

Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie

Engl. Titel: Diagnosis and Treatment of Hymenoptera Venom Allergy

S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V. (ABD), dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKC), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)

Prof. Dr. Franziska Ruëff, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München
Univ.-Prof. Dr. Andrea Bauer, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
Priv.-Doz. Dr. Sven Becker, Univ. HNO-Klinik, Tübingen
Prof. Dr. Randolf Brehler, Klinik für Hautkrankheiten, Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Münster
Prof. Dr. Knut Brockow, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München
Priv.-Doz. Dr. Adam M. Chaker, Univ. HNO-Klinik, Technische Universität München
Prof. Dr. Ulf Darsow, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München
Priv.-Doz. Dr. Jörg Fischer, Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg
Prof. Dr. Thomas Fuchs, Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Dr. Michael Gerstlauer, Klinik für Kinder und Jugendliche, Universitätsklinikum Augsburg
Dr. Sunhild Gernert, Abteilung für Pädiatrie, St. Marien-Hospital, GFO Kliniken, Bonn
Prof. Dr. Eckard Hamelmann, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Zentrum Bethel, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld
Univ.-Prof. Dr. Wolfram Hötzenecker, Med Campus III, Kepler Universitätsklinikum GmbH, A-Linz
Prof. Dr. Ludger Klimek, Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden
Dr. Lars Lange, Abteilung für Pädiatrie, St.-Marien-Hospital, GFO Kliniken Bonn
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Merk, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
Norbert K. Mülleneisen, Asthma-Allergiezentrum, Leverkusen
Dr. Irena Neustädter, Cnopfsche Kinderklinik, Nürnberg

Prof. Dr. Wolfgang Pfützner, Klinik für Dermatologie und Allergologie, UKGM Standort Marburg, Philipps-Universität Marburg
Dr. Wolfgang Sieber, Krankenhaus Wörth
Priv.-Doz. Dr. Helmut Sitter, Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps-Universität Marburg
Prof. Dr. Christoph Skudlik, Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück und BG Klinikum Hamburg, Osnabrück und Hamburg
Prof. Dr. Regina Treudler, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig
Prof. Dr. Bettina Wedi, Comprehensive Allergy Center, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover
Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl, Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), A-Wien
Prof. Dr. Margitta Worm, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte
Univ.-Prof. Dr. Thilo Jakob, Klinik für Dermatologie und Allergologie, UKGM Standort Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen

AWMF-Registernummer: 061-020

Entwicklungsstufe: S2k

Stand: 31.07.2023

Nächste Überprüfung: 31.07.2028

Methodische Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Franziska Ruëff

Bezug: ICD T63.4, T78.2, T78.4, D47.0

Schlüsselwörter:

Allergie - Anaphylaxie - Bienengift - Diagnostik - Hymenoptereingift - Insektenstichreaktion - Notfalltherapie - spezifische Immuntherapie - Wespengift

	Seite
	3
	5
1.	6
1.1.	6
1.2.	7
1.3.	8
2.	9
2.1.	9
2.2	9
2.2.1.	9
2.2.2.	10
2.2.2.1.	10
2.2.2.2	12
2.2.2.3.	12
2.3.	12
3.	13
3.1.	13
3.2.	15
3.2.1.	15
3.2.2.	16
3.2.3.	17
3.2.4.	20
3.3.	21
3.3.1.	21
3.3.2.	21
3.3.3.	24
3.3.4.	25
3.4.	26
3.5.	27
3.6.	28
4.	29
4.1.	29
4.1.1.	29
4.1.2.	30
4.2.	30
4.3.	30
4.3.1.	30
4.3.2.	31
4.3.2.1.	31
4.3.2.2.	32
4.3.2.3.	36
5.	37
5.1.	38
5.1.1.	39
5.2.	40
5.3.	44

5.3.1.	Auswahl des Gifts	45
5.3.2.	Wahl des Therapieallergens	46
5.3.3.	Steigerungsphase	47
5.3.4.	Erhaltungstherapie	48
5.4.	Nebenwirkungen der HG-AIT	49
5.4.1.	Lokale Reaktionen	49
5.4.2.	Systemische Reaktionen	49
5.4.3.	Wiederholte anaphylaktische Reaktionen	51
5.4.4.	Ungewöhnliche Nebenwirkungen	53
5.5.	Therapiekontrolle, Stichprovokation	53
5.6.	Therapieversagen: Risikofaktoren, praktisches Vorgehen	55
5.7.	Therapiedauer	57
5.8.	Kontrollen nach Abschluss der Hymenoptereingift-spezifischen Immuntherapie	59
	Aktuelle ungelöste Fragen und Probleme	59
	Anhang: Abbildung 2 und Tabellen 4, 8, 10, 13, und 14	60
	Literatur	67

Abkürzungen

AAI	Adrenalin-Autoinjektor
ABD	Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V.
AeDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen
AIT	Allergen-Immuntherapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bST	Basale Serumtryptasekonzentration
CCD	cross reactive carbohydrate determinants (kreuzreagierende Kohlenhydratseitenketten)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DELBI	Deutsches-Leitlinien-Bewertungsinstrument
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie
DGP	Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
EAACI	Europäische Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie
GPA	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
H1	Histamin 1
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HG	Hymenoptereingift
HGA	Hymenoptereingiftallergie
HGS	Hymenoptereingiftsensibilisierung
HG-sIgE	Hymenoptereingift-spezifische IgE-Antikörper
HG-AIT	Hymenoptereingift-Allergen-Immuntherapie
IL	Interleukin
ÖGAI	Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
sIgE	spezifische IgE-Antikörper

1. Vorbemerkungen

1.1. Zielsetzung und Entwicklung der Leitlinie

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. Überschießende lokale Reaktionen (hypererge Lokalreaktionen), Intoxikationen oder auch Reaktionen auf Stiche anderer Insekten werden nur zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung erwähnt. Die Leitlinie richtet sich an Dermatologen*, HNO-Ärzte, Kinder- und Jugendmediziner, Pneumologen und Internisten mit Zusatzbezeichnung Allergologie oder Immunologie und dient zur Information für Ärzte auch ohne allergologische Spezialisierung und betroffene Patienten (siehe auch 1.3.). Die vorliegende Leitlinie aktualisiert die 2011 publizierte S2k-Leitlinie zur Hymenopterenngift (HG)-Allergie [1]. Sie berücksichtigt die methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie [<https://www.awmf.org/regelwerk/regeln-fuer-das-ii-register>]. Die DELBI-Kriterien finden Berücksichtigung [2]. Weitere Details zur Methodik sind dem Leitlinienreport auf der Webseite der AWMF zu entnehmen (<https://www.awmf.org/leitlinien>).

Diese Leitlinie basiert auf einem 2018 von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) verfassten systematischen Review der bis dahin publizierten Literatur [3] und den seither erschienenen relevanten Studien und Metaanalysen, die bei einer systematischen Literatursuche in PubMed identifiziert wurden sowie unter besonderem Bezug auf die aktuelle Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Insektengiftallergie der EAACI [4]. Die Konsentierung der vorliegenden Leitlinie erfolgte unabhängig von der europäischen Leitlinie durch das in der Autorenliste aufgeführte Gremium.

*Zur Vereinfachung der Lesbarkeit wird hier und überall im Text das generische Geschlecht verwendet (zum Beispiel Arzt, Dermatologe, Erwachsener, Erziehungsberechtigter, Kind, Mediziner, Mitglied, Patient, Person, Verstorbener), mit denen sowohl Personen männlichen, weiblichen wie auch diversen Geschlechts gemeint sind.

1.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Konsensbildung

Die Leitlinie wurde federführend von Mitgliedern der Arbeitsgruppe Insektengiftallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) erstellt. Die beteiligten Fachgesellschaften und die entsandten Vertreter sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Finanzierung erfolgte durch die DGAKI.

Das Verfahren zur Konsensbildung war wie folgt: 2020 wurden von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften Vertreter für die Expertengruppe benannt. Ein Entwurf der Leitlinie lag im Oktober 2021 den Kommissionsmitgliedern vor. Der unter Berücksichtigung der schriftlichen Stellungnahmen der Kommissionsmitglieder überarbeitete Entwurf wurde am 02.11.2021, 09.06.2022 und 07.07.2022 in virtuellen Konsensuskonferenzen diskutiert und verabschiedet. Es erfolgte im Rahmen der virtuellen Konsensustreffen eine Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum der Arbeitsgruppe. Die Teilnehmer hatten Gelegenheit zu Rückfragen und zur Einbringung von begründeten Änderungsanträgen; anschließend erfolgte unter neutraler Moderation und wissenschaftlicher Begleitung durch Priv.-Doz. Dr. Helmut Sitter eine Abstimmung der Empfehlungen. Lagen Änderungsanträge vor, so wurden diese bei Bedarf diskutiert, Alternativvorschläge entweder sofort abgestimmt oder bei einem folgenden Konsensustreffen nach Vorlage eines schriftlich ausformulierten Vorschlags. Die Beteiligten hatten die Möglichkeit mit „Ich stimme zu“, „Ich bin dagegen“, „Ich bin dagegen und habe folgenden Änderungsvorschlag“ abzustimmen oder sich aufgrund von Interessenkonflikten oder anderen Gründen zu enthalten. Danach erfolgte die Vorlage bei allen verantwortlichen Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Autorisierung und Empfehlung zur Übernahme. Die finale Autorisierung wurde bis zum 02.08.2023 formal abgeschlossen.

Tabelle 1: Beteiligte Organisationen und entsandte Vertreter

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	Dr. Wolfgang Sieber Norbert K. Mülleneisen
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	Prof. Dr. Margitta Worm Prof. Dr. Knut Brockow Univ.-Prof. Dr. Thilo Jakob Prof. Dr. Bettina Wedi Prof. Dr. Franziska Ruëff

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. Ulf Darsow Prof. Dr. Regina Treudler Prof. Dr. Wolfgang Pfützner Dr. Jörg Fischer
Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)	Univ. Prof. Dr. Wolfram Hötzenecker Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl
Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)	Prof. Dr. Randolph Brehler Prof. Dr. Thomas Fuchs Univ.-Prof. Dr. Hans Merk Prof. Dr. Ludger Klimek
Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC)	Priv.-Doz. Dr. Adam Chaker Priv.-Doz. Dr. Sven Becker
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA)	Dr. Sunhild Gernert Dr. Michael Gerstlauer Dr. Irena Neustädter
Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umwelt-dermatologie e.V. (ABD)	Univ.-Prof. Dr. Andrea Bauer Prof. Dr. Christoph Skudlik
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Dr. Lars Lange Prof. Dr. Eckard Hamelmann

1.3. Empfehlungen und Konsens

Die in den Empfehlungen angegebene Konsensstärke wurde folgendermaßen definiert: starker Konsens >95%, Konsens >75-95%, mehrheitliche Zustimmung >50-75%, keine Zustimmung <50%.

Die Empfehlungsstärken der einzelnen Empfehlungen werden in dieser Leitlinie durch standardisierte Formulierungen ausgedrückt (Tab. 2). Im Manuskript wird eine starke Empfehlung durch die Formulierung "wir empfehlen" oder "soll" und eine konditionale bzw. abgeschwächte Empfehlung durch "wir schlagen vor" oder "sollte" angegeben. Eine offene Empfehlung wird durch „kann“ markiert.

Tabelle 2: Empfehlungsstärken

	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

2. Auslöser, Klinik und Epidemiologie übersteigerter Stichreaktionen

2.1. Hymenopteren

Die Hautflügler (Hymenopteren) umfassen weltweit mehr als 100.000 bekannte Insektenarten. Eine Teilgruppe der Hymenopteren sind die Stechimmen (Aculeata), wovon die Weibchen einen Giftstachel besitzen, der bei Stich in die menschliche Haut Gift injiziert. Einige Bestandteile des HGs stellen potente Allergene dar und können nach erfolgter IgE-vermittelter Sensibilisierung verstärkte lokale und systemische allergische Reaktionen verursachen.

In Mitteleuropa sind die häufigsten Auslöser klinisch bedeutsamer Stichreaktionen Honigbienen (*Apis mellifera*; im Folgenden als Biene bezeichnet) sowie bestimmte Faltenwespen (insbesondere *Vespula vulgaris*, *V. germanica*; im Folgenden als Wespe bezeichnet). Seltener sind in Mitteleuropa andere Hymenopteren wie *Dolichovespula* spp., Feldwespen (*Polistes* spp.), Hornissen (*Vespa* spp.) oder Hummeln (*Bombus* spp.) und nur sporadisch sind heimische Ameisen (*Formicidae* spp.) für Stichreaktionen verantwortlich. Bei anaphylaktischen Stichreaktionen, die sich in anderen Kontinenten ereignet haben, sind auch Feuerameisen (*Solenopsis invicta*) als Auslöser in Betracht zu ziehen. Sie haben bisher in Europa noch keine stabilen, lokalen Populationen aufgebaut. Durch geänderte klimatische Bedingungen in Europa könnten sich allerdings vormals nicht heimische Insektenarten neu beziehungsweise weiter ausbreiten.

Blutsaugende (hämatophage) Insekten sezernieren während des Saugaktes kontinuierlich Speichel, der biogene Amine, vasoaktive Peptide sowie gerinnungshemmende Proteine und Verdauungsenzyme enthält. Auch diese Substanzen können allergische Reaktionen induzieren und daher sind Stiche durch hämatophage Insekten differenzialdiagnostisch als sehr seltene Auslöser für Stichreaktionen in Betracht zu ziehen.

2.2. Klinik von Stichreaktionen

2.2.1. Lokale Reaktionen und unspezifische Allgemeinreaktionen

Das in die Haut verabreichte Toxin führt zu einer unerwünschten, aber normalen lokalen Reaktion mit meist unmittelbarem Schmerz und nachfolgend Rötung, Schwellung und Juckreiz. Von einer normalen Lokalreaktion wird gesprochen, wenn die an der Stichstelle entstandene meist erythematöse Schwellung <10 cm im Durchmesser groß ist und innerhalb von 24 Stunden bereits wieder eine Rückbildungstendenz zeigt.

Ein Stich im Bereich der Atemwege kann auch bei nur umschriebener lokaler Schwellung eine Obstruktion verursachen und eine lebensbedrohliche Situation auslösen.

Von einer gesteigerten Lokalreaktion (überschießende Lokalreaktion; „large local reaction“) wird gesprochen, wenn der Durchmesser der Schwellung ≥ 10 cm beträgt und länger als 24 Stunden persistiert [5]. Bei etwa 80% der gesteigerten Lokalreaktionen beträgt der Durchmesser der Schwellung zwischen 10 und 20 cm, bei etwa 20% mehr als 20 cm [6]. Im Mittel klingen gesteigerte Lokalreaktionen nach etwa 7 Tagen wieder ab (Range 1 - 21 Tage) [6]. Gelenknahe Stiche und Stiche in gut durchblutete Körperstellen (z.B. im Gesicht) können zu z.T. ausgeprägten Lokalreaktionen führen, die nicht mit systemischen allergischen Reaktionen verwechselt werden dürfen, da keine für eine Anaphylaxie spezifischen Fernsymptome auftreten. Vor allem bei Kindern kann es zu einer nicht-infektiösen systemischen Inflammationsreaktion mit oder ohne Allgemeinsymptome wie Schüttelfrost, Krankheitsgefühl oder Frösteln und/oder einer nicht-infektiösen Lymphangitis kommen, die typischerweise bereits am ersten bis zweiten Tag nach Stich auftritt. In unklaren klinischen Situationen kann zur differentialdiagnostischen Abgrenzung einer bakteriellen Haut-/Weichteilinfektion die Bestimmung von Entzündungsparametern (z.B. Procalcitonin, Differenzialblutbild) hilfreich sein.

2.2.2. Systemische Reaktionen

2.2.2.1. Systemische allergische Reaktion (Anaphylaxie)

Die systemische allergische Allgemeinreaktion (Anaphylaxie) ist die wichtigste Form einer Überempfindlichkeit auf Hymenopterenstiche und wird in der Regel durch einen einzelnen Stich verursacht. Ausgelöst wird die Reaktion durch HG-spezifische IgE-Antikörper (HG-sIgE), die gegen Giftkomponenten gerichtet sind. Die Kreuzvernetzung dieser an Mastzellen gebundenen Antikörper führt zur Auslösung einer intrazellulären Signalkaskade, an deren Ende die Freisetzung der symptomauslösenden Mediatoren (z. B. von Histamin) steht.

Die Symptome umfassen generalisierte Hautreaktionen (Flush, Urtikaria, Angioödem), mild bis mäßig ausgeprägte respiratorische, kardiovaskuläre oder gastrointestinale Beschwerden bis hin zu schwerer Atemwegsobstruktion bzw. anaphylaktischem Schock (oft mit Bewusstlosigkeit) und Herzkreislauf-/Atemstillstand (siehe Tabelle 3). Systemische Reaktionen vom Schweregrad I nach Ring und Messmer [7] werden als leicht, vom Schweregrad II als mittelschwer, vom Schweregrad III als schwer und IV als sehr schwer

und reanimationsbedürftig bewertet. Bei schwerer und sehr schwerer Anaphylaxie im Erwachsenenalter können Symptome einer Hautbeteiligung völlig fehlen [8, 9, 10], so dass als wesentliche Symptomatik Herz-Kreislaufversagen eintritt. Hier kann in der Akutsituation die Abgrenzung zu primär durch kardiovaskuläre Erkrankungen hervorgerufenen Reaktionen schwierig sein.

Führt die Anaphylaxie zum Exitus, so sind davon häufiger männliche Erwachsene betroffen [11] und todesursächlich ist in der Regel Herz-Kreislaufversagen [11, 12, 13]. Ein tödlicher Ausgang einer Stichreaktion bei Kindern ist sehr selten; hierfür waren Symptome an den tieferen Atemwegen ursächlich [12].

Tabelle 3: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring und Messmer) [7]*

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
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 Bewusstlosigkeit
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

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

2.2.2.2 Intoxikation

Durch die Toxinwirkung kann es bei einer sehr großen Anzahl von Stichen zu schweren Krankheitsbildern mit Symptomen wie Rhabdomyolyse und Hämolyse und konsekutiven Organschäden kommen [5, 14]. Bei Kleinkindern [15, 16] liegt eine erhöhte Vulnerabilität vor. Es können allerdings auch Hunderte von Stichen schadlos überstanden werden, wenn eine rechtzeitige symptomatische Intervention erfolgt [17].

2.2.2.3. Ungewöhnliche Stichreaktion

Beobachtet wurden unter anderem neurologische oder renale Erkrankungen, Vaskulitis, thrombozytopenische Purpura sowie Serumkrankheits-artige Krankheitsbilder [5, 18]. Es handelt sich um sehr seltene Reaktionen überwiegend unklarer Pathogenese. Auch die Erstmanifestation einer Kälteurtikaria nach Wespenstichen wurde wiederholt beschrieben [19, 20].

2.3. Epidemiologie weiterreichender örtlicher und systemischer Hymenopterenstichreaktionen

Angaben zur Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen durch Hymenopterenstiche zeigen abhängig von der untersuchten Population eine große Schwankungsbreite. In den Vereinigten Staaten [21] und in Europa [22] berichten etwa 3% der Allgemeinbevölkerung anaphylaktische Reaktionen nach Hymenopterenstichen. Hierbei gibt es zum einen deutliche nationale Unterschiede und zum anderen werden von Subpopulationen, zum Beispiel Imkern und deren Familienangehörigen, deutlich häufiger systemische Stichreaktionen berichtet. Im Erwachsenenalter sind im deutschsprachigen Raum Hymenopterenstiche die häufigste Ursache für schwere allergische Allgemeinreaktionen, wohingegen sie bei Kindern und Jugendlichen hierfür eine nachrangige Bedeutung haben [4, 23, 24, 25].

Bei Auswertung verschiedener Studien verlaufen im Mittel ein Viertel (18%-42%) der HG-induzierten allergischen Allgemeinreaktionen im Erwachsenenalter schwer (Grad III oder IV) [26]. Bei Kindern wurde der Anteil mittelschwerer bis schwerer Reaktionen mit zwischen 10% [27] und bis zu 20% [28, 29] angegeben.

In Deutschland wurden vom Statistischen Bundesamt zwischen 2015 und 2019 jährlich 16 - 29 Todesfälle durch Stiche von Bienen, Wespen oder Hornissen erfasst, wobei fast nur Erwachsene betroffen sind, überwiegend handelt es sich um Männer

[<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/>]. Die tatsächliche Häufigkeit tödlicher Stichreaktionen dürfte höher sein, da bei plötzlichen Todesfällen eine Anaphylaxie übersehen werden kann beziehungsweise post mortem nur schwer sicher diagnostizierbar ist.

