bei Bedrohung. Stiche, die in der Umgebung eines Bienenstocks oder in der Nähe von Blüten (beispielsweise beim Barfußlaufen im Klee) erfolgen, sprechen für Bienen als auslösende Insekten. Wespen sind aggressiver, sie stechen zum Teil „spontan“ (auch im Vorbeiflug!); Wespenstiche er-

Tabelle 1
Fragebogen zur Erhebung der Anamnese

1. Können Sie die Einzelheiten der Sticheignisse, die bei Ihnen zu allergischen Reaktionen geführt haben, schildern?

	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Datum des Stiches (Monat/Jahr)	_____	_____	_____
Stechendes Insekt	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Biene	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich
Wespe	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich
Sonstige(s)	_____	_____	_____
Unbekannt	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sicher <input type="checkbox"/> Fraglich <input type="checkbox"/>
Ort des Stiches:	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Gesicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kopfhaut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mundschleimhaut/Zunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges (Bitte nennen)	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Blieb der Stachel in der Haut stecken?	1. Stich	2. Stich	3. Stich
	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Weiß nicht	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Weiß nicht	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Weiß nicht
In welcher Umgebung wurden Sie gestochen?	1. Stich	2. Stich	3. Stich
In der Nähe waren:			
Abfall/Abfallkörbe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nahrungsmittel, Getränke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blumen/Blüten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges (Bitte nennen)	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Wie kam es zum Stich? (genaue Umstände des Sticheignisses)	1. Stich	2. Stich	3. Stich
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
Medikamentenanwendung vor dem Stich (auch Augentropfen berücksichtigen):	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Nein, keine Medikamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Name des Präparats (Bitte nennen):	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

Örtliche Reaktion auf den Stich:	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Nach wievielen Minuten/Stunden? (Bitte nennen)	_____	_____	_____
Größe der Schwellung etwa:	_____ cm	_____ cm	_____ cm
Falls unbekannt:			
Kleiner als 10 cm im Durchmesser:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Größer als 10 cm im Durchmesser:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allgemeine Beschwerden nach dem Stich:	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Nach wievielen Minuten/Stunden? (Bitte nennen)	_____	_____	_____
Juckreiz am ganzen Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hitzegefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautausschlag am ganzen Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesichtsschwellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schnupfen, Naselaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rötung der Augenbindehaut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kloß-/Engegefühl im Hals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hustenreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atemnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Druck auf der Brust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Harndrang/-abgang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stuhldrang/-abgang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwächegefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzrasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schüttelfrost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Todesangst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewusstlosigkeit (Dauer in min.?)	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Sonstiges	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
2. Haben Sie Notfallmedikamente angewandt?	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angewandte Medikamente (Bitte nennen):	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
3. Erfolgte eine ärztliche Behandlung?	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ja, durch Hausarzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Notarzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krankenhaus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Welche Behandlung? (Bitte nennen)	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
Name und Anschrift des behandelnden Arztes oder der Klinik:	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

4. Sind Sie seit der letzten allergischen Reaktion nochmals von einer Biene oder Wespe gestochen worden?

Nein

Ja, Datum: _____

Datum _____

Datum _____

Stich durch

Stich durch

Stich durch

Biene

Biene

Biene

Wespe Weiß nicht

Wespe Weiß nicht

Wespe Weiß nicht

5. Welchen Beruf üben Sie aus und seit wann?

Gegebenenfalls frühere Tätigkeiten: _____

6. Befinden sich Bienenstöcke/-stände in Ihrer Umgebung?

Nein

Ja

Weiß nicht

7. Bestehen oder bestanden bei Ihnen folgende Krankheiten?

Heuschnupfen

Nein

Ja

Weiß nicht

Asthma

Nein

Ja

Weiß nicht

Neurodermitis (atopisches Ekzem)

Nein

Ja

Weiß nicht

8. Bestehen oder bestanden bei Ihnen andere Erkrankungen (z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen)?

Nein

Ja

Welche

9. Liegt derzeit eine Schwangerschaft vor?

Nein

Weiß nicht

Ja, in der _____ Woche

10. Nehmen Sie derzeit Medikamente ein?

Nein

Ja

Präparat _____

Dosis _____

Präparat _____

Dosis _____

Präparat _____

Dosis _____

Nur für den Arzt: Sind darunter Beta-Blocker, ACE-Hemmer oder nichtsteroidale Antirheumatika?

Nein

Ja, Wirkstoffe

11. Wurde bereits ein Allergietest auf Insektengifte durchgeführt?

Nein

Ja

Wann (Monat und Jahr)? _____

Durch wen? _____

Methode/Ergebnis _____

12. Wurde bereits eine Hyposensibilisierung durchgeführt?

Nein

Ja

Von (Monat/Jahr) _____ bis (Monat/Jahr) _____

Mit welchem Präparat/Allergen? _____

Ergebnis _____

folgen oft in der Nähe von Nahrungsmitteln, Obst, Getränken oder Abfall. Während der Bienenstachel nach einem Stich meistens in der Haut verbleibt, ist dies bei Wespenstichen seltener der Fall.

1.1.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren sind eine erhöhte Exposition gegen Hymenopteren und Faktoren, die zu bedrohlichen Stichreaktionen disponieren. Die folgenden Punkte sind hier zu berücksichtigen:

- ▶ Beruf mit erhöhter Exposition gegenüber Hymenopteren, z.B. Obst- oder Bäckereiverkäufer, Feuerwehrmann, Waldarbeiter, Landwirt, Gärtner, Getränkeausfahrer, Müllabfuhr
- ▶ Intensiv betriebene Freizeitaktivitäten wie Gärtnerei, Schwimmen, Tennis, Radfahren, Golf
- ▶ Bienenzucht durch den Patienten selbst oder in der Familie bzw. Nachbarschaft
- ▶ Motorradfahren
- ▶ Begleiterkrankungen, v.a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Asthma oder Mastozytose (zur Erfassung: Hautinspektion und Bestimmung der basalen Mastzell-Tryptase im Serum)
- ▶ Höheres Patientenalter
- ▶ Körperliche oder psychische Belastungssituationen
- ▶ Anwendung von Beta-Blockern oder ACE-Hemmern, möglicherweise auch von nicht-steroidalen Antirheumatika
- ▶ Schwere Stichreaktion (\geq Schweregrad III) in der Anamnese.

1.2 Hauttests

Die allgemeinen Voraussetzungen für die Durchführung von Prick- bzw. Intrakutan- tests müssen erfüllt sein.

1.2.1 Testzeitpunkt

Die Hauttests sollten möglichst bald, aber frühestens zwei Wochen nach dem letzten Stichereignis vorgenommen werden. Neben einer Refraktärperiode durch die anaphylaktische Reaktion ist auch die dabei verabreichte Medikation zu berücksichtigen. Mögli-

cherweise könnte eine zweimalige Hauttestung unmittelbar nach dem Stich und nach weiteren vier bis sechs Wochen zuverlässiger sein (16).

