

Dermatologie *in Beruf und Umwelt*



www.dustri.de

Jahrgang 72 | Nummer 1 | 1. Quartal 2024



**Auswirkung einer Allergie gegen
Formaldehyd bei Berufskrankheit nach
Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung**

**Nachrichten aus der Unfallversicherung
Arbeitsbedingte Erkrankungen
nach § 9 Abs. 2 SGB VII (Wie-BKen)**

**S2k-Leitlinie
Diagnose und Therapie der
Bienen- und Wespengiftallergie**

1
2024

Original

Auswirkung einer Allergie gegen Formaldehyd bei Berufskrankheit nach Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung
H. Dickel, A. Bauer, D. Becker, R. Brans, J. Geier, M. Gina, M. Häberle, A. Heratzadeh, S. Krohn, S. Nestoris, C. Skudlik, E. Weisshaar und V. Mahler für die Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

1

Nachrichten aus der Unfallversicherung

Arbeitsbedingte Erkrankungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII (Wie-BKen)
W. Römer und S. Brandenburg

10

Leitlinie

Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie
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)

F. Ruëff, A. Bauer, S. Becker, R. Brehler, K. Brockow, A.M. Chaker, U. Darsow, J. Fischer, T. Fuchs, M. Gerstlauer, S. Gernert, E. Hamelmann, W. Hötzenecker, L. Klimek, L. Lange, H. Merk, N.K. Mülleneisen, I. Neustädter, W. Pfützner, W. Sieber, H. Sitter, C. Skudlik, R. Treudler, B. Wedi, S. Wöhrl, M. Worm und T. Jakob

16

Buchbesprechung: „Pflanzen und Haut“

56

Industrienachricht:
Pflegecreme „Physioderm“ jetzt noch besser dank lamellarer Emulsionsstrukturen

57

Original

Original

©2024 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 1438-776X

Auswirkung einer Allergie gegen Formaldehyd bei Berufskrankheit nach Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung

H. Dickel¹, A. Bauer², D. Becker³, R. Brans^{4,5}, J. Geier⁶, M. Gina⁷, M. Häberle⁸, A. Heratizadeh⁹, S. Krohn¹⁰, S. Nestoris¹¹, C. Skudlik^{4,5}, E. Weisshaar¹² und V. Mahler^{13*} für die Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum (UK RUB), Bochum, ²Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitäts AllergieCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, ³Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz, Mainz, ⁴Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück, Osnabrück, ⁵Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, Osnabrück, ⁶Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Institut an der Universität Göttingen, Göttingen, ⁷Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA), Bereich für klinische und experimentelle Berufsdermatologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, ⁸Hautarztpraxis, Künzelsau, ⁹Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, ¹⁰Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin, ¹¹Dermatologische Klinik, Klinikum Lippe-Deilmold, Detmold, ¹²Sektion Berufsdermatologie, Hautklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, ¹³Paul-Ehrlich-Institut, Langen (Hessen)

Schlüsselwörter

Allergie – Kontaktdermatitis – Berufskrankheit – Formaldehyd – Formaldehydabspalter – Konservierungsmittel – Desinfektionsmittel

Key words

allergy – contact dermatitis – occupational disease – formaldehyde – formaldehyde releasers – preservative – disinfectant

Auswirkung einer Allergie gegen Formaldehyd bei Berufskrankheit nach Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung

Die vorliegende Empfehlung dient zur Beurteilung der Auswirkung einer arbeitsbedingt erworbenen Kontaktallergie gegen Formaldehyd im Hinblick auf die dadurch verschlossenen Arbeitsmöglichkeiten, wie sie für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei arbeitsbedingten Hauterkrankungen nach der Berufskrankheiten-Nr. 5101 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung notwendig ist. Formal-

dehyd findet sich bis heute weit verbreitet in vielen Produkten, vor allem des alltäglichen Gebrauchs, als Konservierungs- und Desinfektionsmittel. So sensibilisiert sich die Mehrzahl der Patienten durch die Verwendung von Kosmetika, Haushaltsreinigern und verschiedenen Industrieprodukten. Im beruflichen Bereich gehören zu den exponierten und damit potenziell gefährdeten Personen vor allem Beschäftigte im Körperpflegebereich, im Gesundheitswesen, in der Hauswirtschaft, in Reinigungsberufen, in der Maler- und Lackiererei und

*V. Mahler gibt an, dass die in dieser Stellungnahme geäußerten Inhalte und Positionen die persönliche Experten-Meinung der Autorin wiedergeben und diese nicht so ausgelegt oder zitiert werden dürfen, als wären sie im Auftrag der zuständigen nationalen Bundesoberbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur oder eines ihrer Ausschüsse oder Arbeitsgruppen abgegeben worden oder gebe deren Position wieder.