Die Häufigkeit von überschießenden Lokalreaktionen wird in der Allgemeinbevölkerung abhängig von der untersuchten Population und verwendeten Methodik mit zwischen 2,4 und 26,4% und bei Imkern bis zu 38% angegeben [5, 22], in einer aktuellen Studie aus Deutschland liegt sie bei 4,8% [30] und in Österreich bei 4,6% [31]. Für Kinder werden Frequenzen übersteigerter Lokalreaktionen von zwischen 5,2% [32], 5,8% [28] und 9% [29] berichtet.

3. Diagnostik

3.1. Indikation zur Diagnostik

Ziel der allergologischen Diagnostik ist es, bei Vorgeschichte einer systemischen allergischen Stichreaktion den Schweregrad zu klassifizieren und das individuelle Anaphylaxierisiko des Patienten einzuschätzen. Ist aufgrund einer orientierenden Anamnese von systemischen allergischen Stichreaktionen eine Indikation zu einer HG-AIT zu erwägen, ist der Nachweis einer IgE-vermittelten Hymenopterenengiftsensibilisierung (HGS) zu führen und anhand von Anamnese und Testbefunden das krankheitsursächliche Insekt zu ermitteln.

In der Allgemeinbevölkerung kommt eine HGS ohne klinische Relevanz häufig vor: Etwa 40% der Gesamtbevölkerung, bei Kindern bis zu 50% weisen im Serum HG-sIgE auf und nur für einen Bruchteil dieser Befunde gibt es Hinweise für tatsächliche krankmachende, das heißt allergische Reaktionen [25, 30, 33, 34, 35, 36]. In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) fanden sich bei rund 23% repräsentativ ausgewählter Probanden HG-sIgE gegen Bienen- und/oder Wespengift [37]. Auch bei etwa 85% der von verstärkten lokalen Reaktionen Betroffenen sind HG-sIgE im Serum nachweisbar [6].

Bei Patienten ohne Anamnese einer anaphylaktischen Reaktion („Ausschlussdiagnostik“) sind allergologische Untersuchungen nicht indiziert und sollten grundsätzlich nicht vorgenommen werden. Der Nachweis einer klinisch bislang irrelevanten HGS kann zu

erheblicher Verunsicherung von Betroffenen führen. Bei Vorgeschichte einer Intoxikation durch zahlreiche Insektenstiche soll ebenfalls keine allergologische Diagnostik durchgeführt werden. Ausnahmen können bestehen, wenn es bei überschießenden lokalen Reaktionen um die Sicherung des Auslösers (Bienen- oder Wespengift) beispielsweise zur Planung von Karenzmaßnahmen geht.

Bereits bei ärztlicher Erstvorstellung, auch wenn diese sehr kurz nach dem Stichereignis erfolgt, sollen HG-sIgE bestimmt werden. Ist das Ergebnis negativ, wird die Bestimmung etwa 2 bis 6 Wochen nach Stich wiederholt. Eine starke Änderung der Konzentration von HG-sIgE kann einen Hinweis auf eine stattgehabte Allergenexposition und damit auf das ursächliche Gift geben [38, 39]. Bei Vorstellung > 2 Wochen nach der Stichreaktion sollten die Untersuchungen möglichst frühzeitig nach dem Stich erfolgen, weil es abhängig von dem individuellen Atopiestatus zu einem mehr oder minder raschen Abfall der HG-sIgE kommen kann [39, 40].

Falls sich bei stattgehabter Anaphylaxie nach Insektenstich weder im Hauttest noch bei Bestimmung von HG-sIgE (gegen Gesamtgift und Giftkomponenten) eine Sensibilisierung nachweisen lässt und falls von ihrem Nachweis eine relevante Entscheidung abhängt (vor allem die Indikation zur HG-AIT), sollen die Untersuchungen wiederholt werden, zusätzlich sollten ergänzende Untersuchungen erfolgen (s. unten).

Anzustreben ist stets eine Diagnostik mit den vermutlich reaktionsauslösenden HG. Bei Reaktion auf einen Hummelstich können bei fehlender Verfügbarkeit entsprechender Testreagenzien wegen hoher Kreuzreaktivität Tests mit Bienengift und entsprechend bei Reaktion auf einen Hornissenstich Tests mit Wespengift erfolgen [41].

Empfehlungen zur Indikation allergologischer Testungen (Hauttest, IgE-Nachweis)	
	Konsensstärke
1. Bei Vorgeschichte einer allergischen Allgemeinreaktion nach Hymenopterenstich soll eine allergologische Testung durchgeführt werden.	stark
2. Ohne Hinweise auf eine allergische Allgemeinreaktion nach Hymenopterenstich(en) („Ausschluss einer Insektengiftallergie“) sollte keine Diagnostik erfolgen.	mehrheitlich
3. Besteht aufgrund einer nur leichten, auf die Haut beschränkten Systemreaktion keine Indikation für therapeutische Konsequenzen, sollte auf allergologische Tests verzichtet werden.	mehrheitlich

3.2. Anamnese

Es sollen Anzahl, Symptome und Ablauf der Stichreaktion, die Situation, in der der Patient gestochen wurde, Angaben des Patienten zur Art des Insektes sowie individuelle Risikofaktoren für schwere Anaphylaxie erfasst werden.

3.2.1. Klinische Symptome

Meist werden die Patienten nicht im akuten Stadium vom Allergologen gesehen und die Erfassung der Symptome erfolgt anamnestisch. Sind Arztbrief oder eine dokumentierte Notfallversorgung der Akutreaktion verfügbar, sollen diese herangezogen werden. Eine Fragebogen-gestützte Erhebung der Anamnese wird empfohlen (siehe Tabelle 4).

Hilfreich für die Klassifizierung als Anaphylaxie sind subjektive oder objektivierbare klinische Zeichen oder Symptome an der Haut (siehe auch 2.2.2.1). Typische Symptome sind Juckreiz an Handflächen, Fußsohlen, Kopfhaut und im Genitalbereich wie auch aufsteigendes Wärmegefühl und Druck auf den Ohren; objektive Zeichen sind Flush, generalisierte Urtikaria oder Angioödem fernab der Stichstelle. Vor allem bei Abwesenheit von Hautsymptomen kann die Abgrenzung einer Anaphylaxie mit moderaten Kreislaufsymptomen (Schwindel, Tachykardie, Blässe) von einer Angst- oder vegetativen Schmerzreaktion mitunter schwierig sein.

Der Schweregrad der individuellen Reaktion soll anhand der klinischen Symptome klassifiziert werden. Bewährt hat sich die Einteilung nach Ring und Messmer (Tab. 3 [7]); überwiegend in englischsprachigen Publikationen wurde und wird auch noch häufig die Einteilung nach Mueller [42] verwendet.

Bereits bei Anamneseerhebung sollen mögliche Differenzialdiagnosen beachtet werden: so können Insektenstiche in Kopf oder Hals ausgeprägte lokale Reaktionen verursachen, die klinische einem Angioödem entsprechen können, ohne dass eine systemische Reaktion vorliegt. Ausschließlich subjektive Beschwerden (z.B. Angst, Herzklopfen, Schwächegefühl) sofort nach Stich sprechen eher für eine psychovegetative Reaktion. Es sind noch weitere Differentialdiagnosen der Anaphylaxie zu beachten [43], ebenso die Möglichkeit, dass eine Anaphylaxie durch einen anderen Auslöser als einen Bienen- oder Wespenstich verursacht wurde. Anamnestisch sollten andere Auslöser, die für die Reaktion in Betracht kommen erfasst werden.

3.2.2. Auslösendes Insekt

Hinweise auf das auslösende Insekt ergeben sich wesentlich aus der Anamnese zu den Umständen des Stiches (Tabelle 5). Meist kann der Patient angeben, dass eine Biene oder Wespe die Reaktion ausgelöst hat, die Unterscheidung von Biene und Wespe ist allerdings oft unzuverlässig. Stiche durch Hornissen, Feldwespen (*Polistes*), Langkopfwespen (*Dolichovespula*) oder Hummeln sind verglichen mit Stichen durch Bienen oder Kurzkopfwespen (z.B. *Vespula vulgaris* oder *germanica*) seltene Ereignisse. Stichreaktionen sind aber möglich zum Beispiel durch Hummeln bei Gärtnern, da diese zur Bestäubung in Gewächshäusern verwendet werden und sich dort gehäuft Stiche ereignen. Einige blutsaugende Insekten, wie zum Beispiel Bremsen können ebenfalls Schmerzen beim Stich hervorrufen. Vor dem Hintergrund, dass der größere Anteil der Allgemeinbevölkerung Bienen und Wespen nicht sicher unterscheiden kann [45], es zudem in manchen Sprachen (relevant vor allem bei Migrationshintergrund) keine getrennten Bezeichnungen für verschiedene Hymenopteren-Familien und Unterfamilien gibt, sollten den Patienten Fotos von in Betracht kommenden Insekten und ggf. auch Dipteren vorgelegt werden, um zu überprüfen, ob das angeschuldigte Insekt auch richtig identifiziert werden kann [Abb. 1 - 8, Quelle: Volker Mauss].

Tabelle 5: Hinweise auf das reaktionsauslösende Insekt [44]

Biene	Wespe
Eher „friedlich“ (außer am Bienenstock)	Eher „aggressiv“, Stich kann auch im „Vorbei-Flug“ erfolgen
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 meist nicht in der Haut zurück. Ausnahmen durch Abschabung, falls das Insekt z.B. eingeklemmt wurde.
Vorkommen vor allem in der Nähe von Bienenstöcken, Blüten und Klee	Vorkommen vor allem in der Nähe von Speisen oder Abfall

Bei der Anamnese sollte auch nach tolerierten Hymenopterenstichen vor und nach dem Indexstich gefragt werden, da auch vertragene Stiche zu einer Sensibilisierung führen können, was dann bei Interpretation der Befunde zu berücksichtigen ist. Hinsichtlich einer dauerhaften Verträglichkeit ist die Angabe einer nach Indexstich vertragenen Stichreaktion nicht verlässlich: die Wahrscheinlichkeit trotz vorheriger allergischer Reaktion bei einem weiteren Stich durch das ursprünglich reaktionsauslösende Insekt erneut eine Anaphylaxie zu entwickeln, beträgt nur ca. 40 % [46], was aber auch schwere anaphylaktische Reaktionen bei weiteren Stichen nicht ausschließt [47].

3.2.3. Individuelles Anaphylaxierisiko

Eine individuell höhere Gefährdung des Patienten besteht bei

- erhöhter Bienen- oder Wespenexposition mit dem Risiko häufigerer Stiche (Tabelle 6) oder
- bei Vorliegen von Patienten-spezifischen Risikofaktoren für sehr schwere Reaktionen (siehe auch Abbildung 1 in der S2k-Leitlinie zur Anaphylaxie [43]).

Im Wesentlichen lässt sich ein **erhöhtes Risiko für eine künftige Stichexposition** anamnestisch eruieren, sodass unter anderem nach Beruf und Freizeitaktivitäten mit Aufenthalt im Freien gefragt werden soll (siehe Tabelle 6). Weiter soll nach Arzneimitteln oder

besonderen Faktoren (Begleiterkrankung) aktuell und zum Zeitpunkt des Sticheignisses, Beruf und Freizeitaktivitäten mit Aufenthalt im Freien beziehungsweise besonderem Stichrisiko gefragt werden.

Tabelle 6: Erhöhtes Expositionsrisiko

-
- (Hobby-) Imker, Familienangehörige und Nachbarschaft von Imkern
 - Berufe wie Obst- oder Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Gärtner, Feuerwehrmann, Landwirt, Dachdecker, Bauarbeiter
 - Intensive Ausübung von Aktivitäten im Freien

Den größten Effekt auf einen höheren Schweregrad einer anaphylaktischen Stichreaktion haben eine erhöhte basale Serumtryptasekonzentration (bST) [9, 48, 49, 50] und/oder eine Mastozytose [10]. Auch ohne formalen Nachweis einer Mastozytose sind bei Erwachsenen sehr schwere anaphylaktischen Stichreaktionen mit einer erhöhten bST assoziiert [49, 51, 52, 53]. Dabei steigt das Risiko bereits unterhalb der 95. Perzentile (11,4 µg/l) an [48]. Viele Patienten mit erhöhter bST haben wahrscheinlich eine Mastozytose: bei erhöhter bST besteht ab einer Konzentration von 20 µg/l ein diagnostisches Nebenkriterium für das Vorliegen einer indolenten systemischen Mastozytose [54]. Allerdings kann eine Mastozytose auch mit einem Befund unterhalb dieses Wertes oder auch unterhalb der 95. Perzentile (11,4 µg/l) nicht ausgeschlossen werden [55]. Umgekehrt können erhöhte Tryptase-Werte bei anderen Konstellationen vorliegen, unter anderem bei einer hereditären Alpha-Tryptasämie mit [56] und ohne [57] gleichzeitigem Vorliegen einer Mastozytose. Auch bei hereditärer Alpha-Tryptasämie besteht ein Risiko für besonders schwere Anaphylaxie.

Bei Mastozytose im Erwachsenenalter und/oder erhöhter bST (>20 µg/l) besteht ein besonders hohes Risiko für das a) Auftreten einer HGA überhaupt und b) für besonders schwere anaphylaktische Stichreaktionen. Das Risiko für schwerere Stichreaktionen steigt bereits innerhalb der 95. Perzentile der bST an [10, 48].

- a) Bei etwa 5 Prozent erwachsener Patienten, die sich zur Abklärung einer Insektengiftallergie vorstellten, wurde die Diagnose einer indolenten systemischen Mastozytose gestellt [58]. Auch Daten zu Stichprovokationen von Patienten während HG-AIT zeigen, dass etwa 5 Prozent der Patienten mit HGA gleichzeitig eine

Mastozytose haben [59]. Umgekehrt gaben in Fragebogen-gestützten Erhebungen 25% der Patienten mit Mastozytose an, an einer HGA zu leiden [60].

- b) Bei etwa 75% der Patienten mit HGA und Mastozytose und/oder erhöhter bST kommt es zu Anaphylaxien vom Schweregrad III oder IV, während derartig schwere Reaktionen bei Patienten ohne Hinweise auf eine Mastozytose und/oder erhöhte bST nur bei weniger als 20% auftreten [59].

Für Kinder wurde gezeigt, dass systemische anaphylaktische Stichreaktionen mit einer vergleichsweise höheren Konzentration der bST assoziiert sind, wobei die Unterschiede zu Kontrollen geringfügig sind und sich innerhalb des Normbereichs abspielen [61]. Eine kutane Mastozytose im Kindesalter ist kein Risikofaktor für die Entstehung einer Insektengiftallergie [62].

Mit höherem Lebensalter steigt die Wahrscheinlichkeit für schwere Stichanaphylaxien [48, 50]. Wenn diese tödlich verliefen, so befanden sich die Verstobenen oft in höherem Lebensalter [26]. Kinder haben demgegenüber eine deutlich bessere Prognose: so werden jüngere Kinder zwar eher erneut gestochen, haben aber trotz ausstehender HG-AIT selten eine schwere systemische allergische Reaktion [63]. Generell erleiden Kinder bei späteren Stichen seltener eine schwere systemische allergische Reaktion [24].

Was weitere mögliche **Patienten-spezifische Risikofaktoren** anbetrifft, so ist bei der Einschätzung, ob und ggf. welche Bedeutung diesen zuzumessen ist, zu beachten, dass sämtliche Daten in Risikofaktorenanalysen retrospektiv und an überwiegend erwachsenen Patienten erhoben wurden. Die Art der Datengewinnung erlaubt beispielsweise im Falle von **ACE-Hemmern und Betablockern** oft keine Unterscheidung zwischen einem möglichen Effekt des Arzneimittels selbst und Auswirkungen der damit behandelten kardiovaskulären Grunderkrankung. Sofern bei multivariaten Analysen auch **kardiovaskuläre Vorerkrankungen** untersucht wurden, so zeigte sich hierdurch das Risiko einer schweren Anaphylaxie auf Insektenstiche erhöht [10, 50]. Insgesamt ist die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Schweregrad einer Stichreaktion und Anwendung von Beta-Blockern und/oder ACE-Hemmern uneinheitlich: Einige Gruppen fanden bei Insektengift-allergischen Patienten ein höheres Risiko für schwerer Reaktionen bei ACE-Hemmern oder Beta-Blockern [10, 48], andere Gruppen konnten dies nicht bestätigen [9, 50, 53]. Da ACE-Hemmer auch die Kininase und somit den Abbau von bei Anaphylaxie freigesetzten Bradykininen hemmen, besteht eine pharmakologische Grundlage

für einen spezifischen ungünstigen Effekt bei anaphylaktischen Reaktionen, was auch in tierexperimentellen Studien gezeigt werden konnte [64].

Wiederholte Stichereignisse im Zeitverlauf bergen die Gefahr der Boosterung und können damit zu einer Steigerung der Reaktionsschwere führen [10, 48, 65, 66]. Eine **Bevorzugung des männlichen Geschlechts** [48, 65] bei schweren und darunter auch tödlichen Reaktionen dürfte vor allem das bei Männern mit häufigerer Outdoortätigkeit verbundene höhere Stichrisiko widerspiegeln, wodurch es über einen Boostereffekt bei weiteren Stichen zu einer Steigerung des Schweregrads kommen kann.

Empfehlungen zur Erfassung von Risikofaktoren	
	Konsensstärke
4. Bei der Anamnese sollen Risikofaktoren für ein erhöhtes Stichrisiko abgefragt werden.	stark
5. Die Anamnese soll mögliche Risikofaktoren für schwerer verlaufende Anaphylaxie erfassen.	stark
6. Als Basisdiagnostik zur Erfassung einer Mastozytose sollen ab einer über die Haut hinausgehenden systemischen Reaktion eine Hautinspektion zur Erfassung einer Mastozytose der Haut und eine Bestimmung der basalen Serumentryptase erfolgen.	Konsens

3.2.4. Hymenoptereingiftallergie als Folge eines Arbeitsunfalls und als Berufskrankheit

Für Deutschland gilt, dass sich im Fall einer weiterreichenden Stichreaktion (Anaphylaxie wie auch gesteigerte örtliche Reaktion) während einer Tätigkeit, die über die gesetzliche Unfallversicherung versichert ist, ein Arbeitsunfall oder eine Berufskrankheit vorliegen kann. Bei Vorliegen eines Arbeitsunfalls in Verbindung mit einer allergischen Reaktion besteht die Indikation zur Akutbehandlung zulasten des Unfallversicherungsträgers, auch wenn die HGA bereits vorberuflich bestand bzw. nicht beruflich erworben wurde.

Falls die HGA jedoch nachweislich Folge der versicherten Tätigkeit ist, so sind darüber hinaus auch alle weiteren indizierten Behandlungsmaßnahmen (einschließlich einer HG-AIT) zulasten des Unfallversicherungsträgers angezeigt. Falls die allergische Reaktion infolge der HGA den Tatbestand einer Berufskrankheit (z.B. BK-Nr. 4301 und/oder 5101 BKV) erfüllt, ist jedoch die verwaltungsseitige Bearbeitung als Berufskrankheit vorrangig. In diesem Fall können alle notwendigen präventiven und therapeutischen Maßnahmen im Rahmen des §3 BKV zulasten des Unfallversicherungsträgers durchgeführt werden, um mit allen geeigneten Mitteln die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben einer Berufskrankheit zu verhindern [67].

3.3. Bestimmung Hymenoptereingift-spezifischer IgE-Antikörper

3.3.1. Gesamtgift

Zunächst sollen Untersuchungen zum Nachweis von sIgE gegen Bienen- und Wespengift im Serum erfolgen, wenn erforderlich auch gegen andere HG. Aus pragmatischen Gründen kann eine Bestimmung von sIgE gegen Bienen- und Wespengesamtgift auch unterlassen werden und ausschließlich eine molekulare Allergiediagnostik erfolgen. Wenn ein schrittweises Vorgehen geplant ist, wäre es optimal, die erweiterte Diagnostik aus derselben Serumprobe vorzunehmen und daher den Überstand der zur ersten Diagnostik verwendeten Probe einzufrieren und weitere Bestimmungen daraus vorzunehmen. Es stehen verschiedene kommerzielle Assays zur Verfügung, die auf einem automatisierten ELISA-Verfahren (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay) zum Nachweis von sIgE beruhen. Die Verfahren unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich der Art der Festphase, an die der Allergenextrakt gekoppelt ist, dem apparativen Aufbau und Automatisierungsgrad der Untersuchung. Die derzeit verfügbaren Verfahren zum Nachweis von sIgE sind unterschiedlich sensitiv und spezifisch. Da die Ergebnisse methodenbedingt unterschiedlich sein können, soll die angewandte Methode bei der Befundmitteilung angegeben werden.

Oft steigt die Konzentration der sIgE gegen das krankheitsursächliche Gift einige Tage bis Wochen nach einer Reaktion infolge der Boosterung durch die Antigenexposition deutlich an [39]. Eine wiederholte Bestimmung des HG-sIgE in den ersten Tagen bis Wochen nach der Stichreaktion kann so Hinweise auf das krankheitsursächliche Insekt geben. Zu berücksichtigen ist, dass auch tolerierte Stiche eine Bildung von sIgE induzieren können [36].