1.2.2 Praktische Durchführung

Hauttests mit Hymenoptereingiften können ambulant durchgeführt werden. Bei Patienten mit schweren Stichreaktionen oder anderen Risikofaktoren sollten die Hauttests stationär mit Überwachung bis zum nächsten Tag erfolgen.

Die Hauttests werden in jedem Falle mit Bienengift (*Apis mellifera*) und Wespengift (*Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*) durchgeführt, soweit erforderlich auch mit anderen Insektengiften. Zusätzlich zweckmäßig ist ein Pricktest mit verbreiteten Aeroallergenen (beispielsweise Katzen-, Hausstaubmilben-, Gräserpollenallergene) zur Erfassung einer atopischen Diathese.

Die Hauttests werden mit ansteigenden Konzentrationen der Hymenoptereingifte zur Erfassung der Reaktionsschwelle im Allgemeinen schrittweise ausgeführt (Endpunkttitration). Schwellenkonzentration ist diejenige Giftkonzentration, auf die eine eindeutige Soforttypreaktion auftritt. Im Pricktest übliche Konzentrationsstufen sind 0,1 μ g, 1,0 μ g, 10 μ g und 100 μ g Hymenoptereingift/ml. Tritt im Pricktest keine Reaktion auf, so wird ein Intrakutantest (0,1/1,0 μ g/ml) vorgenommen. Kommt es zu einer Hautreaktion bereits bei der niedrigsten verwendeten Konzentrationsstufe, so werden zur Feststellung der Hauttestschwelle weitere Verdünnungsstufen hergestellt und zusätzlich getestet. Werden ausschließlich Intrakutantests durchgeführt, so sind die Konzentrationen um den Faktor 100–1000 niedriger zu wählen. Eine zusätzliche

Tabelle 2
Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktoider Reaktionen.

Grad	Haut	Gastrointestinal-Trakt	Respirations-Trakt	Herz-Kreislauf-System
I	Juckreiz Urtikaria Flush			
II	Juckreiz Urtikaria Flush	Nausea	Dyspnoe Rhinorrhoe	Tachykardie ($\Delta > 20/\text{Min.}$) Hypotension ($\Delta > 20 \text{ mm Hg systolisch}$)
III	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Bronchospasmus Zyanose	Schock, Bewusstlosigkeit
IV	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Herz-/Kreislaufstillstand

Nicht alle genannten Symptome treten obligat auf; die Klassifizierung erfolgt nach dem weitreichendsten Symptom (nach 48).

Ablesung nach einem oder mehreren Tagen kann verzögerte oder späte Reaktionen erfassen.

1.3 In-vitro-Tests

1.3.1 Testzeitpunkt

Auch In-vitro-Tests sollten möglichst rasch, frühestens aber zwei Wochen nach dem letzten Stichereignis vorgenommen werden. Für die Konzentration der IgE-Antikörper ist bekannt, dass diese unmittelbar nach einer Stichreaktion abfallen kann (27); die Allergenexposition hat jedoch einen Booster-Effekt und führt zu einem Anstieg der spezifischen IgE-Antikörper in den folgenden Wochen (27, 40). Dieser Anstieg der spezifischen IgE-Antikörper nach einem Stich kann eine wesentliche Information über das ursächliche Insekt geben, so dass Bestimmungen unmittelbar nach dem Stich und zusätzlich etwa vier bis sechs Wochen später diagnostisch wertvoll sein können (16).

1.3.2 Untersuchungen

Zur Basisdiagnostik gehört die Bestimmung Insektengift-spezifischer IgE-Antikörper im Serum. Sie können mit verschiedenen kommerziellen Testverfahren, deren Empfindlichkeit unterschiedlich sein kann, gemessen werden. Es wird empfohlen, ein möglichst sensitives Verfahren zu verwenden. Bei fehlendem Nachweis von spezifischem IgE mit einer Methode kann es bei eindeutiger, auf eine Insektengiftallergie hinweisender Anamnese sinnvoll sein, die Untersuchung mit einem anderen Verfahren zu wiederholen.

Andere In-vitro-Untersuchungen sind nur dann erforderlich, wenn Hymenoptereingift-spezifisches IgE im Serum auch bei wiederholter Bestimmung nicht nachweisbar ist und unter Berücksichtigung von Anamnese und Hauttestergebnissen keine Therapie-relevante Diagnose gestellt werden kann. In Betracht kommen dann v.a. Histamin- oder Leukotrien-Freisetzungstest und Immunoblot. Auch diese Tests können „positiv“ sein, ohne dass dies von klinischer Relevanz ist.

Spezifische Serum-IgG-Antikörper steigen nach Hymenopterenstich an (40). Ihre Konzentration gibt einen Hinweis auf den stattgefundenen Kontakt, was gegebenenfalls diagnostisch genutzt werden kann. Spezifisches IgG darf aber nicht als „Schutzantikörper“ fehlinterpretiert werden; hyposensibilisierte Patienten mit systemischer Reaktion bei neuerlichem Stich können sogar höhere Konzentrationen an Hymenoptereingift-spezifischen IgG-Antikörpern haben als solche mit klinischer Verträglichkeit des Stiches (31).

1.4 Stichprovokation

Von manchen Arbeitsgruppen wurde die Stichprovokation mit einem lebenden Insekt als diagnostisches Instrument zur Identifizierung derjenigen Patienten empfohlen, die eine Hyposensibilisierung benötigen (4, 19, 21, 64). Patienten, die bei Stichprovokation keine systemische Reaktion vom Soforttyp entwickelten, erhielten keine Hyposensibilisierung.

Bereits die Beobachtung unbehandelter Hymenoptereingift-allergischer Patienten zeigt, dass nur etwa zwischen 10% und 60% bei einem neuerlichen Stich wieder systemisch reagieren (25, 41, 44, 46). Dies erlaubt jedoch keine Aussage über die Reaktion auf weitere Stiche: Wurde bei Patienten, die eine erste Stichprovokation vertrugen, eine weitere Stichprovokation vorgenommen, so traten in etwa einem Viertel doch wieder anaphylaktische Reaktionen auf, die teilweise schwer verliefen (13). Von manchen wird eine solche sequentielle Stichprovokation zur Diagnostik bei kindlichen Patienten empfohlen (12, 19).

Eine Stichprovokation soll daher bei nicht hyposensibilisierten Patienten unterbleiben, da sie bei Fehlen einer systemischen Stichreaktion keinen diagnostischen Aussagewert hat (51). Die subkutane Applikation von Insektengift als Alternative zur Stichprovokation mit dem Ziele der Identifizierung behandlungsbedürftiger Patienten ist in ihrem Aussagewert nicht belegt und daher abzulehnen.