Dickel H, Bauer A, Becker D et al. Auswirkung einer Allergie gegen Formaldehyd bei Berufskrankheit nach Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung. Dermatologie in Beruf und Umwelt. 2024; 72: 1-9. DOI 10.5414/DBX00465

citation

Manuskripteingang: 07.02.2024; akzeptiert in überarbeiteter Form: 20.02.2024

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Heinrich Dickel, Abteilung für Allergologie, Berufs- und Umweltdermatologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, heinrich.dickel@kklobo.de



Formaldehyd ist bis heute weit verbreitet in vielen Alltagsprodukten als Konservierungs- und Desinfektionsmittel

in der metallverarbeitenden Industrie. Zu beachten sind mögliche Kopplungsallergien gegenüber Formaldehydabspaltern und Formaldehydharzen, zum Beispiel in der Metall- und Textilverarbeitung. Die Auswirkung einer Allergie auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt bei beruflich erworbener Formaldehydsensibilisierung ist in der Regel mit „mittelgradig“ einzuschätzen. Sie kann im begründeten Einzelfall einer hochgradigen Formaldehydsensibilisierung oder auch systemischen Soforttypreaktion auf Formaldehyd mit „schwerwiegend“ eingeschätzt werden.

Impact of allergy to formaldehyde in occupational disease according to No. 5101 of the German list of occupational diseases

The present recommendation assesses the impact of an occupational contact allergy to formaldehyde with regard to the reduction of the earning capacity in cases of occupational skin disease according to No. 5101 of the German list of occupational diseases. Formaldehyde is still widely found in many products, especially of everyday use, as a preservative and disinfectant. Thus, most patients become sensitized by cosmetics, household cleaners and various industrial products. Those exposed and thus potentially at risk in the occupational sector include above all employees in personal hygiene, healthcare, housekeeping, cleaning professions, the painting and varnishing trade, and the metalworking industry. Coupling allergies to formaldehyde releasers and formaldehyde resins, for example in metal and textile processing, are possible. The effect of an allergy on the general labor market in the case of occupationally acquired formaldehyde sensitization is generally to be assessed as “medium grade”. In justified individual cases of high-grade formaldehyde sensitization or systemic immediate type reaction to formaldehyde, it can be assessed as “severe”.

Einführung

Formaldehyd (INCI: Formaldehyde; CAS-Registernummer® 50-00-0) mit der Summenformel CH_2O ist ein farbloses Gas mit einem charakteristischen, stechenden Geruch [9]. Als einfachster Vertreter aus der Stoffgruppe der Aldehyde ist er relativ lipophil. Formaldehyd ist ein Karzinogen für die Atemwege, ein Irritans für die Haut und die Schleimhäute und ein potenter Sensibi-

lisator, der in der Umwelt allgegenwärtig ist [3, 9, 47, 63]. Sein bis heute weit verbreitetes Vorkommen in vielen Alltagsprodukten als Konservierungs- und Desinfektionsmittel geht bis auf das Jahr 1889 zurück. So sensibilisiert sich die Mehrzahl der Patienten vor allem durch die Verwendung von Kosmetika, Haushaltsreinigern und verschiedenen Industrieprodukten [1, 26]. Bei der vorliegenden Begründung für die Beurteilung der Auswirkung einer Allergie gegenüber Formaldehyd im Rahmen der Einschätzung der MdE (Minderung der Erwerbsfähigkeit) handelt es sich um eine Aktualisierung der vorherigen Begründung der Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ [13], die damit ihre Gültigkeit verliert.

Vorkommen

In beruflichen Bereichen gibt es zahlreiche Quellen und Verwendungen von Formaldehyd. Zu den exponierten und damit potenziell gefährdeten Personen gehören vor allem Kosmetiker und Kosmetikerinnen, Friseure und Friseurinnen, Beschäftigte im Gesundheitswesen wie zum Beispiel Pflegekräfte und Labortechniker und Labortechnikerinnen, Haushälter und Haushälterinnen, Reinigungskräfte, Maler und Malerinnen, Maschinenführer und Maschinenführerinnen und Metallarbeiter und Metallarbeiterinnen, aber auch Fotografen und Fotografinnen und Farbentwickler und Farbentwicklerinnen [3, 7, 9, 30, 33, 37, 52, 63].