3.3.2. Giftkomponenten

Hymenoptereingifte enthalten mehrere Komponenten, die eine sIgE-Bildung induzieren können (Tabelle 7). Unterschieden werden giftspezifische Komponenten und Komponenten, die aufgrund ihrer Homologie mit anderen Insektengiften oder Panallergenen kreuzreaktiv sind. Bei doppelt-positivem sIgE-Nachweis gegen Bienen- und Wespengift besteht die Möglichkeit

1. einer echten klinischen Doppelsensibilisierung auf beide Gifte,
2. von klinisch irrelevanten positiven Ergebnissen durch sIgE-AK gegen kreuzreagierende Kohlenhydratseitenketten („cross reactive carbohydrate determinants“; abgek. CCD), die im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet sind [68, 69],
3. von Kreuzreaktionen bei sIgE gegen homologe, in beiden Giften vorkommende Allergene wie z.B. die Hyaluronidase, Dipeptidylpeptidase IV oder Vitellogenin [68, 70].

Tabelle 7
Allergologisch bedeutsame Bestandteile von Bienen- und Wespengift (<http://www.allergome.org>)

<i>Apis mellifera</i>		<i>Vespula species</i>	
Api m 1	Phospholipase A2 ^a	Ves v 1	Phospholipase A1 ^a
Api m 2	Hyaluronidase ^{a,b}	Ves v 2	Hyaluronidase ^{a,b}
Api m 3	Saure Phosphatase ^a	Ves v 3	Dipeptidylpeptidase ^{a,b}
Api m 4	Melittin ^c	Ves v 5	Antigen 5 ^a
Api m 5	Dipeptidylpeptidase ^{a,b}	Ves v 6	Vitellogenin ^b
Api m 6	Protease-Inhibitor		
Api m 7	CUB Serinprotease		
Api m 8	Carboxylesterase		
Api m 9	Serincarboxypeptidase		
Api m 10	Icarapin ^a		
Api m 11	Gellée royal protein		
Api m 12	Vitellogenin ^b		

a, Majorallergen: Mehr als 50% der getesteten Patienten zeigen eine Sensibilisierung gegen das betreffende Allergen.

b, Die sIgE-Reaktivität gegen Bienengift-Hyaluronidase kann als Marker für eine Bienengift-spezifische Sensibilisierung gewertet werden. Dagegen beruht die sIgE-Reaktivität gegen Wespengift-Hyaluronidase hauptsächlich auf Reaktivität gegen CCDs.

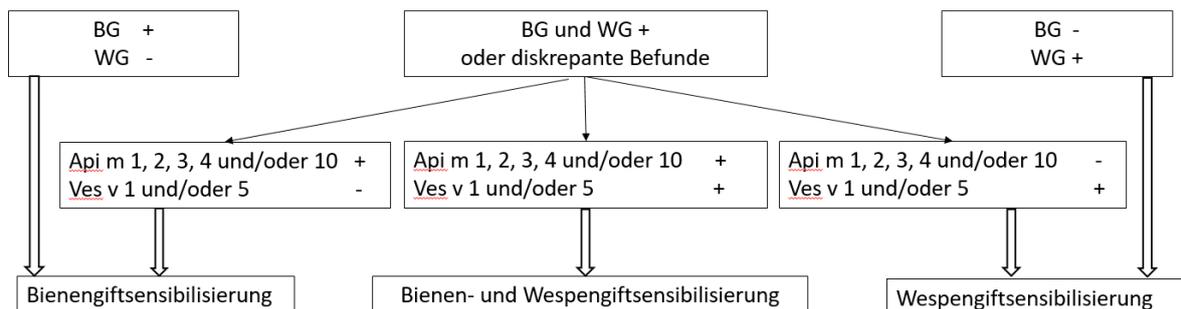
c, Forschungszwecke

IgE-Nachweisverfahren für Einzelnachweis kommerziell verfügbar (Singleplex)

Als Screening zum Nachweis von IgE gegen CCD im Patientenserum können CCD-reiche Substrate verwendet werden, wie MUXF (CCD-Komponente aus Bromelain der Ananas), alternativ auch Meerrettichperoxidase.

In erster Linie empfehlen wir bei einer Doppelsensibilisierung (d.h. dem Nachweis von IgE-AK gegen Bienengift und Wespengift) eine erweiterte IgE-Diagnostik unter Verwendung rekombinanter HG-Komponenten, die keine die Diagnostik verfälschenden CCD-Seitenketten tragen. Der Nachweis von IgE gegen Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 4 oder Api m 10 spricht für eine primäre Bienengiftsensibilisierung [71], der Nachweis von IgE gegen Ves v 1 oder Ves v 5 [71, 72] für eine primäre Wespengiftsensibilisierung. (Abb. 1).

Abb. 1. Stufendiagnostik mit Gesamtgiften (BG, Bienengift und WG, Wespengift) und Allergenkomponenten von Bienengift (Api m) und Wespengift (Ves v)



Kommt eine Allergie gegen andere Insekten in Betracht, so ist zu beachten, dass innerhalb der Familie der Bienen (*Apidae*) bzw. der Wespen (*Vespidae*) auf molekularer Ebene eine Ähnlichkeit der Giftkomponenten besteht. In Abhängigkeit vom individuellen Sensibilisierungsprofil kann im Einzelfall lediglich eine partielle Kreuzreaktivität gegenüber Bienen- und Hummelgift [41] bzw. dem Gift von Kurzkopfwespen (*Vespulae*) zu Langkopfwespen (*Dolichovespula spp.*) oder Feldwespen (*Polistes*) vorliegen.

Empfehlungen zur In-vitro Diagnostik der sIgE gegen Hymenopterengifte und deren Bestandteile	
	Konsensstärke
7. Es soll eine Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Bienen- und/oder Wespengift-/komponenten erfolgen, bei Verdacht auf eine Stichreaktion durch andere Hymenopteren auch gegen das entsprechende andere Gift.	stark
8. Bei negativen Testergebnissen, die kurz (weniger als 2 Wochen) nach Stichreaktion erhoben wurden, sollen die Tests wiederholt werden (frühestens ab 4-6 Wochen nach der Stichreaktion).	stark
9. Bei Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengiftgesamtextrakt oder bei Verdacht auf ein nicht plausibles Ergebnis soll eine Testung von sIgE gegen rekombinante Komponenten erfolgen.	stark

3.3.3. Zusätzliche In-vitro-Tests

Bei Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift oder bei Verdacht auf ein falsch negatives Ergebnis für das ursächliche Gift können zelluläre Tests durchgeführt werden. Diese zellulären Tests sind aufwendig und daher spezialisierten allergologischen Zentren vorbehalten. Manche Patienten sprechen in diesen Testverfahren nicht an, obwohl eine relevante HGA besteht und die Interpretation der individuellen Dosis/Reaktionskurve erfordern Erfahrung mit dem Testverfahren.

Das Prinzip basiert darauf, dass an Oberflächen von peripheren Blutzellen gebundene sIgE nach in-vitro-Stimulation mit dem Allergen entweder zu einer Aktivierung der Zellen mit Hochregulation von Aktivierungsmarkern (z.B. CD 63) oder zu einer Freisetzung von Substanzen (zum Beispiel Leukotrienen oder Histamin) führen, die mit den entsprechenden Messverfahren nachweisbar sind. Damit kann indirekt eine HGS nachgewiesen werden. In erster Linie kommt der Basophilen-Aktivierungstest (BAT) in Betracht, der auch am besten evaluiert ist [40, 73, 74, 75, 76]. Andere Tests (Leukotrienfreisetzungstest („cellular antigen stimulation test“ [CAST]) oder der Histaminfreisetzungstest sind

aktuell kaum und zukünftig aufgrund der europäischen Anforderungen an die Standardisierung von In-vitro-Diagnostika (In-vitro Diagnostic Regulation) wahrscheinlich nicht mehr verfügbar.

Spezifische IgG-Antikörper gegen HG 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 HG-AIT keine Relevanz. Eine hohe Konzentration HG-spezifischer IgG-Antikörper ist ein Epiphänomen einer Allergenexposition, so auch einer durchgeführten Immuntherapie, belegt aber nicht einen Schutz vor künftigen systemischen Stichreaktionen [77, 78].

Empfehlungen zur IgE-Bestimmung gegen Hymenopteregifte und deren Bestandteile	
	Konsensstärke
10. Besteht der Verdacht auf eine dringend behandlungsbedürftige Hymenopteregiftallergie und sind IgE-Nachweisverfahren gegen Giftkomponenten und Gesamtgift sowie Hauttests nicht weiterführend, so können zelluläre Tests durchgeführt werden.	Konsens
11. Die Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern gegen Hymenopteregifte zur Abschätzung der Behandlungsbedürftigkeit einer Hymenopteregiftallergie sollte nicht durchgeführt werden.	Konsens

3.3.4. Basale Serumtryptasekonzentration (bST)

Bei Erwachsenen und Kindern mit über die Haut hinausgehender allergischer Allgemeinreaktion auf einen Hymenopterenstich sollte die Bestimmung der bST erfolgen. Die bST wird mittels eines kommerziellen Assays bestimmt, als Normwert wird die 95. Perzentile (11,4 µg/l nach Herstellerangabe) verwendet.

Für die Feststellung einer Mastozytose der Haut sollen Hautinspektion, Darier-Test (Erzeugen einer Quaddel durch Reiben einer Mastozytose-verdächtigen Hautveränderung) und Bestimmung der bST erfolgen. Besteht bei Erwachsenen eine Mastozytose der Haut und/oder eine erhöhte bST (>20 µg/l) und damit der Verdacht auf eine systemische Mastozytose, soll eine weitere Diagnostik erfolgen; verwiesen wird auf die Leitlinie Mastozytose [Hartmann et al. Mastozytose, Leitlinie der DGAKI und der DDG, in Vorbereitung].

Empfehlungen zur Bestimmung der basale Serumtryptase (bST)	
	Konsensstärke
12. Bei allen Patienten mit Anaphylaxie (Schweregrad \geq II) auf einen Hymenopterenstich soll die Bestimmung der bST erfolgen.	stark
13. Bei erhöhter Serumtryptase-Konzentration, die innerhalb von 24 h nach akutem Stichereignis gemessen wurde, soll zunächst eine Kontrolle im erscheinungsfreien Intervall erfolgen.	stark
14. Bei dauerhaft erhöhter basaler Serumkonzentration der Tryptase ($>20 \mu\text{g/l}$) sollen weitere diagnostische Maßnahmen zur Abklärung einer Mastozytose durchgeführt werden.	Konsens

3.4. Hauttests

Besteht ein besonderes Risiko für den Hauttest oder würde dessen Durchführung den Patienten stark beeinträchtigen und/oder wurde bereits mit den In-vitro-Tests ein eindeutiges Ergebnis erzielt, so kann ein Hauttest unterbleiben. Hauttests sollen dann durchgeführt werden, wenn die sIgE-Diagnostik negativ verläuft oder eine Diskrepanz zwischen Anamnese und In-vitro-Befunden besteht.

Hauttests [79] werden mit den Giften von Biene und *Vespula* spp., Positiv- und Negativkontrollen vorgenommen. Falls erforderlich und sofern verfügbar, erfolgen zusätzlich Tests mit anderen HG. Der Intradermal-Test ist sensitiver als der Pricktest, allerdings schmerzhafter.

Zur Ermittlung der Reaktionsschwelle hat sich ein Pricktest mit Giftkonzentrationen von 10 und 100 $\mu\text{g/ml}$ und 300 $\mu\text{g/ml}$ bewährt, wobei zu beachten ist, dass bei der Testkonzentration 300 μg Bienengift gehäuft irritative Reaktionen auftreten [80]. Kommt es zu keiner Reaktion, so kann ein Intradermaltest durchgeführt werden, der mit Endkonzentration von 1 $\mu\text{g/ml}$ vorgenommen werden kann. Intradermaltests werden bei Kindern üblicherweise mit Konzentrationen von 0,1 und 1,0 $\mu\text{g/ml}$ und bei Erwachsenen zusätzlich mit 0,001 und 0,01 $\mu\text{g/ml}$ [81] durchgeführt.

Die simultane Testung aller Konzentrationen im Hauttest erwies sich in einer monozentrischen Studie als sicher [81]. Bei Patienten mit sehr schwerer Stichreaktion oder mit

besonderer Gefährdung kann für den Intradermaltest sicherheitshalber eine sequenzielle Testung mit ansteigenden HG-Konzentrationen im Abstand von ca. 15 Minuten empfohlen werden. Zu beachten ist, dass höhere Konzentrationen sowohl im Pricktest, wie auch im Intradermal-Test falsch positive Reaktionen verursachen können, die dann kritisch im Gesamtbild zu interpretieren sind.

Empfehlungen zum Hauttest mit Hymenopteregiften	
	Konsensstärke
15. Wird mithilfe der In-vitro-Diagnostik eine eindeutige Diagnose erzielt, so kann ein Hauttest unterbleiben.	Konsens
16. Der Hauttest kann als titrierter Prick- und/oder Intradermaltest durchgeführt werden.	stark

3.5. Stichprovokation

Stichprovokationen können nur an spezialisierten Zentren und entsprechend der gegebenen Kapazitäten angeboten werden. Aus logistischen und infrastrukturellen Gründen handelt es sich nicht um einen diagnostischen Standard, der allgemein zur Verfügung steht.

Wenn eine Stichprovokation mit einem lebenden Insekt möglich ist, soll diese nicht bei HG-allergischen Patienten ohne laufende HG-AIT 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 [82] besteht (siehe 5.5.). Außerdem ist das Ausbleiben einer systemischen Reaktion bei einer einzelnen Stichprovokation nicht verlässlich. So konnte gezeigt werden, dass eine Wiederholung des zunächst tolerierten Stichs bei erwachsenen Patienten mit Vorgeschichte einer anaphylaktischen Stichreaktion in etwa 20% zu einer erneuten systemischen Reaktion führte, die zudem in nahezu 50% schwer verlief [47]. Auch nach Beendigung einer HG-AIT sollen Stichprovokationen nicht durchgeführt werden, da es hierbei zu einer „Boosterung“ mit Reaktivierung der allergischen Reaktionslage kommen kann.

Empfehlungen zur Stichprovokation bei Erwachsenen	
	Konsensstärke
17. Diagnostische Stichprovokationen (vor Beginn der HG-AIT) oder Stichprovokationen nach Abschluss der HG-AIT sollen nicht durchgeführt werden.	Konsens

3.6. 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.
- In allen Testsystemen sind „falsch negative“ und „falsch positive“ Ergebnisse möglich.
- Die Zeitachse der Sensibilisierungsparameter in Relation zu Stichen (auch übertragenen) ist zu berücksichtigen. Nach einem Stich kommt es oft innerhalb von wenigen Wochen zu einem Anstieg der Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper im Serum [36]. Später folgt in aller Regel eine langfristige Abnahme, auch bis unter die Nachweisgrenze [39, 83, 84].
- In der Allgemeinbevölkerung besteht häufig (> 40%) eine HGS ohne Anamnese klinisch relevanter Allgemeinreaktionen auf Stichereignisse [30]. Patienten mit hohem Gesamt-IgE-Spiegel sind vergleichsweise stärker für klinisch irrelevante Sensibilisierungen gegen Insektengifte disponiert [85].
- Zwischen Sensibilisierungsgrad zum Zeitpunkt der Diagnostik und Schweregrad der zuvor aufgetretenen anaphylaktischen Reaktionen gibt es keine Korrelation [48].

Trotz umfassender Tests und kritischer Wertung der Ergebnisse ist es nicht in allen Fällen möglich, sich für die Therapieentscheidung auf ein Insektengift festzulegen.

4. Symptomatische Therapie und Allgemeinmaßnahmen

4.1. Lokalreaktionen

4.1.1. Akuttherapie

Die Akutbehandlung von Lokalreaktionen kann mit einem kühlenden, feuchten Umschlag erfolgen, der für etwa 20 min belassen wird, was im Abstand von mehreren Stunden ein- oder zweimal wiederholt wird. In Fall eines Stichs an Armen und Beinen kann auch Ruhigstellung und Hochlagern die Abschwellung unterstützen. Eine äußerliche Anwendung von Glukokortikoiden (in Creme- oder Gelgrundlage) oder die Einnahme eines Antihistaminikums wird häufig praktiziert, ohne dass es hierfür eine Evidenz aus vergleichenden Studien gibt. Gleiches gilt für die Anwendung von dafür beworbenen frei verkäuflichen Hyperthermie-Geräten.

Im Fall einer gesteigerten Lokalreaktion, insbesondere bei relevanten funktionellen Einschränkungen an Händen und Füßen, kann eine frühzeitige und kurzfristige systemische Glukokortikoidtherapie (0,5-1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht p.o.) und orale Anwendung eines nicht-sedierenden H1-Rezeptor-blockierenden Antihistaminikums medizinisch gerechtfertigt sein. Anders als bei Stechmücken (Diptera) spielt bei Hymenopteren die Übertragung von Krankheitserregern keine Rolle. Bei nicht-infektiöser Lymphangitis oder Lymphadenopathie sind Antibiotika nicht indiziert.

Bei Lokalisation eines Stichs im Bereich der oberen Atemwege sollte aufgrund der Möglichkeit einer starken Schwellung mit Verlegung der Atemwege prophylaktisch eine antiallergische Systemtherapie (H1-blockierenden Antihistaminikum und systemisches Glukokortikoid) sowie eine ärztliche Verlaufsbeobachtung erfolgen.

Empfehlungen zu verstärkten lokalen Stichreaktionen	
	Konsensstärke
18. Die Akutbehandlung kann symptomatisch mit nicht-sedierenden Antihistaminika, kühlenden Umschlägen, topischen und/oder systemischen Glukokortikoiden erfolgen.	Konsens
19. Eine Antibiotikatherapie zur Behandlung einer nicht-infektiösen Lymphangitis oder Lymphadenopathie soll nicht durchgeführt werden.	Konsens

4.1.2. Langzeitmanagement bei Vorgeschichte gesteigerter Lokalreaktionen

Bei Patienten mit der Vorgeschichte einer gesteigerten Lokalreaktion kann eine Verordnung für eine Bedarfsmedikation (topisches Glukokortikoid in Creme- oder Gelgrundlage und ggf. ein systemisches Glukokortikoid sowie ein H1-blockierendes Antihistaminikum) erfolgen verbunden mit der Anweisung, wie nach neuerlichem Stich vorzugehen ist. Auch bei früheren ungewöhnlichen Stichreaktionen sollte bei erneutem Stich umgehend geklärt werden, ob eine systemische Glukokortikoidgabe und/oder weitere symptomatische Therapie erforderlich sind. Gegebenenfalls soll der Patient zusätzlich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, damit möglicherweise aktuell eingetretene Kontraindikationen gegen eine systemische Glukokortikoidtherapie besprochen und die Dauer der Therapie festgelegt werden kann.

Empfehlungen zur langfristigen Versorgung bei Anamnese von gesteigerten Lokalreaktionen	
20. Bei verstärkten lokalen Reaktionen soll keine HG-AIT durchgeführt werden.	stark

4.4. Unspezifische Allgemeinsymptome

Unspezifische Allgemeinsymptome können ggf. symptomatisch durch Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika gelindert werden. Psycho-vegetative Reaktionen (z.B. Hyperventilation) bedürfen primär eines situativen beruhigenden Einwirkens. Diese Reaktion ist in der Praxis auch von erfahrenen Notfallmediziner in der Akutsituation schwer von einer Anaphylaxie abgrenzbar. Anhalt für diese wichtige Differenzialdiagnose ergibt sich eher retrospektiv unter Einbeziehung von Erfahrungen des Patienten in anderen Situationen

Psycho-vegetative Reaktionen und unspezifische Allgemeinreaktionen stellen keine Indikation für eine HG-AIT dar.

4.5. Systemische allergische Reaktionen

Akuttherapie

Systemische allergische Reaktionen sollen schweregradadaptiert entsprechend der Leitlinie Akutbehandlung der Anaphylaxie [43] behandelt werden.

Bei ungewöhnlichen Stichreaktionen (z.B. Stich-assoziierte Immunkomplexvaskulitis) ist, wo erforderlich, meist die systemische Gabe eines Glukokortikoids Grundlage der Therapie, weiter wird symptomatisch behandelt. Bei klinischen Zeichen einer Vergiftung (z.B. Hämolyse, Rhabdomyolyse) nach multiplen Stichen erfolgt eine symptombezogene supportive Therapie, wenn erforderlich unter intensivmedizinischen Bedingungen.