1.5 Beurteilung der Befunde

Aus dem Nachweis einer Sensibilisierung, dass heißt bei Haut- oder In-vitro-Testreaktionen auf Hymenoptereingifte ohne bisherige systemische Reaktion vom Soforttyp, ergibt sich keine Indikation für eine Hyposensibilisierung.

Problematisch ist es, wenn systemische Stichreaktionen vom Soforttyp aufgetreten sind, jedoch Hauttests und die Bestimmung spezifischer Serum-IgE-Antikörper keine oder nur nicht eindeutige Ergebnisse erbringen. Solche Testergebnisse werden eher bei Fehlen einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen Aeroallergene sowie bei längerem Zeitabstand zwischen Stichereignis und Diagnostik gefunden. Es sollten dann die Hauttests und die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im Serum wiederholt und gegebenenfalls zusätzliche In-vitro-Tests (s. 1.3.2) vorgenommen werden. Bei Wespengiftallergie ist im Vergleich zur Bienengiftallergie häufiger die Konzentration Hymenoptereingift-spezifischer Serum-IgE-Antikörper niedriger.

Nicht selten bestehen Diskrepanzen zwischen der Stärke der Testreaktionen auf Bienen- oder Wespengift und der Zuordnung der Stichreaktion zu dem wahrscheinlich auslösenden Insekt. Am

auffälligsten ist dies bei Patienten mit Doppelsensibilisierungen bei anamnestisch nur einmaligem Stichereignis. Sofern spezifische IgE-Antikörper gegen beide Hymenoptereingifte gefunden werden, kann als zusätzliche diagnostische Maßnahme ein Inhibitionstest („RAST-Inhibition“, „Immunoblot-Inhibition“) zum Nachweis einer möglichen Kreuzreaktivität auf die Hymenoptereingifte versucht werden. Die Ergebnisse solcher Inhibitionstests sind sehr sorgfältig zu interpretieren, da eine vollständige Hemmung der Bindung spezifischer IgE-Antikörper an das eine Gift durch Präinkubation mit dem anderen oft nicht gelingt.

2. Therapie

Die Therapie umfasst als allgemeine Maßnahmen

- ▶ Karenz
- ▶ Pharmakotherapie
- ▶ als kausale Behandlung die Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie).

2.1 Allgemeine Maßnahmen

Der Patient ist eingehend, am besten unter Zuhilfenahme eines Merkblattes (Tab. 3) über Karenzmaßnahmen zur Vermeidung neuerlicher Stiche zu informieren. Besteht eine behandlungsbedürftige Bienengiftallergie, so müssen Imker die Bienenpflege so lange ruhen lassen, bis ein wirksamer Schutz durch die Hyposensibilisierung eingetreten ist.

In seltenen Fällen kann es sich bei der Insektengiftallergie auch um eine Berufskrankheit handeln (14). Ist dies der Fall, so sind die Erstellung einer Berufskrankheitsanzeige und zur Zeit des Insektenflugs auch geeignete Karenzmaßnahmen am Arbeitsplatz erforderlich.

Dem Patienten sind Medikamente zur Selbstbehandlung bei neuerlichen Stichen zu verordnen („Notfallset“). Es sind dies (34, 37, 60):

- ▶ Schnell wirkendes Antihistaminikum zur oralen Einnahme
- ▶ Kortikosteroid zur oralen Einnahme (bei Kindern auch als Suppositorium)
- ▶ Adrenalin zur Inhalation (derzeit nur Primatene MIST über Internationale Apotheken erhältlich; in besonderen Fällen Adrenalin zur Injektion nach entsprechender Schulung).

Der Patient wird über das Verhalten im Falle eines neuerlichen Stiches informiert, zweckmäßig ist auch hier ein Merkblatt (Tab. 4).

Bislang nicht hyposensibilisierte sowie hyposensibilisierte Patienten, bei denen die Therapiewirksamkeit noch nicht gesichert ist, wenden bei einem neuerlichen Stich sofort das Antihistaminikum (z.B. Dimetidenmaleat 8 mg oder Clemastin 4 mg) sowie das Kortikosteroid (100 mg Prednisolonäquivalent) an. Erst wenn systemische Sym-

ptome auftreten, besonders bei Dyspnoe oder Zungenschwellung, wird das Adrenalin-Dosieraerosol (initial 2 bis 20 Hübe, wobei 1 Hub 0,22 mg Adrenalin entspricht) angewendet (37, 60). Unabhängig davon sollen alle diese Patienten möglichst rasch einen Arzt aufsuchen. Hyposensibilisierte Patienten wenden die Medikamente erst dann an, wenn es wider Erwarten doch zu einer systemischen Reaktion kommt.

Grundsätzlich dürfen Patienten mit systemischen anaphylaktischen Reaktionen nicht mit Beta-Blockern oder ACE-Hemmern behandelt werden (1, 2, 59). Kann nach sorgfältiger Prüfung der Indikation auf solche Wirkstoffe aus vitalen Gründen nicht dauerhaft verzichtet werden, so hat es sich bewährt, während der Steigerungsphase der Hyposensibilisierung kurzfristig Beta-Blocker bzw. ACE-Hemmer durch eine andere Medikation zu

Tabelle 3
Karenzmaßnahmen

- ▶ Repellentien (chemische Insektenabwehrmittel) bieten keinen Schutz.
- ▶ Im Freien Verzehr von süßen Speisen, Eis 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. 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 Tiere 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.
- ▶ Bienen- oder Wespennester und deren Einzugsbereich sind zu meiden. Nester in der Nähe eines ständigen Aufenthaltes müssen entfernt werden (durch Imker bzw. Feuerwehr).
- ▶ 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 Falle eines Stiches die Stichstelle mit der Hand bedecken. Gegebenenfalls steckengebliebene Stachel möglichst rasch entfernen.

ersetzen und nach Erreichen einer gut vertragenen Erhaltungstherapie die Beta-Blocker- bzw. ACE-Hemmer-Behandlung wieder aufzunehmen. Das Vorgehen bei schlechter Verträglichkeit der Hyposensibilisierung ist individuell festzusetzen.

Bei gesteigerten örtlichen Reaktionen wird dem Patienten ein sofort und dann über mehrere Tage anzuwendendes, potentes topisches Kortikosteroidpräparat verordnet, zusätzlich können kühlende Umschläge (z.B. feuchter Umschlag oder Kältepack) angewandt und ein Antihistaminikum

eine Hauttestreaktion vom Soforttyp und/oder spezifische IgE-Antikörper im Serum. Werden solche Reaktionsausfälle nicht gefunden, so können andere auf eine Soforttyp-Allergie hinweisende Testergebnisse diagnostisch herangezogen werden.