Formaldehyd wird im Gesundheitswesen als Fixiermittel für Gewebe, Konservierungsmittel für Laborproben, Desinfektions- und Sterilisationsmittel sowie für die Nierendialyse und Wurzelbehandlungen benötigte Substanz gezielt eingesetzt [3, 9]. Auch konnte Formaldehyd in wiederverwendbaren Schutzhandschuhen oder Gesichtsmasken nachgewiesen werden [2, 46, 57]. Als Desinfektionsmittel wird Formaldehyd dabei heute überwiegend durch andere Verbindungen wie Glutaraldehyd und Glyoxal ersetzt [9].

Industriell verwendete Reinigungsmittel können weitere relevante Quellen für eine arbeitsbedingte Exposition gegenüber Formaldehyd sein [3].

Mit seinem breiten Anwendungsspektrum wird Formaldehyd als antimikrobielle

Eine beruflich erworbene Formaldehyd-kontaktallergie manifestiert sich in der Regel als Handekzem

Substanz in Metallbearbeitungsflüssigkeiten, Farben, Lacken und Firnissen verwendet [9, 52].

Formaldehyd wird für die Synthese vieler Harze verwendet. Einige von ihnen, wie Harnstoff-Formaldehyd-Harze und Melamin-Formaldehyd-Harze, können in Textilien (bspw. Arbeitskleidung [6]) vorkommen und setzen Formaldehyd frei [37]. Dabei wurden Textilharze mit niedrigem Formaldehydgehalt eingeführt [9]. Überdies werden verschiedene Harze auf Formaldehydbasis in weiteren industriellen Bereichen verwendet, zum Beispiel in der Papier- und Zellstoffindustrie, in permanent gepressten Geweben, in Kunststoffen, in Beschichtungen, in Faserplatten, in Nagellack, in Kontaktzement, in Lederwaren und Neopren [3, 34, 47, 63].

In Kosmetika wurde Formaldehyd durch Formaldehydabspalter oder andere Konservierungsmittel ersetzt; reiner Formaldehyd darf gemäß Kosmetik-Verordnung nicht mehr als Grundsubstanz bei der Herstellung von Kosmetika eingesetzt werden. Formaldehydabspalter haben annähernd die gleiche antimikrobielle Wirkung gegen Bakterien, insbesondere gegen *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, Hefen und Pilze [3]. Gemäß Europäischer Kosmetik-Richtlinie (national umgesetzt in der Verordnung über kosmetische Mittel "Kosmetik-Verordnung") wurde die Einsatzkonzentration von freiem Formaldehyd aus formaldehydfreisetzenden Grundsubstanzen auf 2.000 ppm (entspr. 0,2 Gew.-%) in Kosmetikprodukten, 1.000 ppm (entspr. 0,1 Gew.-%) in Mundpflegeprodukten und 5.000 ppm (entspr. 0,5 Gew.-%) in Nagelhärtern beschränkt [9, 11, 58]; eine Einsatzkonzentration über 500 ppm (entspr. 0,05 Gew.-%) war bislang durch den Hinweis "enthält Formaldehyd" zu deklarieren.

Hauksson et al. [28] haben 2012/2103 den Formaldehydgehalt in 245 kosmetischen Produkten untersucht. 58 (23,7%) dieser Produkte enthielten mehr als 2,5 ppm Formaldehyd. Wie viele der Produkte über 500 ppm Formaldehyd enthielten und damit über der zum Untersuchungszeitpunkt gültigen Deklarationsgrenze lagen, wurde nicht berichtet. Es wurde lediglich angegeben, dass bei 26 der 58 (44,8%) Produkte Formaldehyd oder Formaldehydabspalter nicht in der Liste der Inhaltsstoffe aufgeführt waren. Dabei stellt undeklariertes Formaldehyd

nicht nur in Kosmetika ein relevantes Problem dar [26].

Der Wissenschaftliche Ausschuss „Verbrauchersicherheit“ der EU (SCCS, Scientific Committee on Consumer Safety) ist auf Grundlage eines am 7. Mai 2021 veröffentlichten wissenschaftlichen Gutachtens zu der Überzeugung gekommen, dass die bisherige Deklarationsgrenze von 500 ppm Verbraucher und Verbraucherinnen, die auf Formaldehyd sensibilisiert sind, nicht ausreichend vor der Exposition gegenüber freiem Formaldehyd aus formaldehydfreisetzenden Substanzen schützt [56]. Es erfolgte die Absenkung der Deklarationsgrenze um den Faktor 50, das heißt auf 10 ppm (entspr. 0,001 Gew.-%) [15], was nicht unkritisch zu bewerten ist [22].