Langzeitmanagement systemischer allergischer Reaktionen

Die mündliche und schriftliche Instruktion der Patienten hinsichtlich Meidung und Selbstmedikation und die Beratung zur Diagnostik und Möglichkeit einer HG-AIT sollen unmittelbar nach der Anaphylaxie bzw. vor der Entlassung aus der stationären Überwachung erfolgen. Patienten mit Vorgeschichte anaphylaktischer Reaktionen nach Stich benötigen eine langfristige Versorgung bestehend aus

- Maßnahmen zur Allergenvermeidung (siehe Tabelle 8),
- Selbsthilfemaßnahmen bei erneutem Stich (siehe Tabelle 10) und ggf.
- Reduktion von Risikofaktoren und
- HG-AIT.

4.3.2.1. Allergenvermeidung

Über Maßnahmen zur Vermeidung von Hymenopterenstichen soll der Patient mündlich informiert werden, zusätzlich kann ein Merkblatt mitgegeben werden (Tabelle 8). Ein Anaphylaxie-Notfallplan kann über den deutschen Allergie- und Asthmabund bezogen werden (<https://www.daab.de>).

Bei erhöhter beruflicher Exposition in Verbindung mit dem Risiko für schwerere Anaphylaxien sollte der Patient während der Insektenflugzeit durch innerbetriebliche Umsetzung und notfalls durch Bescheinigung einer Arbeitsunfähigkeit von der gefährdenden Tätigkeit so lange ferngehalten werden, bis eine HG-AIT eingeleitet wurde. Bei besonderer Gefährdung des Patienten (z.B. Anaphylaxie vom Schweregrad IV, Bestehen einer Mastozytose) kann im Einzelfall zur Sicherung des Eintritts der klinischen Schutzwirkung vor Wiederaufnahme der Tätigkeit eine Stichprovokation erwogen werden.

4.3.2.2. Selbsthilfemaßnahmen bei erneutem Stich

Dem Patienten soll das Verhalten im Falle eines erneuten Stiches erläutert werden und eine Instruktion zur Anwendung des ggf. verordneten Notfallsets (siehe Tabelle 9) gegeben werden. Ein Vorschlag für eine Patienteninformation findet sich in Tabelle 10. Empfohlen wird die Aushändigung eines Anaphylaxie-Notfallplans ([Anaphylaxie-Notfallplan-15.03.17-Lo-10.indd \(daab.de\)](#)). Jeder Person, der wegen HGA ein Notfallset mit Adrenalin-Autoinjektor (AAI) verordnet wird, sollte auch eine HG-AIT empfohlen werden. Bei der Verordnung eines Notfallsets sollte berücksichtigt werden, dass das Mitführen des Notfallsets eine Einschränkung der Lebensqualität bedeuten kann [86]. Für einige Patienten stellt die Perspektive, das Notfallset mit AAI nicht mehr mitführen zu müssen, eine Motivation dar, um die HG-AIT durchzuführen.

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

- Patienten mit aktueller systemischer allergischer Reaktion
- Bisher nicht immuntherapierte Patienten mit besonderen Risikofaktoren für schwere Anaphylaxien (Mastozytose, Anamnese sehr schwerer Stichreaktion)

Die Teilnahme an einer Anaphylaxie-Schulung sollte für Patienten mit hohem Risiko für künftige schwere Anaphylaxien empfohlen werden, die stark gefährdet sind oder starke Angst vor solchen Reaktionen entwickelt haben. In Deutschland gibt es im Unterschied zu Österreich hierfür ein etabliertes Schulungskonzept, wobei Schulungsmöglichkeiten für Erwachsene nur in begrenztem Umfang zur Verfügung stehen und die Kosten entweder selbst getragen werden müssen oder im Fall einer gesetzlichen Krankenversicherung vorab eine Kostenübernahme beantragt werden muss. Der Deutsche Allergie- und Asthma Bund bietet kostenlose Anaphylaxie Online-Seminare an [<https://www.daab.de/termine/online-seminare/anaphylaxie-online-seminare/>].

Notfallset

Eine Expertengruppe der EAACI hat sich intensiv mit Indikation und Zusammensetzung der notwendigen Notfall-Selbstmedikation bei Insektengiftallergie befasst [86] und Empfehlungen zur Verschreibung von AAI vor, während und nach HG-AIT formuliert, die auch in die Europäische Leitlinie zur Therapie der Insektengiftallergie [4] und die deutsche Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie Eingang gefunden haben [43]. Die Indikation für ein Notfallset mit AAI ist bei plausibler Anamnese einer Insektengiftallergie abhängig davon, ob bereits eine HG-AIT begonnen bzw. erfolgreich abgeschlossen wurde und ob anamnestisch Risikofaktoren für eine schwere

Anaphylaxie nach Insektenstich, für Therapieversagen der HG-AIT oder für eine erhöhte Stichexposition vorliegen (siehe Tabelle 6). Auch bei Vorgeschichte leichter systemischer allergischer Reaktionen (Schweregrad I) kann nach individueller Absprache mit dem Patienten die Verordnung eines AAI erfolgen, besonders, wenn ein hohes Re-expositionsrisiko besteht. Auf die Verschreibung eines AAI kann dann verzichtet werden, wenn das Risiko einer erneuten systemischen Stichreaktion annähernd vergleichbar ist mit dem der Normalbevölkerung [4]. Dies kann angenommen werden bei erfolgreich durchgeführter Immuntherapie und verträglicher Stichreaktion entweder nach Feldstich oder nach Stichprovokation.

Ob in bestimmten Patientengruppe bereits **nach Erreichen der Erhaltungsdosis** der HG-AIT auf den AAI verzichtet werden kann, wird unterschiedlich beurteilt [86]. Vor dem Hintergrund, dass zu diesem Zeitpunkt die meisten Patienten bereits geschützt sind [87], hat die Autorengruppe der EAACI-Leitlinie zur Insektengiftallergie die Empfehlung ausgesprochen, dass bei milden bis moderaten systemischen allergischen Reaktionen (Schweregrad I - II) ohne zusätzliche Risikofaktoren nach Erreichen der Erhaltungsdosis auf die Verschreibung eines AAI verzichtet werden kann (4). **Nach erfolgreichem Abschluss der HG-AIT** (komplikationsloses Erreichen der Erhaltungsdosis, regelmäßig durchgeführte und verträgliche Erhaltungstherapie) kann auf den AAI verzichtet werden bei Patienten, die mit moderaten systemischen Symptomen (Schweregrad II) reagiert haben und die keine zusätzlichen Risikofaktoren für ein Nicht-Ansprechen der HG-AIT (siehe unten, Abschnitt Therapieversagen) haben [86]. Lag initial eine schwere Anaphylaxie (Schweregrad III oder IV) vor oder bestehen zusätzliche Risikofaktoren für das Nicht-Ansprechen der Immuntherapie (siehe unten), sollte das Notfallset auch nach Abschluss der HG-AIT während der Insektenflugzeit weiter mitgeführt werden.

Das **Vorgehen bei Erwachsenen und Kindern** in Bezug auf die Verordnung eines Notfallsets ist grundsätzlich gleich, jedoch gibt es bei Erwachsenen insgesamt mehr Risikofaktoren für eine schwere Anaphylaxie, so dass abhängig vom individuellen Risikoprofil insgesamt bei Erwachsenen häufiger die Indikation für ein Notfallset gegeben ist. Im Gegensatz dazu ist der Verlauf bei Kindern nach HG-AIT meist günstig und das Risiko für eine schwere Anaphylaxie gering [24, 63, 88]. Allerdings steigt auch bei Kindern das Anaphylaxie-Risiko mit dem Alter leicht an [24, 63] und Kinder, die initial eine schwere Anaphylaxie hatten, haben ebenfalls ein höheres Risiko für eine erneute Ana-

phylaxie sowohl während als auch nach HG-AIT. Ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten einer erneuten systemischen Reaktion ist das Verhalten der Kinder: so steigt das Risiko für eine Anaphylaxie durch sportliche Betätigung nach dem Stich. Tabelle 11 fasst die absoluten und relativen Indikationen zur Verordnung von AAI bei Insektengiftallergie zusammen.

Tabelle 9: Notfallmedikation zur Selbstbehandlung bei Kindern und Erwachsenen (nach [43])

	Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären Applikation, gewichtsadaptiert:
7,5-25 kg KG oder 15-30 kg KG	150 µg* µg
25-50 kg KG oder 30-50 kg KG	300 µg*
> 50 kg KG	300 - 500# - 600# µg
H1-Rezeptor-blockierendes Antihistaminikum, nach Patientenalter und -präferenz, oral als Flüssigkeit oder (Schmelz-)Tablette	
Die Dosis des jeweiligen Antihistaminikums kann off-label bis auf das Vierfache der Einzeldosis erhöht werden.	
Bei Dimetinden-Tropfen kann analog eine gewichtsadaptierte Dosierung der i. v.-Formulierung als oral einzunehmende Dosis empfohlen werden (Tab. 8).	
Glukokortikoid, nach Patientenalter und -präferenz, rektal oder oral (als Flüssigkeit oder Tablette) mit 50-100 mg Prednisolonäquivalent	
Bei bekanntem Asthma bronchiale oder vorheriger Reaktion mit Bronchospasmus zusätzlich:	
β2-Adrenozeptoragonist	2 Hübe
Bei Anamnese eines Larynxödems zusätzlich: inhalatives Adrenalinpräparat mit Sprühkopf für Arzneimittelfläschchen (extra vom Apotheker anfordern)	
Hinweis: Ein Notfallset zur Soforthilfe sollte einen Anaphylaxie-Pass mit schriftlicher Anleitung zur Anwendung der Bestandteile enthalten	

*Entsprechend des jeweiligen Zulassungsstatus für den verordneten Autoinjektor; i. v., intravenös; KG, Körpergewicht; #, in Österreich nicht verfügbar.

Zwei Autoinjektoren sollen verordnet werden [43] bei:

- besonders schwerer Anaphylaxie in der Vergangenheit
- hohem Körpergewicht: > 100 kg KG
- unkontrolliertem Asthma bronchiale
- schlechter Erreichbarkeit der nächsten notfallmedizinischen Versorgung
- besonders hohem Risiko für schwere Anaphylaxie (z.B. Erwachsene mit Mastozytose)
- organisatorisch: für Kinderbetreuungsstätte/Schule sowie gemäß familiärer Situation

Besteht ein erhöhtes Risiko durch Adrenalinnebenwirkungen (z.B. bei schwerer kardiovaskulärer Erkrankung), sollte die Indikation zur Selbstanwendung von Adrenalin durch einen Kardiologen überprüft werden.

Tabelle 11: Empfehlungen zur Verordnung von AAI bei Insektengiftallergie

Absolute Indikation

- Kinder und Erwachsene mit Mastozytose und/oder erhöhtem basalen Serum-Tryptase-Wert: vor, während und nach Abschluss der Immuntherapie;
- Unbehandelte Kinder und Erwachsene mit mehr als kutanen/mukosalen systemischen allergischen Reaktionen (Grad I-Anaphylaxie) und hohem Reexpositionsrisko;
- Während der HG-AIT: bei Kindern und Erwachsenen mit mehr als kutanen/mukosalen systemischen allergischen Reaktionen, wenn zusätzliche Risikofaktoren* für Nichtansprechen der Immuntherapie vorliegen;
- Nach Abschluss einer regelrecht durchgeführten HG-AIT bei Kindern und Erwachsenen mit mehr als kutanen/mukosalen systemischen allergischen Reaktionen und wenn zusätzliche Risikofaktoren* für ein Nicht-Ansprechen der HG-AIT vorliegen.

* Als Risikofaktoren gelten hierbei schwere Insektengiftanaphylaxie (Grad III oder IV), hohes Expositionsrisiko (z.B. Imker), (wiederholte) systemische Reaktion unter Immuntherapie, Mastozytose oder erhöhte basale Serum-Tryptase über 20 µg/l. Für Erwachsene gilt auch die Bienengiftallergie als Risikofaktor.

Relative Indikation

- und große Entfernung zu medizinischer Versorgung und/oder hohes Expositionsrisiko und/oder Einschränkung der Lebensqualität;
- Nach Abschluss einer regelrecht durchgeführten HG-AIT bei Kindern und Erwachsenen mit kutanen/mukosalen Reaktionen (Grad I-Anaphylaxie) bei erhöhtem Expositionsrisiko und/oder kurzer Immuntherapiedauer (< 3 Jahre);
- Individueller Patientenwunsch.

Empfehlungen zum Notfallset	
	Konsensstärke
21. Bei Patienten mit Anamnese einer Reaktion des Schweregrads I und ohne sonstige Risikofaktoren ist die Verordnung eines Adrenalin-Autoinjektor nicht erforderlich, kann aber bei besonderen Situationen (z.B. hohes Expositionsrisiko, weite Entfernung von medizinischer Versorgung, Einschränkung der Lebensqualität) verordnet werden.	Konsens

22. Patienten mit Anamnese einer Anaphylaxie des Schweregrads II-IV oder des Schweregrads I und hohem Re-Expositionsrisiko sollen bis zur abgeschlossenen allergologischen Diagnostik und Beurteilung ein Notfallset inklusive AAI verordnet bekommen.	Konsens
23. Nach erfolgreicher Einleitung einer HG-AIT und Erreichen der Erhaltungsdosis im Erhaltungsintervall kann bei Patienten mit Anamnese einer systemischen Stichreaktion des Schweregrads I-II ohne weitere Risikofaktoren für ein Nichtansprechen auf die Immuntherapie auf die Verordnung eines AAI verzichtet werden.	Konsens
24. Nach erfolgreichem Abschluss einer HG-AIT kann bei Patienten mit Anamnese einer systemischen Stichreaktion des Schweregrads I-II ohne weitere Risikofaktoren für ein Nichtansprechen auf die HG-AIT auf die Verordnung eines AAI verzichtet werden.	Konsens
25. Patienten mit Anaphylaxie Grad III oder IV oder weiteren Risikofaktoren für ein Nicht-Ansprechen auf die HG-AIT sollen während und nach der HG-AIT ein Notfallset mit AAI mitführen. Als Risikofaktoren gelten: hohes Expositionsrisiko (z.B. Imker), wiederholte systemische allergische Reaktionen unter Immuntherapie, Mastzellerkrankungen und/oder erhöhte basale Serum-Trypsinase (> 20 µg/ml). Für Erwachsene gilt auch die Bienengiftallergie als Risikofaktor.	Konsens

4.3.2.3. Reduktion von Risikofaktoren für schwere allergische Stichreaktionen

Mehrere mögliche Risikofaktoren für schwere Anaphylaxie, wie z.B. Alter, Geschlecht oder Mastzellerkrankungen (Mastozytose, erhöhte bST) frühere schwere Stichreaktionen können nicht beeinflusst werden. Im Wesentlichen sind daher nicht modifizierbare Risikofaktoren ein wesentlicher Grund für die Durchführung einer HG-AIT. Lediglich bei Arzneistoffen ergibt sich die Möglichkeit, diese umzusetzen.

β-Blocker und ACE-Hemmer

Im Normalfall werden β-Blocker und ACE-Hemmer zur Therapie von Herz-/Kreislaufkrankungen angewendet, die ihrerseits Risikofaktoren für schwerere Anaphylaxie sind. Da Herz-/Kreislaufkrankungen von höherer Bedeutung sind als vergleichsweise seltene systemische allergische Stichreaktionen, ist eine adäquate Einstellung kardialer

Erkrankungen vorrangig, auch wenn Betablocker oder ACE-Hemmer sich möglicherweise ungünstig auf den Verlauf einer anaphylaktischen Reaktion auswirken können. ACE-Hemmer für die Therapie des arteriellen Hypertonus können meistens durch andere Wirkstoffe ersetzt werden. Bei Herzinsuffizienz sollten sie möglichst beibehalten werden, da sie im Gegensatz zu Angiotensin-Rezeptorantagonisten die Letalität bei Herzinsuffizienz senken [89]. Ist ein Absetzen nicht möglich, besteht eine höhere Dringlichkeit zur adäquaten Therapie der Hymenopterenengiftallergie.

Empfehlungen zu ACE-Hemmern	
	Konsensstärke
26. Besteht keine dringende Notwendigkeit für die Anwendung von ACE-Hemmern und ist ihr Umstellen problemlos möglich, so kann das Präparat umgestellt werden.	Konsens

5. Allergen-spezifische Immuntherapie

Die wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit der HG-AIT ist begrenzt [3], da nur wenige randomisierte, Placebo- [90] beziehungsweise Ganzkörperextrakt-kontrollierte [91] Studien mit positivem Wirkungsnachweis existieren. Aufgrund des in Übersichten [46] und großen Fallserien demonstrierten dosisabhängigen und HG-spezifischen Effekts einer spezifischen Immuntherapie mit HG [59, 87, 92, 93, 94, 95] wird trotz des Fehlens randomisierter Studien die Effektivität einer HG-AIT positiv bewertet. Hinzu kommt, dass die Durchführung von randomisierten Placebo-kontrollierten Studien ethisch nicht vertretbar ist.

Zu einem hohen Prozentsatz können Patienten zumindest während der Dauer einer HG-AIT vor erneuten systemischen Stichreaktionen geschützt werden (zur Effektivität siehe auch Kap. 5.7.). Gepoolte Daten aus Stichprovokationen bei Behandlung mit 100-200 µg Erhaltungsdosis zeigen eine Effektivität einer Bienengift-AIT von 82-95% und einer Wespengift-AIT von 95,7-99% [46, 59, 94, 96]. Neben dem Eintritt der klinischen Schutzwirkung führt die HG-AIT ganz wesentlich zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [92, 93, 95].

Die Leitlinie zur Allergen- Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten Erkrankungen [97] ist auch bei Behandlung der HGA zu beachten. Der Patient ist vor Behandlungsbeginn darüber zu informieren, dass die HG-AIT in der Regel drei bis fünf Jahre durchgeführt werden muss und sich ein vorzeitiger Abbruch ungünstig auf die Erkrankung auswirken kann. Weiter sind die Gebrauchsinformationen zu den einzelnen Insektengiftpräparaten zu berücksichtigen, sie können in manchen Punkten auch von den Empfehlungen dieser Leitlinie abweichen.

5.1. Indikation

Die Empfehlungen dieser Leitlinie befinden sich in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen der EAACI [4]. Demgemäß besteht bei Erwachsenen die Indikation zur HG-AIT bei

- Patienten mit Anamnese einer Bienen- oder Wespenstichanaphylaxie vom Schweregrad \geq II sowie bei Patienten mit systemischen Stichreaktionen vom Schweregrad I und Risikofaktoren oder Einschränkung der Lebensqualität durch die HGA und
- Nachweis einer IgE vermittelten Sensibilisierung (Hauttest und/oder HG-sIgE oder positive zelluläre Tests) auf das reaktionsauslösende Gift.

In einem Update zur *Stinging insect hypersensitivity* empfiehlt die American Academy of Allergy, Asthma and Immunology die HG-AIT ebenfalls nur bei Reaktionen vom Schweregrad $>$ I, außer es bestehen besondere Gesichtspunkte, wozu Risikofaktoren für schwere Anaphylaxie, erhöhte Exposition und verminderte Lebensqualität gezählt werden [21]. Da im Erwachsenenalter eine frühere leichte Allgemeinreaktion auf einen Stich ein Risikofaktor für eine spätere schwerere Stichanaphylaxie ist [48, 65, 66], kann bei erhöhter Exposition eine HG-AIT auch erwachsenen Patienten bei Reaktion vom Schweregrad I empfohlen werden. In jedem Fall wird allen Erwachsenen mit Risikofaktoren für eine besonders schwere Anaphylaxie eine HG-AIT unabhängig vom Schweregrad der früheren Systemreaktion empfohlen.

Ohne Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung soll keine HG-AIT erfolgen; eine Ausnahme hiervon kann bei Patienten mit hohem Risiko für sehr schwere Anaphylaxie (vor allem bei Mastozytose, Herzkreislauf- oder Atemstillstand bei früherer Anaphylaxie) bestehen, wobei eine sichere Festlegung auf das krankheitsursächliche Gift dann nicht

möglich ist und die Therapie mit beiden Giften bedacht werden sollte. Bei überschießenden lokalen Reaktionen besteht keine Indikation zur HG-AIT.

Die Indikationsstellung zur HG-AIT mit Bienen- oder Wespengift ist in Abbildung 2 als Algorithmus dargestellt.