Liegen sowohl eine Bienen- als auch eine Wespengiftallergie vor oder besteht bei gleichzeitiger Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift Unklarheit darüber, ob ein Bienen- oder Wespentstich Ursache der systemischen Reaktion(en) war, so muss mit beiden Hymenoptereingiften hyposensibilisiert werden. Hummel- bzw. Hornissengift stehen derzeit nicht kommerziell zur Verfügung; es besteht jedoch eine hohe Kreuzreaktivität dieser Gifte zu Bienen- bzw. Wespengift, so dass bei Reaktion auf einen Hummelstich mit Bienengift, bei einer Reaktion auf einen Hornissenstich mit Wespengift behandelt werden kann. Dies soll v.a. vor Reaktionen auf Bienen- oder Wespenstiche schützen, da diese wesentlich häufiger sind als Stiche von Hummeln oder Hornissen. Ist jedoch aufgrund besonderer Exposition mit weiteren Hummel- bzw. Hornissenstichen zu rechnen, so sollte versucht werden, das jeweilige Gift als standardisierte Hyposensibilisierungslösung zur Behandlung zu erhalten.

Von manchen wird bei weniger schweren systemischen Reaktionen vom Soforttyp auf eine Hyposensibilisierung verzichtet (36). Da ein Teil der Patienten bei weiteren Stichereignissen Reaktionen höheren Schweregrades entwickelt, erscheint dieses Vorgehen zumindest bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren (s. 1.1.3) nicht angezeigt. Im übrigen ist das Für und Wider eines Verzichtes auf die Hyposensibilisierung bei leichteren Reaktionen mit dem Patienten sorgfältig zu besprechen. Für Kinder im Alter von 2 bis 16 Jahren mit auf die Haut beschränkten systemischen anaphylaktischen Stichreaktionen liegt eine Studie vor, die zeigte, dass auch ohne Hyposensibilisierung der Schweregrad der Reaktion auf weitere Stiche nicht zunahm (63). Da eine Zunahme des Schweregrades im individuellen Fall aber nicht ausgeschlossen werden kann, muss die Frage, ob auf die Hyposensibilisierung verzichtet werden soll, mit den Sorgeberechtigten auch unter Berücksichtigung der Besonderheiten kindlichen Verhaltens besprochen werden. Im Hintergrund eventuell bestehende Risikofaktoren (z.B. Imkerei in der Familie) müssen dabei ebenfalls berücksichtigt werden. Während einer Gravidität sind systemische Stichreaktionen der Mutter auch für das Ungeborene mit einem bedeutsamen Risiko verbunden (11, 57). Daher sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter die Hyposensibilisierung vor Eintritt einer Schwangerschaft begonnen werden.

Tabelle 4

Patientenmerkblatt: Verhalten bei neuerlichem Stich

- ▶ Ruhe bewahren! Menschen in der Umgebung über das Stichereignis und mögliche Folgen informieren.
- ▶ Einen in der Haut verbliebenen Stachel sofort entfernen. Achtung: Den Stachel nicht mit den Fingern herausziehen (Giftsack könnte ausgedrückt werden!), sondern mit den Fingernägeln wegkratzen.
- ▶ Medikamentöse Erstmaßnahmen:
Sofort bei Stich (außer nach Hyposensibilisierung):
 - Verordnetes Antihistaminikum und
 - Kortison-Präparat entsprechend ärztlicher Anweisung anwenden.
 Nur bei Atemnot, Zungenschwellung oder Kreislaufbeschwerden:
 - Adrenalin inhalieren (tiefes Einatmen von zwei bis drei Sprühstößen, jeweils nach Inhalation Luft 10 Sekunden anhalten und langsam durch die Nase wieder ausatmen; falls schwere Kreislaufbeschwerden im Vordergrund stehen, müssen 15 bis 20 Hübe inhaliert werden).
 Nach Hyposensibilisierung werden die Medikamente nur dann angewandt, wenn es wider Erwarten doch zu Beschwerden kommt.

oral eingenommen werden (34). Bei sehr ausgeprägten gesteigerten örtlichen Reaktionen wird ein Glukokortikoid zur sofortigen oralen Anwendung (0,5–1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht) verordnet. Weiterhin sollte der Patient unverzüglich einen Arzt zur Festlegung der weiteren Therapie aufsuchen. Bei „ungewöhnlichen“ Stichreaktionen (s. 1.1.1) ist ein individuelles Vorgehen erforderlich, wobei die systemische Gabe eines Kortikosteroids zumeist die Therapiegrundlage darstellt.

2.2 Hyposensibilisierung

Die allgemeinen Regeln der Hyposensibilisierung sind grundsätzlich zu beachten (7, 28).

2.2.1 Indikation

Die Indikation zur Hymenoptereingift-Hyposensibilisierung besteht nur bei Anamnese einer systemischen Stichreaktion vom Soforttyp und dem Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung auf das reaktionsauslösende Insektengift. Diese belegen

Die Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung nach einem Punkteschema (Urbanek), in dem der Schweregrad der anamnestisch angegebenen Reaktion, die Reagibilität im Hauttest und die Konzentration an spezifischem Serum-IgE mit Punkten bewertet wurden, ist verlassen worden. Die Nachuntersuchung von Patienten, die aufgrund dieses Punkteschemas nicht hyposensibilisiert wurden, ergab im Vergleich zu solchen, bei denen die Punktzahl erreicht, aber eine Hyposensibilisierung nicht vorgenommen worden war, keinen Unterschied in der Häufigkeit systemischer Reaktionen vom Soforttyp bei neuerlichen Stichen (44).

Ergibt die Diagnostik bei Patienten mit systemischen Stichreaktionen in der Anamnese keinen Hinweis auf das Vorliegen einer IgE-vermittelten Sensibilisierung auf Hymenoptereingifte, so ist eine Hyposensibilisierung nicht angezeigt. Differenzialdiagnostisch sind hier nicht IgE-vermittelte immunologische, pseudo-allergische oder psycho-vegetative Reaktionen in Betracht zu ziehen, ferner Stiche durch andere Insekten als Bienen oder Wespen. Die Anamnese sollte dann nochmals sorgfältig überprüft werden.

Verstärkte örtliche Reaktionen oder „ungewöhnliche“ Stichreaktionen (z.B. Vaskulitis, Neuropathie) sind grundsätzlich keine Indikation zur Hyposensibilisierung.

2.2.2 Kontraindikationen

Die Regeln der Hyposensibilisierung sind auch hinsichtlich der Kontraindikationen zu beachten (7, 28). Bei der Behandlung mit Hymenoptereingiften bestehen jedoch einige Besonderheiten.

Während einer Schwangerschaft sollte eine Hyposensibilisierung nicht eingeleitet werden, wohl aber kann sie bei guter Verträglichkeit fortgeführt werden (28, 57).