Formaldehydhaltige Haushaltsreiniger, einschließlich Allzweckreiniger und Geschirrspülmittel, können weitere relevante Quellen für eine Formaldehydkontaktallergie sein [3]. Außerdem kann Formaldehyd durch Autooxidation von ethoxylierten Alkoholen in Reinigungsmitteln, Waschmitteln und Toilettenartikeln enthalten sein [3, 47].

Formaldehyd ist auch von Natur aus in bestimmten Lebensmitteln enthalten, vor allem in Kaffee (insbesondere Instantkaffee), getrocknetem Bohnenquark, Kabeljau, Kaviar, Ahornsirup, Shiitake-Pilzen sowie geräuchertem Schinken, und es kann auch bei der (unvollständigen) Verbrennung von Holz, Holzkohle, Kohle, Tabak, Kerzen, Erdgas, Benzin und Kerosin entstehen und in E-Zigaretten enthalten sein [3, 9, 60, 63].

Klinik

Eine beruflich erworbene Formaldehydkontaktallergie manifestiert sich in der Regel als Handekzem [45].

Wenn die Formaldehydsensibilisierung von einem Leave-on- beziehungsweise Rinse-off-Kosmetikum herrührt, dann sind von der Kontaktallergie gegen Formaldehyd vor allem Frauen mittleren Alters betroffen, die ein Ekzem im Gesicht und/oder an den Händen aufweisen [3, 9]. Kosmetika im Gesichtsbereich können ein manchmal nur geringgradig ausgeprägtes Gesichtsekzem verursachen, das nur ein leichtes, aber anhaltendes Erythem und/oder eine Schuppung aufweist und manchmal einem sebor-

Formaldehyd wird in der Standardreihe der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe 1%ig in Wasser epikutan getestet

rhoischen Ekzem ähnelt. In jüngerer Zeit wurde auch über eine Impetigo ähnliche und Rosazea ähnliche Dermatitis als vorherrschendes klinisches Bild einer Formaldehyd-kontaktallergie berichtet [2, 3, 39].

Unter den vielen verschiedenen Kosmetika können zum Beispiel Shampoos zu einer Ekzemausbreitung im Kopf- und Halsbereich beitragen, Deodorants zu einem axillären Ekzem, und formaldehydhaltige Nagelhärter können zu periungualen Ekzemen und sogar zu Nagelschäden mit Onycholyse führen, die manchmal eine Psoriasis imitieren können [3, 43].

Neben lokalisierten Ekzemformen wurden auch ausgedehnte nummuläre und fleckige Ekzeme und sogar eine Erythrodermie aufgrund einer Formaldehydkontaktallergie beobachtet [3, 63]. Formaldehyd kann ein aerogenes Kontaktekzem auslösen, zum Beispiel aufgrund seines Vorhandenseins in Klebstoffen, Farben und Tinten, die ihren Formaldehydgehalt verdunsten. In Ausnahmefällen kann auch ein systemisches allergisches Kontaktekzem aufgrund des Vorhandenseins von Formaldehyd in Impfstoffen auftreten [8, 9, 36, 40, 63]. Darüber hinaus wurden auch Soforttypallergien in Form von Kontakturtikaria, Asthma und sogar Anaphylaxie berichtet, zum Beispiel bei Zahnwurzelbehandlungen oder im Zusammenhang mit Hämodialysen [3, 35, 37, 38, 44, 63].

Diagnostik

Formaldehyd wird in Deutschland im IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) in der Standardreihe der DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe) 1%ig in Wasser epikutan getestet (<https://dkg.ivdk.org/testreihen.html#a001>; letzter Zugriff: 07.02.2024). Demgegenüber wird in der Europäischen Standardreihe die Testung von Formaldehyd 2% in Wasser empfohlen [62]. Die Testkonzentration von Formaldehyd war hier 2013/2014 von 1% auf 2% in Wasser erhöht worden, waren mit Letzterer doch um 50 – 80% erhöhte Nachweisraten von „Formaldehydallergien“ berichtet worden [9, 25, 48, 63] – die klinische Relevanz positiver Hautreaktionen bleibt jedoch stets kritisch zu überprüfen.