Empfehlungen zur Indikation der Hymenoptereingift-spezifischen Immuntherapie (HG-AIT)	
	Konsensstärke
27. Eine HG-AIT soll bei Vorgeschichte einer anaphylaktischen Reaktion vom Schweregrad \geq II nach Ring und Messmer und dem Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen das krankheitsursächliche Gift durchgeführt werden.	stark
28. Bestehen eine erhöhte Exposition, relevante Risikofaktoren für eine besonders schwere Anaphylaxie und/oder ist die Lebensqualität durch die Unterlassung einer HG-AIT deutlich beeinträchtigt, so soll auch bei Vorgeschichte einer rein kutanen systemischen allergischen Reaktion eine HG-AIT durchgeführt werden.	stark

5.1.1. Besonderheiten bei Kindern

Bei Kindern unter 2 Jahren besteht gemäß einem Positionspapier der EAACI eine absolute Kontraindikation für eine HG-AIT und bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren eine relative Kontraindikation. Diese Empfehlung basiert im Wesentlichen auf der Tatsache, dass für diese Altersgruppe kaum Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Verfügung stehen.

In einer Beobachtungsstudie konnte für Kinder im Alter von 2 - 16 Jahren gezeigt werden, dass bei systemischen allergischen Stichreaktionen vom Schweregrad 1 auch ohne AIT spätere Stiche in weniger als 20% erneut zu systemischen allergischen Reaktionen führten und es sich dann ebenfalls wieder nur um leichte Reaktionen handelte [98]. Auch bei nicht mit einer HG-AIT behandelten Kindern mit Reaktionen vom Schweregrad I-II wurden, wenn überhaupt, bei späteren Stichen nur leichte Reaktionen beobachtet [24, 99]. Zu beachten ist, dass die publizierten Daten retrospektiv erhoben wurden und der (prognostisch weniger zuverlässige) Ausgang von Feldstichen erhoben

wurde. Entsprechend dieser Beobachtungen kann bei Kindern mit leichten auf die Haut beschränkten Reaktionen auf eine HG-AIT verzichtet werden. Dabei sollte das Vorgehen individuell, vor allem unter Berücksichtigung der Zuverlässigkeit der Anamnese, der Lebensqualität und möglicher Gefährdungen durch Umgebungsexposition und kindliches Verhalten mit dem Kind und/oder den Erziehungsberechtigten besprochen und festgelegt werden.

Ein Aspekt, der bei einer Entscheidung für oder gegen eine HG-AIT bei Kindern und Jugendlichen auch noch zu berücksichtigen ist, besteht in einem protektiven Effekt einer HG-AIT, der noch bis in das Erwachsenenalter anhält: Patienten, die als Kind ausschließlich eine Reaktion vom Schweregrad I entwickelt hatten, zeigten während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18 Jahren auf erneute Stiche ohne AIT in 13%, nach HG-AIT in keinem Fall systemische allergische Reaktionen [99].

5.2. Kontraindikationen

Die Empfehlungen dieser Leitlinie, der Leitlinie der EAACI zur HG-AIT [4] und eines Positionspapiers der EAACI zu Kontraindikationen der Allergen- Immuntherapie mit Aero- oder Insektengiftallergenen [100] weichen in mehreren Punkten von den in den Fachinformationen aufgeführten Gegenanzeigen ab. Im Gegenteil sind einige der in den Fachinformationen genannten Kontraindikationen besonders wichtige Gründe, die für eine HG-AIT sprechen: So gibt es nur sehr selten durch die HG-AIT schwere, adrenalinpflichtige Reaktionen; für nicht durch HG-AIT geschützte Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen ist dagegen das Risiko durch eine schwere Anaphylaxie bei Feldstich viel höher.

Für die Bedeutung einiger in den Fachinformationen als potentielle Kontraindikationen einer HG-AIT aufgeführten Erkrankungen gibt es keine über Fallberichte hinausreichende Evidenz, weder dahingehend, dass die als potentielle Kontraindikation genannte Grunderkrankung sich durch eine gleichzeitige HG-AIT verschlechtern würde noch umgekehrt, dass die HG-AIT bei Vorliegen der Grunderkrankung schlechter vertragen werden würde. Die Patienten sollten über mögliche Interaktionen (z.B. Abschwächung der Adrenalinwirkung bei β -Blockern) aufgeklärt werden. Dies ist ggf. bei der schriftlichen Aufklärung / Einverständniserklärung vor HG-AIT zu dokumentieren.

Temporäre Kontraindikationen der HG-AIT (siehe Tabelle 12) gelten wie bei der Behandlung mit Aeroallergenen [97]. Darüber hinaus sollte die Behandlung nicht bei

akuten Infektionserkrankungen, z.B. grippaler Infekt, oder in engem zeitlichem Zusammenhang zu Impfungen gegen Infektionserreger erfolgen. Die als Kontraindikation anzusehende Konstellation ist entweder durch Therapie zu stabilisieren oder klingt im Laufe der Zeit von alleine ab. Die HG-AIT sollte erst danach durchgeführt werden.

Ob Kontraindikationen, wie z.B. maligne Tumoren für eine dauerhafte Unterlassung der HG-AIT sprechen, ist im Einzelfall einer Nutzen-Risiko-Abwägung zu unterziehen. Daten, dass ein Tumorleiden durch eine HG-AIT verschlechtert würde, liegen nicht vor [101]. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen erfolgt die HG-AIT, in Abstimmung mit der betreuenden onkologischen Fachdisziplin unter Würdigung der individuellen Prognose und des Metastasierungsrisikos und wenn die Neoplasie in Remission ist; nach Möglichkeit sollte auch die Phase des höchsten Rezidivrisikos vorüber sein. Treten Komplikationen der malignen Erkrankung ein, wird die AIT normalerweise temporär oder dauerhaft abgesetzt.

Angesichts der guten Verträglichkeit der HG-AIT erhöhen schwere kardiovaskuläre Erkrankungen oder Lungenerkrankungen für den nicht durch HG-AIT geschützten Patienten in erster Linie das Risiko einer Anaphylaxie bei Feldstich. Eine optimale medikamentöse Einstellung der Grunderkrankung ist erforderlich vor Beginn und während der Fortsetzung einer HG-AIT. Zudem fand sich in prospektiven monozentrischen [9] bzw. multizentrischen [53, 102] Studien zum Risiko von β -Blockern und/oder ACE-Hemmern während HG-AIT kein Zusammenhang zu Nebenwirkungen der HG-AIT.

Bei Autoimmunerkrankungen ist zu unterscheiden zwischen organspezifischen (zum Beispiel Hashimoto-Thyreoiditis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Diabetes mellitus Typ 1), die im Grundsatz keine Kontraindikation für die HG-AIT darstellen, und systemischen Autoimmunerkrankungen (zum Beispiel aktiver systemischer Lupus erythematoses). Aktive systemische Autoimmunerkrankungen gelten als absolute Kontraindikationen der HG-AIT [100].

Eine Schwangerschaft stellt eine Kontraindikation für die Einleitung der HG-AIT dar. Eine vertragene Immuntherapie kann in der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Sofern dies so planbar ist, sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter die HG-AIT möglichst vor Eintritt einer Schwangerschaft begonnen werden, damit das Ungeborene vor den Folgen (Abort) systemischer allergischer Reaktionen der Mutter geschützt ist [103, 104].

Bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten oder mit immunmodulierender Therapie ist je nach Erkrankung bzw. Therapie (z.B. > 15-20 mg Prednisolon-

Äquivalent) auch eine Verminderung der Wirksamkeit der HG-AIT in Betracht zu ziehen. Aussagekräftige klinische Studien zur Wirksamkeit einer HG-AIT bei gleichzeitiger Anwendung immunsupprimierender oder -modulierender Arzneimittel fehlen bisher. Allerdings gibt es Daten und hierauf basierende Empfehlungen zur Applikation von Impfungen, die als Orientierung für das Vorgehen bei Einsatz einer AIT, welche aufgrund verschiedener immunologischer Gemeinsamkeiten auch als „Allergie-Impfung“ bezeichnet wird, dienen können [105]. So werden Vakzinierungen bei auch längerfristiger systemischer Gabe (> 4 Wochen) von weniger als 20 mg Prednisolonäquivalent/Tag als effektiv angesehen [106]. Ähnliches scheint auch für die Verabreichung von Methotrexat, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Inhibitoren (nicht jedoch deren gleichzeitiger Gabe) sowie Hydroxychloroquin zu gelten, wobei keine allgemeingültigen Aussagen zu deren Dosierung vorliegen [107, 108].

Tabelle 12: Kontraindikationen der Allergen-Immuntherapie mit Insektengiften

- Unkontrolliertes Asthma
- Maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert
- Schwere aktive systemische Autoimmunerkrankungen und schwere Immundefekte
- Unzureichende Compliance
- Unbehandelte, chronische Infektion (z.B. HIV, Hepatitis C)

Zum gleichzeitigen Einsatz von immunmodulierenden Arzneimitteln wie Biologika und HG-AIT liegen ebenfalls nur begrenzt Daten vor. Aus immunologischer Sicht könnten die Th2-Immunantwort inhibierende Therapeutika sogar einen supportiven Effekt ausüben [109, 110]. So kann der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab das Risiko HG-AIT-bedingter anaphylaktischer Reaktionen bei entsprechend gefährdeten Patienten senken. Eine kürzlich publizierte Studie zum gleichzeitigen Einsatz von Dupilumab und einer AIT bei Gräserpollenallergikern deutet auf ähnliche Effekte hin, während die klinische Wirksamkeit unbeeinflusst blieb [111]. Etliche Untersuchungen zur Gabe von Covid-19 Vakzinen unter einer Therapie mit unterschiedlichen Biologika konnten keine negativen Interferenzen feststellen [112].

Letztendlich ist die Einleitung oder Fortführung einer HG-AIT bei Gabe immunsuppressiver oder -modulierender Arzneimittel durchaus möglich, aber abhängig von einer jeweils individuell vorzunehmenden Risiko-Nutzen-Bewertung.

Bei aktiver HIV-Infektion im AIDS-Stadium besteht eine absolute Kontraindikation gegen eine HG-AIT. Im Falle einer medikamentös kontrollierten HIV-Infektion sollte eine HG-AIT bei gegebener Indikation erfolgen.

Empfehlungen zu Kontraindikationen der Hymenopteregift-spezifischen Immuntherapie (HG-AIT)	
	Konsensstärke
29. Die Anwendung von Betablockern und ACE-Hemmern stellen keine Kontraindikation für die Durchführung einer HG-AIT dar. Die Patienten sollten über mögliche Interaktionen aufgeklärt werden.	Konsens
30. Kontraindikationen der HG-AIT sind: unkontrolliertes Asthma bronchiale, maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert, schwere aktive systemische Autoimmunerkrankungen und schwere Immundefekte (z.B. AIDS-Stadium), unzureichende Compliance, unbehandelte, chronische Infektion (z.B. HIV, Hepatitis C), Schwangerschaft (für eine Neueinleitung) und aktive systemische Autoimmunerkrankungen.	stark
31. In begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen von Kontraindikationen unter Abwägung von Nutzen und Risiko eine HG-AIT möglich. Autoimmunerkrankungen, schwere Erkrankungen von Herz-Kreislaufsystem oder Lunge und maligne Erkrankungen sollen vor Einleitung einer HG-AIT möglichst optimal behandelt bzw. in Remission sein und im Verlauf der HG-AIT überwacht werden.	stark

5.3. Praktische Durchführung der Hymenopterenengift-spezifischen Immuntherapie: Aufklärung, Aufdosierung

Vor Einleitung erfolgt mithilfe eines entsprechenden Merkblatts (siehe Therapie-Information in [97]) eine Aufklärung über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der HG-AIT, Empfehlungen zu deren Vermeidung und zum Vorgehen im Falle von Problemen. Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten ist einzuholen.

Vor jeder Injektion erfolgt eine orientierende Anamnese zu möglicherweise zwischenzeitlich eingetretenen Kontraindikationen der AIT und bei ambulanter Therapie ggf. eine Kontrolle über die Mitnahme des Notfallsets, sofern dieses verordnet wurde.

Die Zufuhr des Therapieallergens erfolgt durch subkutane Injektion. Für die Aufdosierung bei Einleitung gibt es verschiedene Protokolle, die exemplarisch in Tabelle 13 dargestellt sind. Die Standarderhaltungsdosis beträgt 100 µg HG pro Injektion. Da die Wirksamkeit dosisabhängig ist [59, 96, 113] und generell die Therapie mit Bienengift weniger wirksam ist als diejenige mit Wespengift [59, 96], können erwachsene Patienten mit Bienengiftallergie und Vorliegen von Risikofaktoren von vornherein mit einer erhöhten Erhaltungsdosis von 200 µg behandelt werden. Dies gilt zum Beispiel bei Mastzellerkrankungen oder für intensiv Exponierte, wie zum Beispiel Imker, die im Fall einer Bienengiftallergie von vornherein die HG-AIT mit einer erhöhten Erhaltungsdosis erhalten sollten. Ein Protokoll zur Steigerung der üblichen Erhaltungsdosis von 100 µg auf 200 µg findet sich in Tabelle 14.

Bei Patienten mit Wespengiftallergie kann bei ungewöhnlich hohem Risiko für schwere Anaphylaxie ebenfalls eine erhöhte Erhaltungsdosis von Beginn an angezeigt sein. Bei Kindern fehlen ausreichende Erfahrungen für eine erhöhte Erhaltungsdosis, das Vorgehen ist individuell festzulegen.

Empfehlungen zur praktischen Durchführung der Hymenopterenengift-spezifischen Immuntherapie (HG-AIT)	
	Konsensstärke
32. Die Standarderhaltungsdosis der HG-AIT soll 100 µg Hymenopterenengift betragen.	stark

33. Bei Bienengiftallergie und erhöhtem Stichrisiko oder dem Risiko für besonders schwere Anaphylaxie kann bei Erwachsenen ab Beginn eine Erhaltungsdosis von 200 µg erwogen werden.	Konsens
--	---------

5.3.1. Auswahl des Gifts

Die Auswahl des Giftes zur AIT erfolgt nach dem Gesamtergebnis der Diagnostik. Besteht sowohl eine Bienen- als auch eine Wespengiftallergie oder kann bei gleichzeitiger Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift nicht entschieden werden, ob ein Bienen- oder Wespenstich Ursache der Reaktion war, sollte mit beiden Giften behandelt werden. Letzteres gilt ganz besonders für Patienten mit hoher Gefährdung.

Anaphylaxien auf Hummel- oder Hornissenstiche sind in der Allgemeinbevölkerung sehr selten. Da Hummeln zur Bestäubung in Gewächshäusern verwendet werden, können dort gehäuft Stiche und konsekutiv systemische allergische Reaktionen vorkommen. Unter Berücksichtigung der Überlegung, dass Stiche durch Hummeln oder Hornissen ansonsten selten sind und Patienten eher durch die Exposition gegenüber kreuzreagierenden Giften von Bienen beziehungsweise Wespen gefährdet sind, sollte eine AIT mit den jeweils verwandten und teilweise kreuzreagierenden Giften [114] durchgeführt werden. Angesichts der nur teilweise vorhandenen Kreuzreaktivität zwischen Hummel- und Bienengift [41] ist allerdings - sofern verfügbar - bei besonderer Exposition Hummelgift [115] zu bevorzugen. Das Gleiche trifft für eine Allergie gegen Hornissen-, Polistes- oder Dolichovespulgift zu. Bei begründetem Verdacht auf eine primäre Allergie gegen diese Gifte sollen die Patienten zur Mitbeurteilung an ein spezialisiertes allergologisches Zentrum überwiesen werden. Bei konkretem Anhalt für eine nur begrenzte Kreuzreaktivität kann, sofern verfügbar, als individueller Heilversuch eine AIT mit dem ursächlichen Gift eingeleitet werden.

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie sind weder Hummel- noch Hornissengift in deutschsprachigen Ländern zugelassen und können nur über internationale Apotheken als wässriges oder Tyrosin-adsorbiertes Präparat aus dem europäischen Ausland bezogen werden (z.B. Fa. Anallergo, IT). Polistesgifte spielen bislang vor allem im Mittelmeerraum eine Rolle und sind dort bei verschiedenen Anbietern kommerziell verfügbar.

Empfehlungen zur Auswahl des Giftes für die Hymenopteregift-spezifischen Immuntherapie (HG-AIT)	
	Konsensstärke
34. Für die Therapie soll das Gift benutzt werden, das gemäß der Anamnese und der Ergebnisse der allergologischen Diagnostik krankheitsursächlich war.	stark
35. Kann bei Doppel-Sensibilisierung und unklarer Anamnese hinsichtlich des Auslösers auch mit zusätzlichen diagnostischen Verfahren keine Festlegung auf das krankheitsursächliche Gift erfolgen, soll eine HG-AIT mit beiden Giften erfolgen.	stark
36. Bei nachgewiesener Allergie gegen die Gifte von Hummeln bzw. Hornissen soll eine HG-AIT mit den jeweils verwandten, teilweise kreuzreagierenden Giften von Bienen bzw. Wespen erfolgen.	Konsens

5.3.2. Wahl des Therapieallergens

Verschiedene Hersteller bieten Therapieallergene an, die bei Bienengift durch Elektrostimulation und bei Wespengift aus der Präparation von Giftsäcken gewonnen werden. Nach Aufbereitung werden daraus verschiedene Arten von Therapieallergenen hergestellt:

- wässrige Extrakte, die als weniger- oder hochaufgereinigte Therapieallergene zur Verfügung stehen.
- Im deutschsprachigen Raum zugelassen sind an Aluminium adsorbierte hochaufgereinigte HG-Präparate.
- Im europäischen Ausland sind an Tyrosin adsorbierte HG-Präparate verfügbar.

Hinsichtlich lokaler Reaktionen sind hochaufgereinigte Giftpräparate sowohl als wässrige wie auch als Depotpräparate im Vergleich zur weniger aufgereinigten wässrigen Zubereitungen deutlich besser verträglich [116, 117]. Aluminiumhydroxid-adsorbierte Depotpräparate gehen zusätzlich mit einem niedrigeren Risiko für systemische allergische Reaktionen einher [118], können allerdings nicht zur Schnellhyposensibilisierung verwendet werden, sondern eignen sich für eine langsame Aufdosierung und die Erhal-

tungstherapie. Aufgrund des Aluminiumzusatzes ist bei Verwendung einer höheren Dosis (>100 µg Erhaltungsdosis) und bei einer absehbar mehr als 5-jährigen Therapiedauer eine Verwendung von Depotpräparaten nur im Rahmen eines off-Label-Use oder in Kombination mit wässrigen Extrakten möglich. Für eine Doppel-AIT mit der Standarddosis an Bienengift- und Wespengift ist die Verwendung eines Depot-Präparates zulässig.

Es hat sich gezeigt, dass in einigen therapeutischen Bienengiftpräparaten möglicherweise als Folge der Verarbeitung oder lagerungsbedingt einzelne Komponenten, wie z.B. Api m 3, Api m 5 oder Api m 10 fehlen oder unterrepräsentiert sind [119, 120, 121] und dass in retrospektiven Analysen eine dominante Sensibilisierung auf Api m 10 (> 50% des sIgE gegen Bienengift ist gegen Api m 10 gerichtet) mit einem erhöhten Risiko des Therapieversagens assoziiert ist [121]. In welchem Umfang eine Sensibilisierung auf diese Komponenten bestimmend für eine Bienengift-Allergie ist und inwiefern das Fehlen dieser Komponenten in therapeutischen Bienengiftpräparaten die Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie mit Bienengift reduziert, ist jedoch bisher nicht in prospektiven Studien untersucht.

5.3.3. Steigerungsphase

Für die Steigerungsphase gibt es zahlreiche Therapieprotokolle (Tabelle 13), zu deren Nebenwirkungen und Wirksamkeit nur einzelne vergleichende prospektive Studien publiziert wurden [53, 102, 116, 122].

Es gibt zwei grundsätzlich unterschiedliche Vorgehensweisen in der Steigerungsphase:

- Schnellhyposensibilisierung (üblicherweise stationär mit wässriger Allergenzubereitung) mit Erreichen der Erhaltungsdosis nach Stunden (Ultra-Rush) bis wenigen Tagen (Rush);
- Konventionelle AIT (ambulant mit wässriger oder Aluminiumhydroxid-adsorbierter Allergenzubereitung) mit Erreichen der Erhaltungsdosis nach Wochen bis Monaten, auch als Cluster-Protokolle.

Beide Vorgehensweisen haben Vor- und Nachteile. In vielen meist monozentrischen Beobachtungsstudien wurden schnellere Aufdosierungen als gut verträglich beschrieben [94, 123, 124, 125, 126]. In vergleichenden Studien waren langsamere Dosisstei-

gerungsprotokolle mit einem geringeren Nebenwirkungsrisiko für allergische Allgemeinreaktionen verbunden. So war in einer retrospektiven Multicenterstudie mit 840 Patienten [122] sowie in einer prospektiven multizentrischen Studie mit 680 Patienten [102] eine raschere Dosissteigerung mit einem etwas häufigeren Auftreten von systemischen allergischen Reaktionen der HG-AIT assoziiert.