Höheres Lebensalter und manche Begleiterkrankungen (s. 1.1.3) führen zu einem höheren Risiko der Entwicklung schwerer anaphylaktischer Reaktionen, die sowohl als Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung als auch infolge von akzidentellen Stichen auftreten können. Auch bei höherem Lebensalter kann die Hyposensibilisierungsbehandlung im Vergleich mit jüngeren Patienten ohne erhöhtes Risiko mit gleich gutem Erfolg vorgenommen werden (22). Deshalb ist im Allgemeinen nach sorgfältigem Abwägen von Nutzen und Risiko die Hyposensibilisierung bei gleichzeitig optimaler Therapie von Begleiterkrankungen die Methode der Wahl, um besonders gefährliche akzidentelle Stichreaktionen zu verhindern.

Zurückhaltung hinsichtlich einer Hyposensibilisierung ist bei Patienten mit malignen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder Immun-

defizienz angeraten, da hier eine Erkrankungsprogredienz denkbar ist. In solchen Fällen ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nötig, wobei beispielsweise wiederholte lebensbedrohliche Stichreaktionen ungeachtet der Begleiterkrankung oder eine Begleiterkrankung ohne weiteres wesentliches Progressionsrisiko für eine Hyposensibilisierung sprechen können, leichtere systemische Stichreaktionen bei unklarer Entwicklungstendenz der Begleiterkrankung eher dagegen (20).

2.2.3 Hymenoptereingiftosis

Die übliche Erhaltungsdosis ist 100 µg Hymenoptereingift, das alle vier Wochen subkutan injiziert wird. Es sind wässrige Allergenzubereitungen sowie an Aluminiumhydroxid adsorbierte Depotextrakte verfügbar. Von manchen Autoren wird bei Behandlung mit Depotpräparaten das Intervall der Erhaltungsdosis auf sechs Wochen ausgedehnt (30). Eine Verlängerung des Injektionsintervalls ist möglicherweise mit einer verminderten therapeutischen Wirksamkeit verbunden (53).

Der Erfolg der Hyposensibilisierung ist dosisabhängig (5, 18, 31). So kann bei Patienten, die durch die übliche Erhaltungsdosis nicht ausreichend geschützt sind, der therapeutische Effekt meist durch eine Erhöhung der Dosis erreicht werden (5, 35). Es kann daher erwogen werden, bei besonderen Risikofaktoren (s. 1.1.3) von vornherein eine Erhaltungsdosis von 200 µg pro 4 Wochen zu applizieren (6, 31). Dies gilt besonders für die Behandlung der Bienengiftallergie, da Bienen bei einem Stich bis zu 200 µg Gift abgeben (56), während die Giftdosis eines Wespenstiches etwa 3–10 µg beträgt.

2.2.4 Behandlungsschemata

Es gibt unterschiedliche Hyposensibilisierungsprotokolle (Tab. 5), nach denen die übliche Erhaltungsdosis von 100 µg Gift alle 4 Wochen in kürzerer oder längerer Zeit erreicht wird. Während konventionelle Schnellhyposensibilisierung („Rush“-Protokoll) und ultrakurze Hyposensibilisierung stationär erfolgen, kann die langsame, konventionelle Dosissteigerung ambulant vorgenommen werden. Von den in Tabelle 5 dargestellten Basisprotokollen existieren zusätzlich zahlreiche Modifikationen. Systemische anaphylaktische Nebenwirkungen sollen bei „Rush“-Protokollen eher häufiger sein als bei ultrakurzer oder langsamer, konventioneller Dosissteigerung (50). Formale Studien, die diesen Unterschied eindeutig belegen, gibt es allerdings nicht.

Die Entscheidung für ein Behandlungsprotokoll muss verschiedene Gesichtspunkte berücksichtigen:

- ▶ Die klinische Wirksamkeit des Vorgehens muss gesichert sein, anzustreben ist ein möglichst rascher Schutz, insbesondere während der Flugzeit der Insekten. Unklar ist dies für „ultra-rush“-Protokolle, bei denen die Dosissteigerung innerhalb weniger Stunden erfolgt. Die Wirksamkeit dieser Behandlungsform bei Erreichen der Erhaltungsdosis wurde bisher nur an einer kleinen Patientenzahl durch Stichprovokationstests überprüft (10, 65). Bei langsamer, konventioneller Hyposensibilisierung wird die Erhaltungsdosis ohnehin erst nach mehreren Monaten erreicht, so dass sich dieses Vorgehen nur jahreszeitlich begrenzt eignet.
- ▶ Vor allem während der Steigerungsphase der Hyposensibilisierung sollte möglichst ein unkontrollierter, zusätzlicher Allergenkontakt durch akzidentelle Stiche vermieden werden. Dies ist bei konventioneller Hyposensibilisierung und bei ambulanter Therapie während der Flugzeit der Insekten nicht zu gewährleisten.
- ▶ Besteht bei Patienten aufgrund von Begleiterscheinungen das Risiko besonders schwerer Reaktionen (s. 1.1.3), so gilt dies auch für systemische Therapieebenenwirkungen. Einer stationär überwachten Therapieeinleitung ist dann der Vorzug zu geben.

2.2.5 Nebenwirkungen

Stärkere örtliche Reaktionen an den Injektionsstellen treten v.a. in der Einleitungsphase bei den meisten Patienten auf und nehmen im Laufe der Behandlung im Allgemeinen wieder ab. Unspezifische Reaktionen wie Müdigkeit oder Abgeschlagenheit werden von einem Teil der Patienten angegeben.

Systemische anaphylaktische Symptome wurden in größeren Behandlungsserien mit mehr als 70 Patienten während der Dosissteigerung bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis in 2,9% bis 46,4% beobachtet (3, 29, 38, 43, 52). Dies ist wesentlich häufiger bei Bienengift- als bei Wespengifthyposensibilisierung (54). Die Symptome sind dabei meist leicht (Juckreiz, Flush, Urtikaria, Quincke-Ödem). Sehr selten kam es zum Vollbild eines anaphylaktischen Schocks (43). Die Therapie solcher Nebenwirkungen erfolgt symptombezogen (60). Ist es zu systemischen Nebenwirkungen gekommen, so wird die Behandlung nach Abklingen der Symptome fortgesetzt, wobei zunächst die Dosis um ein bis zwei Stufen reduziert und anschließend wieder nach Protokoll gesteigert wird.