Entscheidend für die Wahl des Protokolls sind regionale Verfügbarkeit von Behandlungskapazitäten, eventuell zu erwartende Therapienebenwirkungen und die zeitliche Dringlichkeit des Eintritts einer Schutzwirkung. So ist eine langsame Aufdosierung mit Erreichen der Erhaltungsdosis erst nach mehreren Wochen bis Monaten nur bedingt geeignet, wenn ein möglichst rascher Schutz hergestellt werden soll, um dem Patienten die baldige Rückkehr in eine gefährdende Exposition zu erlauben. Für die schnelle Dosissteigerung ist die Schnellhyposensibilisierung in der Klinik die Methode der ersten Wahl. Eine ambulante konventionelle Dosissteigerung entspricht in vielen Fällen dem Patientenwunsch und kommt vor allem dann in Betracht, wenn sie außerhalb der Insektenflug-Saison durchgeführt und dabei vor Beginn der nächsten Flugsaison die Erhaltungsdosis erreicht werden kann. Im Falle von systemischen Nebenwirkungen hat das stationäre Umfeld für deren Management Vorteile in Unterschied zum ambulanten Setting.

5.3.4. Erhaltungstherapie

Wurde die Erhaltungsdosis erreicht, werden die Intervalle der Injektionen schrittweise auf den Abstand der Erhaltungstherapie ausgedehnt. Die Therapieallergene werden danach im ersten Jahr alle 4 Wochen injiziert. Danach kann je nach Präparat in Abhängigkeit von der Fachinformation das Injektionsintervall auf alle 5 - 6 Wochen ausgedehnt werden. Bei Verwendung eines Depotpräparates kann ab dem 3. Jahr das zulässige Injektionsintervall 8 Wochen betragen.

Empfehlungen zur Erhaltungstherapie der Hymenoptereingift-Allergen-Immuntherapie	
	Konsensstärke
37. Die Erhaltungsdosis sollte im ersten Jahr im Abstand von 4 Wochen und kann unter Berücksichtigung der Herstellerinformationen je nach verwendetem Präparat ab dem zweiten Jahr alle 5-6 Wochen und bei Verwendung eines Depotpräparats ab dem 3. Jahr alle 8 Wochen verabreicht werden.	Konsens

5.4. Nebenwirkungen der Hymenoptereingift-Allergen-Immuntherapie (HG-AIT)

5.4.1. Lokale Reaktionen

Bei den meisten Patienten treten in der Steigerungsphase der HG-AIT an den Injektionsstellen deutliche Rötungen und Schwellungen auf, die im weiteren Verlauf wieder an Stärke abnehmen. Sie können symptomatisch mit einer glukokortikoidhaltigen Creme und kühlenden Umschlägen behandelt werden. Weiter kann eine Begleitmedikation mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum [127] oder Montelukast [128] solche Reaktionen unterdrücken. Lokalreaktionen sind bei Anwendung eines Depotpräparates [116, 129] oder von hochaufgereinigten wässrigen Therapieallergenen [117] vermindert.

5.4.2. Systemische Reaktionen

Trotz teilweise lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen in der Vorgeschichte wird von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten die HG-AIT gut vertragen und bedeutsame Nebenwirkungen sind selten. Systemische anaphylaktische Reaktionen und subjektive Allgemeinbeschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Kopfschmerzen im Zusammenhang mit der HG-AIT werden in der Literatur oft zusammenfassend als systemische Nebenwirkungen bezeichnet und so bleibt die tatsächliche Häufigkeit von systemischen allergischen Reaktionen oft unklar. Insgesamt wurde die Häufigkeit von systemischen Nebenwirkungen in der Einleitungsphase der Behandlung mit 3,1% [130] bis 50% [127] angegeben, schwere Reaktionen waren dabei sehr selten [53, 94, 102, 123, 125, 126, 127, 130]. Equipment, Personal und Kenntnisse zu Management einer systemischen allergischen Reaktion sind notwendige Voraussetzung für die Durchführung einer HG-AIT [43].

Systemische Nebenwirkungen sind häufiger in der Steigerungs- als in der Erhaltungsphase [122], bei Behandlung mit Bienengift häufiger als bei Therapie mit Wespengift [53, 96, 102]. Bei Patienten mit Mastozytose [131] oder erhöhter bST [102] waren anaphylaktische Reaktionen als Therapienebenwirkung häufiger als bei Patienten ohne Hinweis auf eine Mastzellerkrankung. Doch auch bei Mastzellerkrankungen sind systemische Nebenwirkungen meistens mild; in Einzelfällen kann es jedoch zu außerordentlich schweren Reaktionen kommen [131]. Es wird daher empfohlen, bei Patienten mit Mastzellerkrankung die Dosissteigerung möglichst stationär vorzunehmen und die Erhaltungstherapie besonders sorgfältig zu führen.

Weiter war bei Patienten mit antihypertensiver Therapie die Häufigkeit anaphylaktischer Reaktion auf die HG-AIT signifikant erhöht [102], ohne dass dies einem bestimmten Wirkstoff zuzuordnen war. Dies dürfte ein erhöhtes Anaphylaxierisiko bei kardiovaskulärer Erkrankung widerspiegeln. In einer prospektiven multizentrischen Studie zur Untersuchung eines Effekts von ACE-Hemmern und Betablockern war sowohl die Anwendung dieser Arzneistoffe wie auch das Bestehen von kardiovaskulären Erkrankungen nicht mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen der HG-AIT assoziiert [53].

Zur Prävention leichterer systemischer allergischer Reaktionen war eine Begleitmedikation mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum wirksam [53, 127], schwerere Anaphylaxien werden dadurch offensichtlich nicht verhindert [102, 127]. Die Wirksamkeit der HG-AIT wird durch eine begleitende Behandlung mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum nicht beeinträchtigt [132].

Anaphylaktische Reaktionen werden gemäß Leitlinie symptomatisch behandelt [43]. 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. Pragmatisch wird das Vorgehen individuell je nach Schwere der systemischen allergischen Reaktion und dem Aufdosierungsschema gewählt. Bei leichten Reaktionen kann nach Erholung des Patienten versucht werden, die Aufdosierung nach Schema unter Antihistaminikaschutz fortzusetzen. Bei mittelschweren Reaktionen kann in der Regel die Aufdosierung mit einem Rush-Protokoll nach 8- bis 12-stündiger Symptomfreiheit fortgesetzt werden, wobei die Dosis um 2 Stufen reduziert und dann wieder nach Protokoll gesteigert wird.

Empfehlungen zur Reduktion von Nebenwirkungen bei Hymenoptereingift-spezifischer Immuntherapie	
	Konsensstärke
38. Es kann während der Aufdosierung präventiv ein nicht-sedierendes Antihistaminikum verabreicht werden und dies bei Bedarf in der Fortsetzungsbehandlung fortgeführt werden. Bei Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle sollen lokal kühlende Maßnahmen zum Einsatz kommen.	Konsens

5.4.3. Wiederholte anaphylaktische Reaktionen

Wiederholte anaphylaktische Reaktionen in der Steigerungsphase oder während der Erhaltungstherapie sind selten. Verlaufen solche Reaktionen schwer, so können sie zum Abbruch der Therapie zwingen. Da wiederholte systemische allergische Reaktionen auf die HG-AIT Prädiktoren eines Therapieversagens sind [133, 59], ist die Etablierung einer vertragenen Therapie bei diesen Patienten besonders wichtig.

Ein scheinbares Paradox ist, dass die Patienten eine höhere Dosis oft besser vertragen als eine niedrige, wobei zunächst das Überspringen der individuellen Reaktionsschwelle erreicht werden muss. AIT erfordert allerdings die Zufuhr einer relativ hohen Allergendosis, damit langfristig eine Toleranz erzeugt wird. Wenn vorübergehend eine Dosisreduktion erforderlich ist, so soll angestrebt werden, die verringerte Dosis möglichst rasch wieder auf die Zieldosis zu steigern. Bei wiederholten systemischen Nebenwirkungen während der Erhaltungstherapie oder bei Einleitung ist eine Erhaltungsdosis von 200 µg, wenn nötig auch höher, angezeigt.

Das bei wiederholten systemischen allergischen Reaktionen auf die HG-AIT empfohlene diagnostische und therapeutische Vorgehen ist in Tabelle 15 zusammengefasst; eine dauerhafte Verträglichkeit der AIT kann mit den dort unter Punkt 1 bis 3 genannten Maßnahmen allerdings nur in Ausnahmefällen erreicht werden. Schwere anaphylaktische Reaktionen können durch eine Prämedikation mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum nicht verhindert werden [102, 127].

Bei wiederholten systemischen Reaktionen und Risikofaktoren kann die Vorbehandlung mit einem Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab, aktuell zugelassen für die Indikationen Urtikaria, Asthma und Polyposis nasi) erfolgen. Da Omalizumab zur Prophylaxe der

Anaphylaxie nicht zugelassen ist, müssen die Modalitäten des „off-label use“ beachtet werden. Eine Fallserie konnte zeigen, dass durch die Anwendung von Omalizumab etwa 2 Monate vor neuerlicher Einleitung und noch überlappend 4 - 6 Monate nach erfolgter Dosissteigerung auf eine erhöhte Erhaltungsdosis die Verträglichkeit einer zuvor nicht tolerierten HG-AIT erreicht werden konnte [134]. In verschiedenen Fallberichten war dagegen bereits eine einmalige Verabreichung des Anti-IgE-Antikörpers ausreichend, um eine Verträglichkeit der HG-AIT zu gewährleisten [135].

Ist eine Prämedikation mit einem IgE-Antikörper nicht möglich und wird eine erneute Aufdosierung nicht toleriert, so wird empfohlen die höchste vertragene HG-Dosis dauerhaft weiter zu verabreichen.

Tabelle 15: Vorgehen bei wiederholten systemischen allergischen Reaktionen auf spezifische Immuntherapie mit Hymenoptereingift

1. Ermittlung (und, soweit möglich, Beseitigung) von Risikofaktoren für systemische allergische Reaktionen bei HG-AIT
 - Arzneimittel
 - Begleitende Atemwegsallergie oder Nahrungsmittelallergie
 - Chronische Infektion, andere Allgemeinerkrankung
 - Körperliche Anstrengung am Injektionstag
 - Optimierung der medikamentösen Therapie am Reaktionsorgan (zum Beispiel einer antiobstruktiven Therapie bei asthmatischen Reaktionen)
2. Begleittherapie mit H1-blockierendem Antihistaminikum
3. Weitere Verabreichung der höchsten vertragenen HG-Dosis für drei Monate, dann erneuter Versuch eine Aufdosierung
4. Vorbehandlung mit einem Anti-IgE-Antikörper (300 mg Omalizumab): z. B. fünf, drei und eine Woche vor erneuter Aufdosierung (ggf. >100 µg Erhaltungsdosis) und anschließend für 4-6 Monate alle vier Wochen [nach 134].

Empfehlungen zum Vorgehen bei wiederholten systemischen allergischen Nebenwirkungen bei Hymenoptereingift-Allergen-Immuntherapie (HG-AIT)	
	Konsensstärke
39. Mögliche Ko-Faktoren von systemischen Nebenwirkungen der HG-AIT sollen ermittelt und gegebenenfalls ausgeschaltet werden.	mehrheitlich

40. Eine Begleittherapie mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum sollte durchgeführt werden. Die letzte vertragene Dosis soll für drei Monate weitergegeben und im Verlauf eine erneute Steigerung versucht werden.	Konsens
41. Falls Ko-Faktoren für systemische Nebenwirkungen vorliegen und nicht ausgeschaltet werden können und eine Begleittherapie mit einem H1-blockierenden Antihistaminikum nicht wirksam ist, sollte eine begleitende Behandlung mit einem Anti-IgE Antikörper (Omalizumab) vorgenommen werden.	mehrheitlich
42. Falls weiter Nebenwirkungen auftreten, sollte die letzte maximale Dosis, die vertragen wurde, für 5 Jahre alle 4 Wochen verabreicht werden.	Konsens

5.4.4. Ungewöhnliche Nebenwirkungen

Äußerst selten sind ungewöhnliche Nebenwirkungen der AIT, beispielsweise serumkrankheitsartige Reaktionen, Granulome an der Injektionsstelle oder Vasculitis allergica [97]. Bei allen im zeitlichen Zusammenhang mit einer AIT auftretenden Symptomen ist zu prüfen, ob sie mit der Behandlung kausal verknüpft sind. Ob und gegebenenfalls, wie die Behandlung dann fortgeführt wird, ist individuell zu entscheiden. Bei Granulomen an der Injektionsstelle ist bei Verwendung eines Aluminiumhydroxid-adsorbierten Präparates auf ein Aluminiumhydroxid-freies Präparat zu wechseln.

5.5. Therapiekontrolle, Stichprovokation

Während laufender HG-AIT 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 HG-AIT, Reaktion auf Feldstiche, Auftreten bzw. Verlauf von Begleiterkrankungen, Anwendung von Arzneimitteln),
- Überprüfung des Mitführens und der Haltbarkeit der Arzneistoffe des Notfallsets [136].

Wenn eine vorzeitige Beendigung der Behandlung erfolgte, soll überprüft werden, ob eine Neu-Einleitung angezeigt ist.

Wünschenswert wäre eine Feststellung der klinischen Wirksamkeit der HG-AIT anhand von Laborparametern. Zwar hat die HG-AIT vielfältige immunologische Effekte: so kommt es zu Beginn der Behandlung zu einem Anstieg der Hauttestreagibilität und der sIgE im Serum auf die Therapieallergene; später nehmen Hauttestreagibilität und die Konzentration Insektengift-sIgE ab und werden manchmal vollständig negativ. Die spezifischen Serum-IgG-Antikörper steigen dagegen an und bleiben längerfristig erhöht [116, 137]. Die Verifizierung des Eintritts einer klinischen Schutzwirkung ist jedoch damit nicht möglich. Die einzige Methode zur Erkennung eines Versagens der HG-AIT ist ein Stich durch ein lebendes Insekt.

Hierfür kann eine Stichprovokation (siehe auch oben unter 3.5.) erfolgen, deren wesentliche Indikationen zum einen die Erkennung von Therapieversagen und zum anderen eine Verbesserung der Lebensqualität im wahrscheinlicheren Fall einer vertragenen Stichprovokation ist. Eine tolerierte Stichprovokation kann zu einer erheblichen Steigerung der Lebensqualität des Patienten beitragen [92, 93, 95]. In Hinblick auf eine Verträglichkeit weiterer Stiche hat eine vertragene Stichprovokation zwar einen hohen prädiktiven Wert; eine dauerhafte Feststellung der Schutzwirkung erlaubt aber auch sie nicht [138].

Eine unter stationärer Überwachung und in Notfallbereitschaft vorzunehmende Stichprovokation soll ausschließlich bei Patienten während laufender, vertragener HG-AIT vorgenommen werden, bevorzugt 6-12 Monate nach Beginn der Therapie. Stichprovokationen zur Überprüfung des Therapieerfolges können aus Praktikabilitätsgründen nur wenigen Patienten angeboten werden. Nur an wenigen spezialisierten Einrichtungen wird in Deutschland und Österreich eine Stichprovokation angeboten. Aus Gründen der Ressourcenallokation kann bei Patienten, bei denen aufgrund der Gesamtkonstellation mit Wahrscheinlichkeit ein therapeutischer Schutz eingetreten ist [59], eine Stichprovokation unterbleiben. Ist umgekehrt ein Therapieversagen hochwahrscheinlich oder bereits evident, da eine Reaktion auf einen Feldstich auftrat, wird eine Stichprovokation vor Dosissteigerung oder Therapieanpassung nicht vorgenommen. Indikatoren für ein Therapieversagen sind z. B. rezidivierende systemische allergische Reaktionen auf die Erhaltungstherapie.

Auf eine detaillierte Darstellung des Vorgehens wird verwiesen [46]. Kommt es zum Auftreten von systemischen allergischen Reaktionen während der Stichprovokation, so ist das Therapieziel nicht erreicht und eine Therapieanpassung ist angezeigt. Die applizierte Dosis ist dann auf eine um 50-100 µg Insektengift höhere Dosis zu steigern,

wodurch fast immer ein vollständiger Schutz erreicht wird [94, 139]. Eine hierdurch erreichte Toleranz kann durch eine erneute Stichprovokation geprüft werden.

Bei Kindern und Jugendlichen sollen Stichprovokationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Während der HG-AIT erlebte und vertragene Wildstiche können zur Bestätigung des Therapieerfolges herangezogen werden. Ein ohne systemische allergische Symptome vertragener Feldstich ist allerdings prognostisch einer vertragenen Stichprovokation unterlegen, mögliche Gründe könnten irrelevantes Insekt oder ungenügende Giftabgabe (Stich im Vorbeiflug) sein [133].

Empfehlungen zur Stichprovokation	
	Konsensstärke
43. Eine Stichprovokation kann im Einzelfall zur Überprüfung des Therapieerfolges vorgenommen werden. Sie soll nur bei Patienten durchgeführt werden, die unter einer tolerierten HG-AIT in der geplanten Erhaltungsdosis sind.	stark

5.6. Therapieversagen: Risikofaktoren, praktisches Vorgehen

Für Erwachsene ist die Wirksamkeit einer HG-AIT mit Bienengift schlechter als die mit Wespengift [94, 96, 53, 59]. Für Kinder konnte dies nicht gezeigt werden [24, 63, 88]. Die Ursachen für ein schlechteres Ansprechen der Bienengift-AIT bei Erwachsenen sind unklar; möglicherweise liegt es an der unterschiedlichen Zusammensetzung der Gifte oder einem Dosisphänomen, da bei einem Bienenstich üblicherweise eine höhere Gift-dosis abgegeben wird als bei einem Wespenstich. Weitere Risikofaktoren für Therapieversagen sind Mastzellerkrankungen (Mastozytose, erhöhte bST) und als Prädiktoren wurden auch wiederholte systemische allergische Reaktionen als Nebenwirkung der HG-AIT identifiziert (siehe Tab. 16). Auch die Einnahme eines ACE-Hemmers erwies sich in einer retrospektiven Studie als Risikofaktor für Therapieversagen [59], in einer prospektiven Studie zeigte sich dafür kein Anhalt [53]. Wenn unter Anwendung eines ACE-Hemmers ein Therapieversagen evident ist, sollte das Absetzen des Präparats erwogen werden.

Bei Therapieversagen, d.h. dem Auftreten einer systemischen allergischen Reaktion bei erneutem Stich, kann durch eine Steigerung der Erhaltungsdosis fast immer doch noch ein Therapieerfolg erzielt werden [94, 139]. Meist sind 200 µg ausreichend, gelegentlich 300 µg und vor allem bei Patienten mit Bienengiftallergie und nur selten bei Wespengiftallergie können bis zu 400 µg erforderlich sein. Für höhere Dosierungen gibt es keine Erfahrungswerte. Der Eintritt der Schutzwirkung nach Dosiserhöhung sollte wiederum durch eine Stichprovokation überprüft werden.

Sehr selten kann auch durch eine Erhöhung der Erhaltungsdosis kein ausreichender Schutz bei Stichexposition erreicht werden. Für diese Patienten empfiehlt sich während der Insekten-Flugsaison begleitend eine präventive Behandlung mit einem Anti-IgE-Antikörper. Wegen fehlender Zulassung für diese Indikation gelten die Modalitäten des Off-Label-use.

Tabelle 16: Therapieversagen [nach 59]

Risikofaktoren beziehungsweise Prädiktoren für Therapieversagen

Bienengift > Wespengift

wiederholte systemische allergische Reaktionen bei HG-AIT

Mastozytose, erhöhte bST

Protektive Faktoren

höhere Behandlungsdosis (auch Doppelhyposensibilisierung)

längere Behandlungsdauer

Empfehlungen zum Vorgehen nach systemischer allergischer Stichreaktion unter Erhaltungstherapie	
	Konsensstärke
44. Wenn unter Anwendung eines ACE-Hemmers ein Therapieversagen evident ist, sollte das Absetzen des ACE-Hemmers erwogen werden.	stark

45. Eine Erhöhung der Erhaltungsdosis auf 200 µg bis maximal 400 µg, bei Kindern maximal 200 µg Gift soll bei evidentem Therapieversagen durchgeführt werden.	stark
46. Falls sich eine Schutzwirkung durch eine Erhöhung der Erhaltungsdosis nicht erreichen lässt und Ko-Faktoren für eine schwere Anaphylaxie bestehen, sollte während der relevanten Insektenflugzeit eine Komedikation mit einem IgE Antikörper (Omalizumab) erwogen werden.	stark

5.7. Therapiedauer

Die Erhaltungstherapie sollte alle 4-6 (bei Depotpräparaten bis alle 8) Wochen verabreicht werden und bei Erwachsenen mindestens drei und üblicherweise fünf Jahre, bei Kindern drei bis fünf Jahre vorgenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die initial eine leichte bis mittelschwere systemische Reaktion (Grad I oder II) hatten, kann die HG-AIT nach 3 Jahren beendet werden.

Die Entscheidung zur Beendigung bzw. einer längerfristigen Fortsetzung der Therapie soll individuelle Besonderheiten berücksichtigen:

- Wiederholte Nebenwirkungen bei Erhaltungstherapie der HG-AIT
- Systemische allergische Stichreaktion während Erhaltungstherapie und fehlende Bestätigung der Wirksamkeit einer HG-AIT mit erhöhter Erhaltungsdosis
- Auch aus Gründen der Lebensqualität (Patientenwunsch) kann im Einzelfall die Behandlung längerfristig erfolgen.
- Bei besonderer Insektenexposition erfolgt die HG-AIT über die übliche Behandlungsdauer hinaus bis zum Ende des intensiven Kontaktes (beispielsweise Aufgabe der Imkertätigkeit bei Imkern). Dabei sollte die HG-AIT noch 6 Monate nach dem letzten Stich fortgeführt werden.
- Eine dauerhafte HG-AIT kann erwogen werden bei Patienten mit
 - Mastozytose (ggf. auch bei >20 µg/l erhöhter bST ohne nachgewiesene Mastozytose),

- Herzkreislauf- oder Atemstillstand durch Hymenopterenengiftanaphylaxie oder anderen außergewöhnlich hohen Risiken (z.B. hereditäre Alpha-Tryptasämie).

Auch nach Absetzen der HG-AIT besteht bei vielen Patienten eine Schutzwirkung weiter; allerdings geht sie bei bis zu 20% der Patienten innerhalb von 5 bis 10 Jahren wieder verloren [140, 141]. Das bedeutet, dass ein bleibender Schutz nur von einer fortgesetzten Therapie zu erwarten ist.

Mit längerer Therapiedauer erhöht sich die Effektivität der HG-AIT [59]. Bei langfristiger HG-AIT würde eine Verlängerung der Injektionsintervalle die Behandlung erleichtern. Sofern der verlängerte Injektionsabstand nicht mit dem Inhalt der Fachinformation übereinstimmt, sind die Modalitäten des Off-Label-Use zu beachten. Bei einem Teil der Patienten kommt es mit Verlängerung des Injektionsintervalls wieder zu systemischen allergischen Reaktionen [142, 143]. Für die AIT mit Bienengift wurde gezeigt, dass bei nur noch halbjährlichen Injektionen in einem inakzeptabel hohen Prozentsatz von 25% keine Schutzwirkung mehr besteht [142], während in anderen Studien das Verfahren bei den Patienten, die es tolerierten, mit beiden Giften als sicher beurteilt wurde [143, 144].

Empfehlungen zur Dauer der Hymenopterenengift-Allergen-Immuntherapie (HG-AIT)	
	Konsensstärke
47. Bei Patienten ohne die unter 48 und 49 beschriebenen Risikokonstellationen kann die HG-AIT nach 3-5 Jahren beendet werden, sofern die Erhaltungstherapie ohne wiederholte anaphylaktische Nebenwirkungen vertragen wurde.	Konsens
48. Eine dauerhafte HG-AIT kann erwogen werden unter anderen bei Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> - diagnostizierter Mastozytose, - Z.n. Herzkreislauf- oder Atemstillstand aufgrund eines Hymenopterenstichs und 	stark

- anderen besonderen individuellen Konstellationen für ein erhöhtes individuelles Risiko (z.B. hereditäre Alpha-Tryptasämie)	
49. Bei stark erhöhter, nicht vermeidbarer (z.B. beruflicher) Insektenexposition kann bei Erwachsenen die HG-AIT bis zum Ende des intensiven Kontaktes erfolgen.	Konsens

5.8. Kontrollen nach Abschluss der Hymenoptereingift -spezifischen Immuntherapie

Auch nach Beendigung der HG-AIT sind Maßnahmen zur Vermeidung erneuter Stiche (vergleiche Tabelle 8) und ggf. wie oben dargestellt das Mitführen der persönlichen Notfallmedikation durch den Patienten erforderlich (Tabelle 9). Ist das Mitführen eines Notfallsets dauerhaft erforderlich, soll der Patient sich einmal jährlich vorstellen, damit die Haltbarkeit der Medikamente überprüft und die Dosis ggf. angepasst werden kann; weiter ist die Anwendung zu trainieren. Bei erneuter systemischer allergischer Reaktion auf einen Hymenopterenstich soll sich der Patient unverzüglich vorstellen. Es sind dann wiederum allergologische Diagnostik und gegebenenfalls Neu-Einleitung einer HG-AIT erforderlich.

Aktuelle ungelöste Fragen und Probleme

- Die Hersteller der Therapieallergene sollen die dort aufgeführten Gegenanzeigen harmonisieren und dem gegenwärtigen Wissenstand anpassen.
- Zu fordern sind prospektive randomisierte Studien mit ausreichender Fallzahl zu folgenden Fragestellungen:
 - erforderliche Dauer und Dosis eines Anti-IgE-Antikörpers als Begleittherapie bei Patienten mit schlecht verträglicher HG-AIT;
 - Verträglichkeit und Wirksamkeit unterschiedlicher Bienengiftpräparate in Abhängigkeit vom individuellen Allergenerkennungsmuster.
- Es fehlen systematisch erhobene Daten zu Verträglichkeit und Wirksamkeit von Intervallverlängerungen und eines Switches zwischen verschiedenen Handelspräparaten.

Abb. 2: Algorithmus zur Diagnostik bei V.a. Hymenopterenngiftallergie

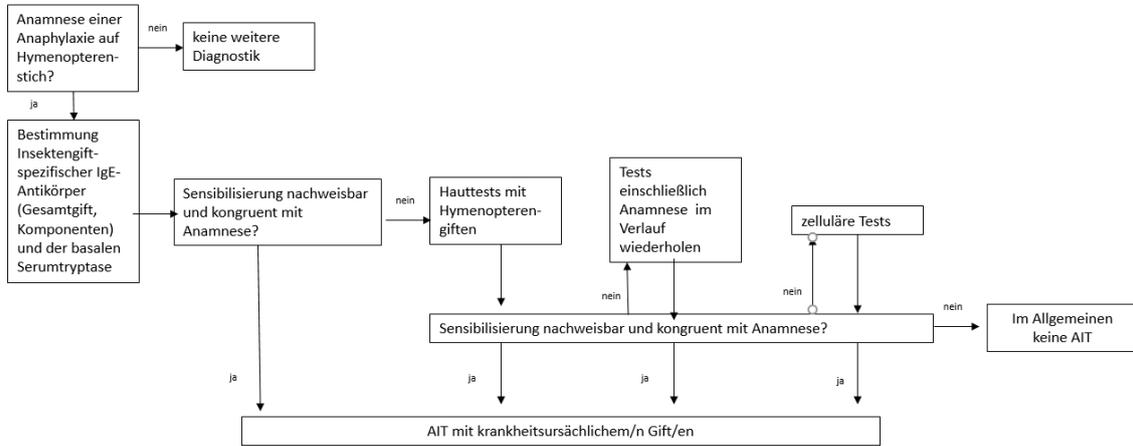


Tabelle 4: Fragebogen zur Anamneseerhebung bei weiterreichender Insektenstichreaktion

FRAGEBOGEN ZUR INSEKTENGIFTALLERGIE

Datum _____

Patient: weiblich männlich

Gewicht: _____ kg Größe: _____ cm

Schwergrad der Reaktion _____

		1. Stich	2. Stich	3. Stich
Datum des Stiches (Tag/Monat/Jahr)				
Insekt	Biene			
	Wespe			
	Sonstiges			
	Sicher			
	Nicht sicher			
Lokalisation des Stiches				
Intervall bis Symptome (min/h)				
Ort und Umstände des Ereignisses				
Körperliche Anstrengung?				
Psychische Belastung bei der Reaktion?				
Verblieb der Stachel in der Haut?				
Beruf?				
Outdoor-Aktivitäten?				
Symptome		1. Stich	2. Stich	3. Stich
Juckreiz am ganzen Körper				
Hitzegefühl				
Ausschlag am ganzen Körper				
Kribbeln an Händen/Füßen				
Gesichtsschwellung				
Fließschnupfen				
Rötung d. Augenbindehaut				
Kloß/Engegefühl im Hals				
Hustenreiz				
Atemnot				
Übelkeit				
Erbrechen				
Harn(Stuhl)-drang/abgang				
Schwindel				
Schwächegefühl (Kreislaufstörung)				
Kopfschmerzen				
Bewusstlosigkeit (Dauer)				
Sonstiges				
Behandlung: selbst/Arzt				

Nochmalige Stiche? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Selbst Imker? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Imker in der Umgebung? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Sonstige <hr/> Heuschnupfen <input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> Atopisches Ekzem <input type="checkbox"/> Komorbiditäten Medikation bei Reaktion (R) oder aktuell (A)	Adrenalin			
	Glukokortikoid			
	Antihistaminika			
	Volumengabe			
	Krankenhausaufnahme			
	Intensivstation			
	Abheilung nach (h/t/w)			
	Merkblatt ausgehändigt	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
	Notfallset vorhanden	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
	Adrenalin-Autoinjektor (Handelsname) Sonstige Medikamente:			

Tabelle 8: Maßnahmen zur Vermeidung von Hymenopterenstichen

-
- 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. 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, z.B. weite Röcke oder Kleider 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 Wespenester und deren Einzugsbereich sind zu meiden. Nester in der Nähe eines ständigen Aufenthaltes 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.

Der Deutschen Allergie- und Asthma Bund bietet kostenlose Anaphylaxie Online-Seminare an [<https://www.daab.de/termine/online-seminare/anaphylaxie-online-seminare/>].

Tabelle 10: Patientenmerkblatt „Verhalten bei neuerlichem Stich“

- Ruhe bewahren! Bei Angriff durch Bienen oder Wespen den Kopf mit Armen oder Kleidung schützen. Der Rückzug darf nicht hektisch, sondern muss ganz langsam erfolgen. Da die Insekten beim Stich Pheromone freisetzen, die Artgenossen ebenfalls zum Stich motivieren, soll im Falle eines Stiches die Stichstelle mit der Hand bedeckt werden.
- Gezielt individuelle Menschen in der Umgebung über das Stichereignis und mögliche Folgen informieren
- Einen in der Haut verbliebenen Stachel sofort entfernen. Dabei den Stachelapparat nicht mit den Fingern zusammenpressen, sondern zur Seite wegkratzen.

Medikamentöse Erstmaßnahmen und leichte auf die Haut beschränkte Reaktionen:

- Ist noch keine allergenspezifische Immuntherapie erfolgt, werden sofort nach Stich auch ohne Symptome sofort entsprechend ärztlicher Anweisung die oral einzunehmenden Medikamente angewandt:
 - Verordnetes Antihistaminikum und
 - Kortison-Präparat
- Bei erfolgreicher allergenspezifischer Immuntherapie* werden Medikamente nur dann angewandt, wenn es wider Erwarten doch zu systemischen Beschwerden kommt.
- Bei auf die Haut beschränkten Symptomen werden zunächst die oral einzunehmenden Medikamente angewendet, bei weiterreichenden Reaktionen der Adrenalin-Autoinjektor.

Bei Atemnot, Schwellung im Mund-/Rachenbereich oder Kreislaufbeschwerden sofort:

- Adrenalin seitlich in den Oberschenkel injizieren
- bei Asthma gegebenenfalls 2 Hübe des Notfallsprays einatmen
- richtige Lagerung (Atemnot → erhöhter Oberkörper, Kreislaufbeschwerden → Kopftieflagerung, Bewusstlosigkeit → stabile Seitenlage)
- oral einzunehmende Medikamente nur einnehmen, wenn Schlucken verlässlich möglich ist
- Unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen!

Empfohlen wird weiter die Aushändigung eines Anaphylaxie-Notfallplans ([Anaphylaxie-Notfallplan-15.03.17-Lo-10.indd \(daab.de\)](#)), in dem die für den Notfall empfohlene Vorgehensweisen zusammengefasst sind und in den unter anderem auch Daten zur Person und zum relevanten Auslöser eingetragen werden können.

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

Tabelle 13: Steigerungsschemata* zur Aufdosierung auf 100 µg Insektengift

Zeitraum		Hymenoptereingift-Dosis in µg		
Tag	Stunde	Ultra-Rush	Schnellhypo-Sensibilisierung (3 Tage)	Cluster
1	0	0,01	0,02	0,02
	0,5	0,1	0,04	
	1	1	0,08	0,04
	1,5	10	0,2	
	2	20	0,4	0,08
	2,5	40	0,8	
	3	80	2	
	3,5		4	
	4,0		8	
	2	0	100	8
2			20	
4		100	40	
6			80	
3	0		80	
	2		100	
Woche	Stunde			
1	0			0,2
	1			0,4
2	0			0,8
	1			2
4	0			4
	1			8
5				10
6				20
7				40
8				80
9				100

*Zu diesen Steigungsschemata gibt es zahlreiche Modifikationen, in denen die Erhaltungsdosis von 100 µg in kürzerer oder längerer Zeit und mit noch mehr oder weniger Zwischenschritten erreicht werden kann.

Tabelle 14: Steigerungsschemata [nach F. Ruëff (Schema 1) bzw. A. Bauer (Schema 2)] der Erhaltungsdosis der spezifischen Immuntherapie über die erreichte Dosis von 100 µg mit wässrigem Hymenopteregift

		Schema 1 (FR)	Schema 2 (AB)
Tag	Minuten	Dosis (µg)	Dosis (µg)
1	0	100	100
	+30	20	40
	+30	30	60
2	0	150	100
	+30	20	100
	+30	30	
3		200	

Literatur

1	<i>Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Ráwer H-C, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs Th, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B.</i> 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). <i>Allergo J.</i> 2011; <i>20</i> : 318-39.
2	<i>Beyer M, Geraedts M, Gerlach FM, Gülich M, Kopp I, Lelgemann M, Ollenschläger G, Selbmann HK, Thole H, Windeler J.</i> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, eds. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI): Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008). http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung2005-2006-domaene-8-2008.pdf .
3	<i>Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Bilò MB, Bokanovic D, Calderon MA, Cichocka-Jarosz E, Oude Elberink JN, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Mosbech H, Ollert M, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Roberts G, Ruëff F, Sin BA, Asaria M, Netuveli G, Sheikh A.</i> Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. <i>Allergy.</i> 2017; <i>72</i> : 342-365.
4	<i>Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Cichocka-Jarosz E, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Ollert M, Oude Elberink JNG, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Ruëff F, Sin BA, Agache I, Angier E, Arasi S, Calderón MA, Fernández-Rivas M, Halken S, Jutel M, Lau S, Pajno GB, van Ree R, Ryan D, Spranger O, van Wijk RG, Dhami S, Zaman H, Sheikh A, Muraro A.</i> EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. <i>Allergy.</i> 2018; <i>73</i> : 744-764.
5	<i>Bilò MB, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN.</i> Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. <i>Allergy.</i> 2005; <i>60</i> : 1339-1349.
6	<i>Tripolt P, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U, Laipold K, Binder B, Sturm GJ.</i> Large local reactions and systemic reactions to insect stings: Similarities and differences. <i>PLoS One.</i> 2020 Apr 16; <i>15</i> (4):e0231747. doi: 10.1371/journal.pone.0231747. PMID: 32298380; PMCID: PMC7162517.
7	<i>Ring J, Messmer K.</i> Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. <i>Lancet.</i> 1977; <i>1</i> : 466-469.
8	<i>Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, García-Montero A, Morgado JM, Orfao A, Escribano L.</i> Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2012; <i>157</i> : 275-80.
9	<i>Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A.</i> Over- and under-estimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticarial/angioedema. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2012; <i>130</i> : 698-704.
10	<i>Franцузик W, Ruëff F, Bauer A, Bilò MB, Cardona V, Christoff G, Dölle-Bierke S, Ensina L, Fernández Rivas M, Hawranek T, O'B Hourihane J, Jakob T, Papadopoulos NG, Pfohler C, Poziomkowska-Gesicka I, Van der Brempt X, Scherer Hofmeier K, Treudler R, Wagner N, Wedi B, Worm M.</i> Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2021; <i>147</i> : 653-662.

11	<i>Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ.</i> Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2017; <i>5</i> : 1169-1178.
12	<i>Mosbech H.</i> Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. <i>Allergy.</i> 1983; <i>38</i> : 195-200.
13	<i>Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE.</i> Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2016; <i>46</i> :1099-110.
14	<i>Rahimian R, Shirazi FM, Schmidt JO, Klotz SA.</i> Honeybee Stings in the Era of Killer Bees: Anaphylaxis and Toxic Envenomation. <i>Am J Med.</i> 2020; <i>133</i> : 621-626.
15	<i>Geoffroy S, Fremery A, Lambert Y, Marty C, Elenga N.</i> Case Report: Acute Kidney Failure due to Massive Envenomation of a Two-Year-Old Child Caused by Killer Bee Stings. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2021; <i>105</i> : 222-224.
16	<i>West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG.</i> Massive hymenoptera envenomation in a 3-year-old. <i>Pediatr Emerg Care.</i> 2011; <i>27</i> : 46-8.
17	<i>Geoffroy S, Lambert Y, Fremery A, Marty C, André N.</i> Case Report: "Killer Bee" Swarm Attacks in French Guiana: The Importance of Prompt Care. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2021; <i>105</i> : 225-229.
18	<i>Reisman RE, Livingston A.</i> Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1989; <i>84</i> : 331-7.
19	<i>Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, Makris M, Katsarou-Katsari A.</i> Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. <i>Clin Exp Dermatol.</i> 2004; <i>29</i> : 93-5.
20	<i>Kutlu A, Aydin E, Goker K, Karabacak E, Ozturk S.</i> Cold-induced urticaria with systemic reactions after hymenoptera sting lasting for 10 years. <i>Allergol Immunopathol (Madr).</i> 2013; <i>41</i> : 283-4.
21	<i>Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, Blessing-Moore J, Bernstein D, Dinakar C, Greenhawt M, Khan D, Lang D, Nicklas R, Oppenheimer J, Portnoy J, Randolph C, Schuller D, Wallace D.</i> Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2017; <i>118</i> : 28-54.
22	<i>Bilo BM, Bonifazi F.</i> Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. <i>Curr Opin Allergy Clin Immunol.</i> 2008; <i>8</i> : 330-7.
23	<i>Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pfoehler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, Hompes S.</i> Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. <i>Allergy.</i> 2012; <i>67</i> : 691-698.
24	<i>Lange J, Cichocka-Jarosz E, Marczak H, Krauze A, Tarczoń I, Świebocka E, Lis G, Brzyski P, Nowak-Węgrzyn A.</i> Natural history of Hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2016; <i>116</i> : 225-9.
25	<i>Clifford D, Ni Chaoimh C, Stanley E, O'B Hourihane J.</i> A longitudinal study of hymenoptera stings in preschool children. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2019; <i>30</i> : 93-98.
26	<i>Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A.</i> Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. <i>Allergy.</i> 2020; <i>75</i> : 535-545.
27	<i>Arikan-Ayyıldız Z, Isik S, Babus S, Ucku R, Caglayan-Sozmen S, Karaman O, Uzuner N.</i> Allergic reactions to Hymenoptera stings in Turkish school children. <i>Allergol Immunopathol (Madr).</i> 2016; <i>44</i> : 41-5.
28	<i>Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO.</i> Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2010; <i>21</i> : 1166-70.
29	<i>Quercia O, Incorvaia C, Marseglia GL, Puccinelli P, Dell'albani I, Emiliani F, Frati F, Stefanini GF.</i> Prevalence and incidence of reactions to insect stings in children: a reappraisal. <i>Minerva Pediatr.</i> 2014; <i>66</i> : 257-60.
30	<i>Blank S, Haemmerle S, Jaeger T, Ruskamp D, Ring J, Schmidt-Weber CB, Ollert M.</i> Prevalence of Hymenoptera venom allergy and sensitization in the population-representative German KORA cohort. <i>Allergo J Int.</i> 2019; <i>28</i> : 183-91.