Treten wiederholt systemische Reaktionen während der Hyposensibilisierung auf, so ist nach Begleitsensibilisierungen (z.B. saisonale Rhinokon-

junctivitis allergica, Nahrungsmittelallergie), Begleiterkrankungen (z.B. Schilddrüsenfunktionsstörung, Fokalinfekt, Mastozytose) und psychogenen bzw. körperlichen Stressfaktoren zu suchen. Können solche Faktoren ausgeschlossen bzw. nicht beseitigt werden, so empfiehlt es sich, die weitere Dosissteigerung unter Prämedikation mit einem H₁-Blocker vorzunehmen. Bei schwereren Reaktionen kann auch die zusätzliche systemische Gabe eines Kortikosteroids erwogen werden. Auch ein Wechsel der Therapielösung kann hilfreich sein. Die Prämedikation mit einem Antihistaminikum führt zu einer besseren Verträglichkeit der Hyposensibilisierung in Bezug auf örtliche und kutane systemische anaphylaktische Reaktionen (8, 15). Schwere systemische anaphylaktische Reaktionen oder Asthma können damit nicht sicher verhindert werden. Durch eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 200 µg (oder höher) können Wirksamkeit und damit Verträglichkeit bei Patienten mit wiederholten systemischen Reaktionen manchmal verbessert werden. Kann keine Verträglichkeit erreicht werden, so erfolgt die Dauerbehandlung mit der höchsten vertragenen Dosis, sofern diese mindestens 50 µg beträgt (36). Der Injektionsabstand der Erhaltungsdosis kann dann auf weniger als vier Wochen verkürzt werden, sofern dies vertragen wird.

Andere als die angegebenen Nebenwirkungen wurden in Einzelfällen beobachtet, beispielsweise Serumkrankheits-artige Reaktionen oder Vaskulitis allergica (9). Bei allen im Zusammenhang mit der Hyposensibilisierung auftretenden Symptomen ist zu überprüfen, ob sie mit der Behandlung ursächlich verknüpft sind. Individuell ist dann zu entscheiden, ob und gegebenenfalls wie die Behandlung fortgeführt werden kann.

2.2.6 Therapiekontrolle

Während der Hyposensibilisierung steigen Hauttestreaktivität und die spezifischen IgE-Antikörper im Serum gegenüber dem zur Therapie verwendeten Hymenopteren Gift zunächst an, im weiteren Verlauf nehmen die Reaktionen in diesen Testsystemen oft ab und werden manchmal völlig negativ. Die IgG-Antikörper steigen meist an und bleiben dann längerfristig erhöht, initial treten bevorzugt IgG-1-, später IgG-4-Antikörper auf. Der Erfolg der Behandlung kann anhand dieser oder anderer Labortests allerdings nicht vorausgesagt werden.

Die Hyposensibilisierung mit Hymenopteren Gift führt in etwa 80% bis knapp 100% (17, 35, 43, 62) zu einem vollständigen Schutz, das heißt bei neuerlichem Stich kommt es nicht mehr zu einer systemischen Reaktion vom Soforttyp. Das Ausbleiben dieser Schutzwirkung kann nur durch eine neuerliche systemische Reaktion des Patienten

Tabelle 5
Hyposensibilisierungs-Schemata

Zeitraum		Hymenopteregift-Dosis in µg				
Tag	Stunde	„Ultra-schnell“	Schnellhypo- sensibili- sierung	Hamburger Schema	Konventionell, wässrige Zubereitung	Aluminium- hydroxid adsorbiert
1	0	0,01	0,02	0,001	0,01	0,02
	0,5			0,01	0,1	
	1	0,1				
	2	1		0,04		
	3	10				
	4	20				
	5	40		0,08		
2	6	80	0,2			
	0	100	0,4	0,1		
	2		0,8	0,4		
	4	100	2	0,7		
3	6		4			
	0		8	1		
	2		10	4		
	4		20	7		
4	6		30			
	0		40	10		
	2		50	40		
	4		60	70		
5	6		70			
	0		80	100		
	2		90			
8	4		100			
	0	100			1	0,04
	1				2	
2						
15	0		100	100	4	0,08
	1				8	
22	0	100	100	100	10	0,2
	1				20	
29					40	0,4
36			100	100	40	0,8
43		100			80	2
50			100	100	100	4
57					100	6
64						8
71		100	100	100	100	10
78						20
85					100	40
92			100	100		60
99		100				80
106					100	100

auf einen Stich belegt werden. Zur Identifizierung dieser nicht ausreichend behandelten Patienten ist der Stichprovokationstest mit einem lebenden Insekt der Erfassung der Reaktion des Patienten auf akzidentelle Stiche („Feldstiche“) überlegen (34). Kommt es bei Stichprovokation zu keiner systemischen Reaktion, so ist dies für den Patienten zunächst sehr beruhigend. Der sichere Eintritt einer Schutzwirkung ist dadurch zwar nicht belegt, die Erfahrung zeigt jedoch, dass systemische Reaktionen auf akzidentelle Stiche bei Patienten mit vertragener Stichprovokation zumindest während der Fortdauer der Hyposensibilisierung nicht auftreten.

Soweit möglich, sollte etwa sechs bis zwölf Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis eine Stichprovokation zur Überprüfung des Therapieerfolges vorgenommen werden. Eine ausführliche Darstellung des Vorgehens einschließlich der Kontraindikationen wurde publiziert (51): Es wird in intensivmedizinischer Notfallbereitschaft bei liegendem intravenösem Zugang das lebende Insekt auf die Haut des Patienten aufgebracht und zum Stich veranlasst. Die sich entwickelnde Reaktion wird sorgfältig dokumentiert. Nach der Stichprovokation ist eine ausreichende Nachbeobachtungszeit nötig, auch bei geschützten Patienten sollte sie bis zum Folgetag dauern.

Kommt es bei der Stichprovokation wiederum zu einer systemischen Reaktion vom Soforttyp, so ist durch Steigerung der Erhaltungsdosis auf 200 µg Hymenoptergift alle 4 Wochen (ggf. auch höher) in den allermeisten Fällen doch noch eine vollständige Schutzwirkung zu erreichen. Tritt eine systemische Reaktion nach einem akzidentellen Stich auf, so wird nach erneuter allergologischer Diagnostik entweder die Hyposensibilisierungsdosis gesteigert oder es erfolgt eine zusätzliche Behandlung mit dem „anderen“ Gift.

2.2.7 Verlaufskontrolle

Ziel der Untersuchungen ist die Erfassung von Faktoren, die gegebenenfalls zu einer Erhöhung der Hyposensibilisierungsdosis, verlängerter Therapiedauer oder erneuter Therapie nach Absetzen der Hyposensibilisierung führen können.

Die Verlaufskontrolle erfolgt durch Erhebung der Anamnese (allgemeine gesundheitliche Situation, Eintreten von Risikofaktoren, Reaktion auf akzidentelle Hymenopterenstiche), Überprüfung der Reagibilität gegenüber Hymenoptergiften im Hauttest sowie durch Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im Serum. Diese Untersuchungen sollten vorgenommen werden:

- ▶ Bei Auftreten bedeutsamer Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung (hier ggf. zusätzliche Bestimmung weiterer Laborparameter, z.B.

der spezifischen IgG-Antikörper und der Komplementfaktoren bei Serumkrankheitsartigen Reaktionen)

- ▶ Vor dem Stichprovokationstest
- ▶ Vor Beendigung der Therapie
- ▶ Nach jedem akzidentellen Hymenopterenstich möglichst sofort und zwei bis drei Wochen nach dem Stich
- ▶ Zur Überprüfung des Verlaufes (auch nach Ende der Hyposensibilisierung)

Auffällige Testbefunde wie ein Anstieg der Hauttestreagibilität oder der spezifischen IgE-Antikörper im Serum sind für sich allein im Allgemeinen kein Grund für Änderungen des Therapieplans. Sie müssen unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsbildes bewertet werden.