31	<i>Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ.</i> Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. <i>Allergy.</i> 2011; <i>66</i> : 1395-6.
32	<i>Öziş Baba Ö, Kaya G, Haktanır Abul M, Kaklıkkaya N, Çakır M, Orhan F.</i> Prevalence and characteristics of Hymenoptera venom allergy in urban school children aged 6 to 18 years living in Trabzon. <i>Turk J Med Sci.</i> 2021; <i>51</i> : 1092-1097.
33	<i>Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szklo M, Valentine MD, Lichtenstein LM.</i> Epidemiology of insect venom sensitivity. <i>JAMA.</i> 1989; <i>262</i> : 240-244.
34	<i>Schäfer T.</i> Epidemiologie der Insektengiftallergie. <i>Allergo J.</i> 2009; <i>18</i> : 353-358.
35	<i>Schäfer T, Przybilla B.</i> IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. <i>Allergy.</i> 1996; <i>51</i> : 372-377.
36	<i>Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, Crailsheim K, Hemmer W, Aberer W.</i> Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2014; <i>133</i> : 1635-43.
37	<i>Haftenberger M, Laußmann D, Ellert U, Kalcklösch M, Langen U, Schlaud M, Schmitz R, Thamm M.</i> Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food allergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. <i>Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.</i> 2013; <i>56</i> : 687-97.
38	<i>Goldberg A, Confino-Cohen R.</i> Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1997; <i>100</i> : 182-184.
39	<i>Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B, Aberer W.</i> Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 1999; <i>120</i> : 166-168.
40	<i>Sturm GJ, Böhm E, Trummer M, Weiglhofer I, Heinemann A, Aberer W.</i> The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. <i>Allergy.</i> 2004; <i>59</i> : 1110-1117.
41	<i>Hemmer W.</i> Kreuzreaktionen zwischen Hymenopterengiftallergenen. <i>Allergo J.</i> 2009; <i>18</i> : 359-372.
42	<i>Mueller HL.</i> Diagnosis and treatment of insect sensitivity. <i>J Asthma Res.</i> 1966; <i>3</i> : 331-333.
43	<i>Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, Heller A, Hofmann F, Hutegger I, Jakob T, Klimek L, Kopp MV, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Rietschel E, Ruef F, Schnadt S, Sifert R, Stöcker B, Treudler R, Vogelberg C, Werfel T, Worm M, Sitter H, Brockow K.</i> Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update. S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Paediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). <i>Allergo J Int.</i> 2021; <i>30</i> : 1-25.
44	<i>Mauss V.</i> Bionomie und Abwehrverhalten der in Deutschland vorkommenden allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen. <i>Hautarzt.</i> 2008 <i>59</i> : 184-193.
45	<i>Baker TW, Forester JP, Johnson ML, Sikora JM, Stolfi A, Stahl MC.</i> Stinging insect identification: Are the allergy specialists any better than their patients? <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2016; <i>116</i> : 431-4.

46	<i>Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H.</i> The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. <i>Allergy</i> 1996; <i>51</i> : 216-225.
47	<i>Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG.</i> Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1994; <i>93</i> : 431-436.
48	<i>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.</i> 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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2009; <i>124</i> : 1047-1054.
49	<i>Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A.</i> Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. <i>Allergy.</i> 2011; <i>66</i> : 222-8.
50	<i>Arzt L, Bokanovic D, Schwarz I, Schrautzer C, Massone C, Horn M, Aberer W, Sturm G.</i> Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. <i>Allergy.</i> 2016; <i>71</i> : 1632-1634.
51	<i>Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U.</i> Elevated basal serum tryptase and Hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2003; <i>33</i> : 1216-1220.
52	<i>Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, Burow G, Mitev V, Biedermann T.</i> Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. <i>Allergy.</i> 2010; <i>65</i> : 919-23.
53	<i>Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, Alfaya Arias T, Antolín-Amérigo D, Bonadonna P, Boni E, Božek A, Chelmińska M, Ernst B, Freljh N, Gawlik R, Gelincik A, Hawranek T, Hoetzenecker W, Jiménez Blanco A, Kita K, Kendirlinan R, Košnik M, Laipold K, Lang R, Marchi F, Mauro M, Nittner-Marszalska M, Poziomkowska-Gęsicka I, Pravettoni V, Preziosi D, Quercia O, Reider N, Rosiek-Biegus M, Ruiz-Leon B, Schrautzer C, Serrano P, Sin A, Sin BA, Stoevesandt J, Trautmann A, Vachová M, Arzt-Gradwohl L.</i> β -blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. <i>Allergy.</i> 2021; <i>76</i> : 2166-2176.
54	<i>Valent P, Akin C, Metcalfe DD.</i> Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. <i>Blood</i> 2017; <i>129</i> : 1420-1427.
55	<i>Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M, Kerler R, Petat-Dutter K, Horny HP, Sotlar K.</i> Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. <i>Mod Pathol.</i> 2014; <i>27</i> : 19-29.
56	<i>Greiner G, Sprinzel B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, Schmetterer KG, Gisslinger B, Uyanik G, Hadzijusufovic E, Esterbauer H, Gleixner KV, Krauth MT, Pfeilstöcker M, Keil F, Gisslinger H, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Sperr WR, Valent P, Hoermann G.</i> Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. <i>Blood.</i> 2021; <i>137</i> : 238-247.
57	<i>Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Selb J, Zanotti R, Bai Y, Kim J, Le QT, DiMaggio T, Schwartz LB, Komarow HD, Rijavec M, Carter MC, Milner JD, Bonadonna P, Metcalfe DD, Korošec P.</i> Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2021; <i>147</i> : 622-632.
58	<i>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,</i>

	<i>Zanotti R.</i> Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2009; <i>123</i> : 680-686.
59	<i>Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, Horny HP, Küchenhoff H, Linhardt A, Mastnik S, Sotlar K, Stretz E, Vollrath R, Przybilla B, Flaig M.</i> Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2014; <i>44</i> : 736-46.
60	<i>Jennings S, Russell N, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, Valent P, Akin C.</i> The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2014; <i>2</i> : 70-6.
61	<i>Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Arik Yilmaz E, Sekerel BE, Soyer OU, Tuncer A.</i> Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. <i>Allergy.</i> 2013; <i>68</i> : 386-91.
62	<i>Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J.</i> Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. <i>Allergy.</i> 2008; <i>63</i> : 226-32.
63	<i>Stritzke AI, Eng PA.</i> Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2013; <i>43</i> : 950-5.
64	<i>Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M.</i> Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2015; <i>135</i> : 491-9.
65	<i>Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, Bukantz SC.</i> The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1988; <i>82</i> : 370-381.
66	<i>Solley GO.</i> Stinging and biting insect allergy: an Australian experience. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2004; <i>93</i> : 532-537.
67	<i>Skudlik C, Römer W, Brandenburg S, John SM.</i> Insektenstiche und Insektenstichallergien im Beruf: medizinische und versicherungsrechtliche Schlussfolgerungen. <i>Dermatol Beruf Umwelt.</i> 2012; <i>60</i> : 92-95.
68	<i>Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R.</i> Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2001; <i>108</i> : 1045-1052.
69	<i>Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G.</i> Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and <i>Vespula</i> venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m 1 and Ves v 5. <i>Allergy.</i> 2009; <i>64</i> : 543-548.
70	<i>Blank S, Seismann H, Bockisch B, Braren I, Cifuentes L, McIntyre M, Rühl D, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW, Grunwald T, Spillner E.</i> Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. <i>J Immunol.</i> 2010; <i>184</i> : 5403-5413.
71	<i>Jakob T, Müller U, Helbling A, Spillner E.</i> Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. <i>Curr Opin Allergy Clin Immunol.</i> 2017; <i>17</i> : 363-372.
72	<i>Blank S, Bazon ML, Grosch J, Schmidt-Weber CB, Brochetto-Braga MR, Bilò MB, Jakob T.</i> Antigen 5 Allergens of Hymenoptera Venoms and Their Role in Diagnosis and Therapy of Venom Allergy. <i>Curr Allergy Asthma Rep.</i> 2020; <i>20</i> : 58.
73	<i>Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, Lauret MG, Loiry M.</i> Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2000; <i>30</i> : 1166-1171.
74	<i>Eberlein-König B, Rakoski J, Behrendt J, Ring J.</i> Use of CD63 expression as marker of in vitro basophil activation in identifying the culprit in insect venom allergy. <i>J Invest Allergol Clin Immunol.</i> 2004; <i>14</i> : 10-16.
75	<i>Erdmann SM, Sachs B, Kwiecien R, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF.</i> The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. <i>Allergy.</i> 2004; <i>59</i> : 1102-1109.

76	<i>Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac M, Kosnik M.</i> Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2009; <i>39</i> : 1730-1737.
77	<i>Müller UR, Helbling A, Bischof M.</i> Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. <i>Allergy.</i> 1989; <i>44</i> : 412-418.
78	<i>Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ.</i> Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. <i>Clin Exp Allergy.</i> 1993; <i>23</i> : 647-660.
79	<i>Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W.</i> Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. <i>Allergo J.</i> 2010; <i>19</i> : 402-15.
80	<i>Möbs C, Wiedemann D, Pfütznner W.</i> Evaluation of a modified skin prick test for diagnosis of Hymenoptera venom allergy. <i>Allergo J Int.</i> 2019; <i>28</i> : 43-49.
81	<i>Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ.</i> Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. <i>Allergy.</i> 2013; <i>68</i> : 542-4.
82	<i>Bauer CP.</i> Stichprovokationen zur Diagnostik von Insektengift-Allergien? <i>Allergologie.</i> 1986; <i>9</i> : S14.
83	<i>Harries MG, Kemeny DM, Youlten LJ, Mills MM, Lessof MH.</i> Skin and radioallergosorbent tests in patients with sensitivity to bee and wasp venom. <i>Clin Allergy.</i> 1984; <i>14</i> : 407-412.
84	<i>Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Søborg M.</i> Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three-year follow-up study. <i>Clin Allergy.</i> 1986; <i>16</i> : 433-440.
85	<i>Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W.</i> Asymptomatic sensitization to Hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2009; <i>148</i> : 261-264.
86	<i>Bilò MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Jakob T, Bonadonna P, Fernandez J, Kosnik M, Helbling A, Mosbech H, Gawlik R, Niedoszytko M, Patella V, Pravettoni V, Rodrigues-Alves R, Sturm GJ, Ruëff F.</i> Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. <i>Allergy.</i> 2016; <i>71</i> : 931-43.
87	<i>Goldberg A, Confino-Cohen R.</i> Bee venom immunotherapy - how early is it effective? <i>Allergy.</i> 2010; <i>65</i> : 391-5.
88	<i>Fiedler C, Mieke U, Treudler R, Kiess W, Prenzel F.</i> Long-Term Follow-Up of Children after Venom Immunotherapy: Low Adherence to Anaphylaxis Guidelines <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2017; <i>172</i> : 167-172.
89	<i>McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibel A, European Society of Cardiology Scientific Document Group.</i> 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: <i>Eur J Heart Fail.</i> 2022; <i>24</i> : 4-131.
90	<i>Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM.</i> A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. <i>N Engl J Med.</i> 1978; <i>299</i> : 157-61.
91	<i>Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R.</i> Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. <i>Allergy.</i> 1979; <i>34</i> : 369-78.
92	<i>Fischer J, Teufel M, Feidt A, Giel KE, Zipfel S, Biedermann T.</i> Tolerated wasp sting challenge improves health-related quality of life in patients allergic to wasp venom. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2013; <i>132</i> : 489-90.
93	<i>Koschel DS, Schmies M, Weber CN, Höffken G, Balck F.</i> Tolerated sting challenge in patients on Hymenoptera venom immunotherapy improves health-related quality of life. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2014; <i>24</i> : 226-30.

94	<i>Kranert P, Forchhammer S, Volc S, Stenger F, Schaller M, Fischer J.</i> Safety and Effectiveness of a 3-Day Rush Insect Venom Immunotherapy Protocol. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2020; <i>181</i> : 111-118.
95	<i>Eitel T, Zeiner KN, Assmus K, Ackermann H, Zoeller N, Meissner M, Kaufmann R, Kippenberger S, Valesky EM.</i> Impact of specific immunotherapy and sting challenge on the quality of life in patients with hymenoptera venom allergy. <i>World Allergy Organ J.</i> 2021; <i>14</i> : 100536.
96	<i>Müller U, Helbling A, Berchtold E.</i> Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1992; <i>89</i> : 529-535.
97	<i>Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Böing S, Brehler R, Eng PA, Fischer PJ, Gerstlauer M, Hamelmann E, Jakob T, Kleine-Tebbe J, Kopp MV, Lau S, Mülleneisen N, Müller C, Nemat K, Pfützner W, Saloga J, Strömer K, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Sturm GJ, Taube C, Szépfalusi Z, Vogelberg C, Wagenmann M, Wehrmann W, Werfel T, Wöhrl S, Worm M, Wedi B; Commenting participation and process support:; Kaul S, Mahler V, Schwalfenberg A.</i> Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). <i>Allergol Select.</i> 2022; <i>6</i> : 167-232.
98	<i>Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwitrovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM.</i> The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. <i>N Engl J Med.</i> 1990; <i>323</i> : 1601-1603.
99	<i>Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM.</i> Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. <i>N Engl J Med</i> 2004; <i>351</i> : 668-674.
100	<i>Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Ruëff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderón MA.</i> Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. <i>Allergy.</i> 2015; <i>70</i> : 897-909.
101	<i>Wöhrl S, Kinaciyani T, Jalili A, Stingl G, Moritz KB.</i> Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2011; <i>156</i> : 313-9.
102	<i>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.</i> 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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2010; <i>126</i> : 105-111.
103	<i>Erasmus C, Blackwood W, Wilson J.</i> Infantile multicystic encephalomalacia after maternal bee sting anaphylaxis during pregnancy. <i>Arch Dis Child.</i> 1982; <i>57</i> : 785-787.
104	<i>Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF.</i> Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1990; <i>85</i> : 709-712.
105	<i>Mortasawi V, Pfützner W.</i> Allergen-Immuntherapie: Facts und FAQs. <i>Hautarzt.</i> 2021; <i>72</i> : 760-769.

106	<i>Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG.</i> Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Infectious complications and vaccination recommendations. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017; <i>76</i> : 191-198.
107	<i>Ledford DK.</i> Allergen immunotherapy in patients receiving methotrexate. https://www.aaaai.org/allergist-resource/ask-the-expert/answers/2021/allergen-immuno
108	<i>Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilila J.</i> Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. <i>Joint Bone Spine.</i> 2016; <i>83</i> : 135-41.
109	<i>Malipiero G, Melone G, Puggioni F, Pawankar R, Heffler E, Paoletti G.</i> Allergen immunotherapy and biologics in respiratory allergy: friends or foes? <i>Curr Opin Allergy Clin Immunol.</i> 2021; <i>21</i> : 16-23.
110	<i>Pfützner W, Schuppe M.</i> Use of biologics in allergen immunotherapy. <i>Allergol Select.</i> 2021; <i>5</i> : 108-118.
111	<i>Corren J, Saini SS, Gagnon R, Moss MH, Sussman G, Jacobs J, Laws E, Chung ES, Constant T, Sun Y, Maloney J, Hamilton JD, Ruddy M, Wang CQ, O'Brien MP.</i> Short-term subcutaneous allergy immunotherapy and dupilumab are well tolerated in allergic rhinitis: a randomized trial. <i>J Asthma Allergy.</i> 2021; <i>14</i> : 1045-1063.
112	<i>Ya-Dong G, Agache I, Akdis M, Nadeau K, Klimek L, Jutel M, Akdis CA.</i> The effect of allergy and asthma as a comorbidity on the susceptibility and outcomes of COVID-19. <i>Int Immunol.</i> 2022; <i>34</i> : 177-188.
113	<i>Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM.</i> Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1981; <i>67</i> : 370-374.
114	<i>Kosnik M, Korosec P, Silar M, Music E, Erzen R.</i> Wasp venom is appropriate for immunotherapy of patients with allergic reaction to the European hornet sting. <i>Croat Med J.</i> 2002; <i>43</i> : 25-7.
115	<i>Stern A, Wüthrich B, Müllner G.</i> Successful treatment of occupational allergy to bumblebee venom after failure with honeybee venom extract. <i>Allergy.</i> 2000; <i>55</i> : 88-91.
116	<i>Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B.</i> Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. <i>Allergy.</i> 2004; <i>59</i> : 589-595.
117	<i>Bilò MB, Severino M, Cilia M, Pio A, Casino G, Ferrarini E, Campodonico P, Milani M.</i> The VISYT trial: venom immunotherapy safety and tolerability with purified vs nonpurified extracts. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2009; <i>103</i> : 57-61.
118	<i>Quercia O, Rafanelli S, Puccinelli P, Stefanini GF.</i> The safety of cluster immunotherapy with aluminium hydroxide-adsorbed honey bee venom extract. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2001; <i>11</i> : 27-33..
119	<i>Blank S, Seismann H, Michel Y, McIntyre M, Cifuentes L, Braren I, Grunwald T, Darsow U, Ring J, Bredehorst R, Ollert M, Spillner E.</i> Api m 10, a genuine <i>A. mellifera</i> venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. <i>Allergy.</i> 2011; <i>66</i> : 1322-9.
120	<i>Blank S, Etzold S, Darsow U, Schiener M, Eberlein B, Russkamp D, Wolf S, Graessel A, Biedermann T, Ollert M, Schmidt-Weber CB.</i> Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017; <i>13</i> : 2482-2489.
121	<i>Frick M, Fischer J, Helbling A, Ruëff F, Wiczorek D, Ollert M, Pfützner W, Müller S, Huss-Marp J, Dorn B, Biedermann T, Lidholm J, Ruecker G, Bantleon F, Mieke M, Spillner E, Jakob T.</i> Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2016; <i>138</i> : 1663-1671.
122	<i>Mosbech H, Müller U.</i> Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. <i>Allergy.</i> 2000; <i>55</i> : 1005-1010.

123	<i>Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T.</i> Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2000; <i>105</i> : 1231-1235.
124	<i>Sturm G, Kränke B, Rudolph C, Aberer W.</i> Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2002; <i>110</i> : 928-933.
125	<i>Bernkopf K, Rönsch H, Spornraft-Ragaller P, Neumeister V, Bauer A.</i> Safety and tolerability during build-up phase of a rush venom immunotherapy. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2016; <i>116</i> : 360-5.
126	<i>Stock R, Fischer T, Aßmus K, Zoeller N, Ackermann H, Kaufmann R, Meissner M, Valesky E.</i> Safety and tolerability of venom immunotherapy: Evaluation of 581 rush- and ultra-rush induction protocols (safety of rush and ultra-rush venom immunotherapy). <i>World Allergy Organ J.</i> 2020; <i>14</i> : 100496. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100496.
127	<i>Reimers A, Hari Y, Müller U.</i> Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. <i>Allergy.</i> 2000; <i>55</i> : 484-488.
128	<i>Wöhrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T.</i> Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2007; <i>144</i> : 137-142.
129	<i>Cadario G, Marengo F, Ranghino E, Rossi R, Gatti B, Cantone R, Bona F, Pellegrino R, Feyles G, Puccinelli P, Burastero SE.</i> Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2004; <i>14</i> : 127-33.
130	<i>Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D.</i> Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. <i>Allergy.</i> 1997; <i>52</i> : 94-96.
131	<i>Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN.</i> Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. <i>Allergy.</i> 2009; <i>64</i> : 1237-1245.
132	<i>Müller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, Steiner U, Haerberli G, Akdis M, Helbling A, Schnyder B, Blaser K, Akdis C.</i> Clinical and immunological effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2008; <i>122</i> : 1001-1007.
133	<i>Müller U, Berchtold E, Helbling A.</i> Honeybee venom allergy: Results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1991; <i>87</i> : 702-709.
134	<i>Stretz E, Oppel EM, Räwer HC, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B, Ruëff F.</i> Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2017; <i>47</i> : 1631-1639.
135	<i>Wieczorek D, Kapp A, Wedi B.</i> Omalizumab ermöglicht Einleitung einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienengift bei Risikopatient mit erhöhter Serumtryptase. <i>Allergo J.</i> 2005; <i>14</i> : 515.
136	<i>Fischer J, Knaut B, Caroli UM, Biedermann T.</i> Factory packed and expired - about emergency insect sting kits. <i>J Dtsch Dermatol Ges.</i> 2008; <i>6</i> : 729-733.
137	<i>Saulite I, Hoetzenecker W, Guenova E, Schmid-Grendelmeier P, Glatz M.</i> Skin Test Reactivity to Hymenoptera Venom after Venom Immunotherapy Correlates Inversely with the IgG/IgE Ratio. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2017; <i>174</i> : 190-199.
138	<i>Urbanek R, Kemeny DM, Richards D.</i> 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. <i>Clin Allergy.</i> 1986; <i>16</i> : 317-322.
139	<i>Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B.</i> Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2001; <i>108</i> : 1027-1032.

140	<i>Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM.</i> Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2000; <i>105</i> : 385-390.
141	<i>Adelmeyer J, Pickert J, Pfützner W, Möbs C.</i> Long-term impact of hymenoptera venom immunotherapy on clinical course, immune parameters, and psychological aspects. <i>Allergol Select.</i> 2021; <i>5</i> : 57-66.
142	Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2007; <i>99</i> : 352-357.
143	<i>Kontou-Fili K, Pitsios C, Kompoti E, Giannakopoulos D, Kouridakis S.</i> Safety and Efficacy of a Progressively Prolonged Maintenance Interval of Venom Immunotherapy. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2018; <i>176</i> : 39-43.
144	<i>Kochuyt AM, Van Hoeyveld E, Stevens EA.</i> Occupational allergy to bumble bee venom. <i>Clin Exp Allergy.</i> 1993; <i>23</i> : 190-195.

Versionsnummer: 4.0

Erstveröffentlichung: 05/2000

Überarbeitung von: 07/2023

Nächste Überprüfung geplant: 07/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online