2.2.8 Hyposensibilisierungsdauer

Es ist bisher nicht eindeutig klar, wie lange die Hymenoptergift-Hyposensibilisierung durchgeführt werden muss. Derzeit wird empfohlen, nach mindestens drei- bis fünfjähriger Dauer die Behandlung zu beenden. Dies gilt nicht, wenn während der Erhaltungstherapie systemische Therapieerwartungen vom Soforttyp aufgetreten sind oder eine Stichprovokation bzw. ein akzidenteller Stich nicht vertragen wurden (36). Ansonsten kann hier hilfsweise der Abfall des Sensibilisierungsgrades (Hauttestreaktionen, spezifische IgE-Antikörper im Serum gegenüber dem zur Behandlung verwendeten Hymenoptergift) als Entscheidungshilfe herangezogen werden. Welche Bedeutung auffällig hohe Konzentrationen an spezifischen IgE-Antikörpern bzw. auffällig niedrigen Hauttestschwellen am geplanten Therapieende beizumessen ist, muss individuell entschieden werden.

Bei Vorliegen besonderer Risikofaktoren (s. 1.1.3) sollte die Behandlung grundsätzlich über mindestens fünf Jahre (gegebenenfalls auch länger) erfolgen, bei Patienten mit Mastozytose und/oder erhöhter basaler Mastzelltryptasekonzentration im Serum ist eine lebenslange Hyposensibilisierung nötig (39). Besteht eine dringliche Anforderung für die Anwendung von β -Blockern oder ACE-Hemmern, so ist der Einsatz trotz grundsätzlich bestehender Kontraindikation dann möglich, wenn der Patient die Erhaltungsdosis erreicht hat und reaktionslos verträgt. Da bei möglichem Wiedereintreten einer allergischen Reaktionslage nach Beendigung der Insektengift-Hyposensibilisierung bei Patienten unter β -Blockern oder ACE-Hemmern ein erhöhtes Risiko besteht, soll dann die Hyposensibilisierung sicherheitshalber ebenfalls lebenslang vorgenommen werden.

Stichprovokationstests nach Abschluss der Behandlung sollten routinemäßig nicht erfolgen, da das Risiko einer Resensibilisierung besteht (26).

Die Patienten sollten weiterhin neuerliche Stiche vermeiden und das Notfallset mit sich führen. Zumindest in den ersten Jahren nach Absetzen der Therapie scheint das Risiko erneuter systemischer Stichreaktionen nicht größer zu sein als bei Stichprovokation während der Hyposensibilisierung (33, 62). Kommt es nach Absetzen der Hyposensibilisierung wiederum zu systemischen Reaktionen vom Soforttyp, so wird nach allergologischer Diagnostik gegebenenfalls eine neuerliche Behandlung erforderlich.

3. Schlussbemerkung

Patienten mit systemischen allergischen Reaktionen auf Bienen- oder Wespenstiche können heute in den allermeisten Fällen auf wissenschaftlich gesicherter Grundlage erfolgreich behandelt werden. Voraussetzungen sind sorgfältige Diagnostik und Kenntnis der therapeutischen Möglichkeiten. Die Hyposensibilisierung ist dabei von zentraler Bedeutung, da durch sie fast alle Patienten vor weiteren, potenziell lebensbedrohlichen systemischen Reaktionen geschützt werden können.

Obwohl die Hymenopterenengift-Hyposensibilisierung seit mehr als 20 Jahren erfolgreich angewandt wird, besteht zur Klärung einer Reihe bedeutsamer Aspekte noch dringlicher Forschungsbedarf (49). So gibt es bislang keine zuverlässigen Parameter, welche den Ausgang künftiger Stichereignisse erkennen lassen. Ihre Erarbeitung würde es erlauben, die Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung und die Festlegung der Therapie-dauer gezielt individuell vorzunehmen. Vor allem wäre herauszuarbeiten, bei welchen Patienten ein besonders hohes Risiko lebensbedrohlicher Reaktionen besteht. Weiterhin sind die unterschiedlichen Hyposensibilisierungsschemata hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen bisher nicht ausreichend systematisch verglichen worden. Es ist zu hoffen, dass diese und andere offene Fragen in naher Zukunft wissenschaftlich bearbeitet werden.

Danksagung:

Wir danken Johannes Forster, Sigrid Jeep und Johannes Ring für die kritische Stellungnahme.

Literatur

1. **American Academy of Allergy and Immunology.** Position statement: Beta-adrenergic blockers, immunotherapy, and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:129–30.
2. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** Anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten mit ACE-Hemmer-Behandlung bei gleichzeitiger Desensibilisierungsbehandlung oder nach Insektenstichen. Arzneimittel-Schnellinformation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Dtsch Ärztebl* 1994; 91: B-1762.
3. **Bäurle G, Schwarz W.** Hymenopterenengift-Allergie. Stellenwert des allergen-spezifischen IgG bei der Therapie. *Dtsch Med Wschr* 1983; 108: 1351–5.
4. **Blaauw PJ, Smithuis LO.** The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital sting. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 556–62.
5. **Bousquet J, Menardo JL, Velasquez G et al.** Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 1988; 61: 63–8.
6. **Bousquet J, Knani J, Velasquez G et al.** Evolution of sensitivity to hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 944–50.
7. **Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J.** WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 1998; 53: 1–42.
8. **Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C et al.** Efficacy of antihistamine treatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 458–63.
9. **DeBandt M, Atassi-Dumont M, Kahn MF et al.** Serum sickness after wasp venom immunotherapy: clinical and biological study. *J Rheumatol* 1997; 24: 1195–7.
10. **Elsner J, Sack A, Petering H et al.** Successful ultra-rush specific immunotherapy of two patients with Honeybee venom allergy confirmed by sting challenge test. *Allergy* 2000, in press.
11. **Erasmus C, Blackwood W, Wilson J.** Infantile multicystic encephalomalacia after maternal bee sting anaphylaxis during pregnancy. *Arch Dis Child* 1982; 57: 785–7.
12. **Forster J.** Diagnostische Stichprovokation. *Allergologie* 1999; 22 (Suppl 2): S58.
13. **Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ et al.** 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.
14. **Fuchs Th, Ippen H.** Tod nach Wespenstich als Berufsunfall – ein Begutachtungsproblem. *Dermatosen* 1986; 34: 144–6.
15. **Gall A, Bathe B, Kaufmann R.** Reduktion der Nebenwirkungen bei der Immuntherapie mit Insektengiften unter Antihistaminika-Schutz. *Allergo J* 1997; 6 (Suppl 1): 68–70.
16. **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.
17. **Golden DB, Kage-Sobotka A, Valentine MD et al.** Dose-dependence of hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 370–4.
18. **Golden DB, Marsh DG, Kage-Sobotka A et al.** Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262: 240–4.
19. **Hauk P, Friedl K, Kaufmehl K et al.** Subsequent insect stings in children with hypersensitivity to hymenoptera. *J Pediatr* 1995; 126: 185–90.
20. **Jessberger B, Habig J, Karl S et al.** Hymenopterenengift-allergie: Hyposensibilisierungstherapie trotz vorhandener Kontraindikationen. *Allergologie* 1994; 17: 255–60.
21. **Kampelmacher MJ, Van der Zwan JC.** 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. *Clinical Allergy* 1987; 17: 317–27.
22. **Kiehn M, Ring J.** Hyposensibilisierung mit Insektengift-extrakten bei Patienten mit Hymenopterenengift-Allergie

- im höheren Lebensalter. *Allergo J* 1993; 2 (Suppl 2): S90-4.
23. **Kolecki P.** Delayed toxic reaction following massive bee envenomation. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 114-6.
 24. **Korman S, Jabour S, Harari MD.** Multiple hornet (*Vespa orientalis*) stings with fatal outcome in a child. *J Pediatr Child Health* 1990; 26: 283-5.
 25. **Lantner R, Reisman RE.** Clinical and immunological features and subsequent course of patients with severe insectsting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 900-6.
 26. **Lerch E, Müller UR.** Long-term protection after stopping venom immuno-therapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-12.
 27. **Light WC, Reisman RE, Shimizu A et al.** Clinical application of measurements of serum levels of bee venom-specific IgE and IgG. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 247-53.
 28. **Malling H-J, Weeke B.** Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14): 9-35.
 29. **Mokry L, Wüthrich B, Dietschi R.** Zur kausalen Behandlung der Hymenopterenstichallergie. *Schweiz Rundschau Med* 1985; 38: 1005-16.
 30. **Mosbech H, Malling H-J, Biering I et al.** Immunotherapy with yellow jacket venom. *Allergy* 1986; 41: 95-103.
 31. **Müller U, 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: 412-8.
 32. **Müller UR.** Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1990.
 33. **Müller U, Berchtold E, Helbling A.** Honey bee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 702-9.
 34. **Müller U, Mosbech H, Blaauw P et al.** Emergency treatment of allergic reactions to hymenoptera stings. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 281-8.
 35. **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.
 36. **Müller U, Mosbech H.** Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14): 37-46.
 37. **Müller U, Mosbech H, Aberer W et al.** Adrenaline for emergency kits. *Allergy* 1995; 50: 783-7.
 38. **Nüßlein H, Köstler C, Glück H et al.** Diagnostik und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Therapiewoche* 1984; 34: 421-7.
 39. **Oude-Elbrink JN, de Monchy JG, Kors JW et al.** Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immuno-therapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153-4.
 40. **Parker JL, Santrach PJ, Dahlberg JE et al.** Evaluation of hymenoptera-sting sensitivity with deliberate sting challenges: inadequacy of present diagnostic methods. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 200-7.
 41. **Peppe BC, Lockey RF, Madden EE et al.** Hymenoptera venom study (HVS), treatment results. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: A120.
 42. **Pirker C, Koller DY, Rosenkranz AR et al.** Mückenstichallergie. *Hautarzt* 1992; 43: 1-3.
 43. **Przybilla B, Ring J, Grieshammer B et al.** Schnellhyposensibilisierung mit Hymenoptereingiften. Verträglichkeit und Therapieerfolg. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 416-24.
 44. **Przybilla B, Ring J, Rieger B.** Die Indikation zur Hymenoptereingift-Hypo-sensibilisierung kann nicht anhand eines diagnostischen Parameter bewertenden Punkteschemas gestellt werden. *Allergologie* 1992; 13: 114-9.
 45. **Reisman RE, Livingston A.** Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 331-7.
 46. **Reisman RE.** Natural history of insect-sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 335-9.
 47. **Reunala H, Brummer-Korvenkontio H, Lappalainen P et al.** Immunology and treatment of mosquito bites. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 19-24.
 48. **Ring J.** *Angewandte Allergologie.* München: MMV, 1991.
 49. **Ring J, Przybilla B, Müller U.** Insektengift-Allergie. *Allergologie* 1999; 22 (Suppl 2): S39-82.
 50. **Rüeff F, Przybilla B.** Schnellhyposensibilisierung bei Insektengiftallergie: Noch aktuell? *Allergo J* 1996; 5: 195-200.
 51. **Rüeff F, Przybilla B, Müller U et al.** The sting challenge test in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1996; 51: 216-25.
 52. **Rüeff F, Reißig J, Przybilla B.** Nebenwirkungen der Schnellhyposensibilisierung mit Hymenoptereingift. *Allergo J* 1997; 6 (Suppl 1): 659-64.
 53. **Rüeff F, Bollessen M, Przybilla B.** Efficacy and safety of honeybee venom (HBV) immunotherapy with an aqueous (AE) and an aluminium hydroxide adsorbed depot extract (DE). *Allergy* 1998; 43 (Suppl 43): 208.
 54. **Rzany B, Przybilla B, Jarisch R et al.** Clinical characteristics of patients with repeated systemic reactions during specific immunotherapy with Hymenoptera venoms. A retrospective study. *Allergy* 1991; 46: 251-4.
 55. **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.
 56. **Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB.** Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 831-5.
 57. **Schwartz HJ, Golden DBK, Lockey RF.** Venom immunotherapy in the hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 709-12.
 58. **Schwartz RJ, Sutheimer C, Gauerke MB et al.** Venom-specific IgE antibodies in postmortem sera from victims of sudden, unexpected death. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 189.
 59. **Toogood JH.** Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1-5.
 60. **Tryba M, Ahnefeld FW, Barth J et al.** Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensus-konferenz. *Allergo J* 1994; 3: 211-24.
 61. **Tunget CL, Clark RF.** Invasion of the „killer“ bees. Separating fact from fiction. *Postgrad Med* 1993; 94: 92-102.
 62. **Urbanek R, Forster J, Kuhn W et al.** Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr* 1985; 107: 367-71.
 63. **Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A et al.** The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990; 323: 1601-3.
 64. **Van der Linden P-W, Hack CE, Struyvenberg A et al.** 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.
 65. **Van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG et al.** Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *Brit Med J* 1983; 287: 1329-31.
 66. **Weizman Z, Mussafi H, Ishay JS et al.** Multiple hornet stings with features of Reye's syndrome. *Gastroenterology* 1985; 89: 1407-10.
 67. **Yunginger JW, Paull ER, Jones RT et al.** Rush venom immuno-therapy program for honeybee sting sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 340-7.

Dr. med. F. Rüeff

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität, Frauenlobstraße 9-11, D-80337 München