Weil Epikutantests mit Formaldehyd gelegentlich zu schwachen Reaktionen führen

können (irritative und falsch-positive Reaktionen müssen bedacht werden), kann die Bestimmung der klinischen Relevanz manchmal schwierig sein. So zählt Formaldehyd auch zu den Epikutantestsubstanzen mit einem hohen Anteil an Spätreaktionen, sodass hier Spätablesungen nach 7 – 10 Tagen empfohlen sind [41]. In diesem Zusammenhang haben einige Autoren die Durchführung eines wiederholten offenen Anwendungstests (ROAT, Repeated open application test) sowie einen Formaldehydnachweis empfohlen, die beide mit dem vom Patienten verwendeten Produkt durchzuführen sind. Formaldehyd, und damit der Nachweis einer Formaldehydexposition, kann mittels zweier kolorimetrischer Testverfahren, i)

- dem Chromotropsäure-Test (Silikagel-Methode; Nachweisgrenze 5 µg gesamt CH₂O) und
- dem Acetylaceton-Test (Impinger-Methode; Nachweisgrenze 3 µg gesamt CH₂O),
gemessen werden [16, 19, 27]; bei Kontakt mit freiem Formaldehyd kommt es jeweils zu einem Farbwechsel.

Mithilfe einer epikutanen Titrationstestung kann eine Aussage über die Hochgradigkeit der Formaldehydsensibilisierung getroffen werden. Nach Flyvholm et al. [17] kann mit Formaldehyd hierzu in Konzentrationen von 25, 50, 250, 500, 1.000, 5.000 und 10.000 ppm (entspr. 1%) in Wasser getestet werden. Jordan et al. [32] hatten zuvor über eine reaktionsauslösende Konzentrationsschwelle von 30 ppm (entspr. 0,003%) Formaldehyd bei Sensibilisierten berichtet. Bei der Abklärung der Hochgradigkeit der Formaldehydsensibilisierung sollten Formaldehydabspalter und Formaldehydharze mitgetestet werden.

Möglicherweise IgE-vermittelte Reaktionen sollten durch den Nachweis von spezifischem IgE auf Formaldehyd – kommerziell erhältlich unter dem Code 'k80' bei Thermo Fisher Diagnostics GmbH, Munzinger Straße 7, 79111 Freiburg – und eines positiven Prick-Tests mit Formaldehyd 1% in Wasser belegt werden [14, 38], wobei hier keine Standardisierung vorliegt.

Als einfach durchzuführender Test zur Vorortbestimmung der Raumluftbelastung mit Formaldehyd steht der Bio-Check Formaldehyd-Test von Dräger kommerziell zur Verfügung.

Formaldehyd kann die Ursache für eine Sensibilisierung auf Formaldehydabspalter sein

Sensibilisierungsraten

Eine kürzlich durchgeführte Studie, in der die 10-Jahres-Trends bei Kontaktallergien gegen formaldehydfreisetzende Substanzen in Dänemark untersucht wurden, zeigte, dass Kontaktallergien gegen Formaldehyd und formaldehydfreisetzende Substanzen insgesamt weiterhin häufig auftreten [16]. Dabei tragen die anhaltenden ubiquitären Expositionsmöglichkeiten zu dem konstanten Niveau der Sensibilisierungsraten für Formaldehyd in den letzten Jahren bei [45].

Die Sensibilisierungsraten für Formaldehyd (1% und 2% in Wasser) liegen in Europa mit 2,7% [5] allgemein niedriger als in den USA und Kanada mit dort 3,9% [10]. So ist freier Formaldehyd in den USA immer noch häufiger in kosmetischen Produkten enthalten als in Europa [3]. In der Auswertung der IVDK-Daten 2018 – 2021 lagen die jährlichen Sensibilisierungsraten von Formaldehyd 1% in Wasser in Deutschland bei 1,1%, 1,0%, 0,8% und 0,8% [12]; für 2022 wurde eine Sensibilisierungsrate von 0,7% berichtet (Schubert, S., Bericht aus dem IVDK, Protokoll der 68. Arbeitssitzung der DKG – Online-Herbstsymposium – am 15.11.2023). Allerdings könnte, wie vorstehend erwähnt, in erster Linie die niedrigere Testkonzentration von Formaldehyd zu den in Deutschland beobachteten niedrigeren Sensibilisierungsraten beigetragen haben [3].

Bei Patienten mit einer Formaldehyd-kontaktallergie handelt es sich häufig um Frauen (1,2- bis 1,5-mal häufiger betroffen als Männer) mit Handekzemen, die vermutlich auf Formaldehyd in Haushaltsprodukten zurückzuführen sind, häufig in Kombination mit einem Gesichtsekzem durch Kontakt mit Formaldehyd in Kosmetika [18, 59]. Auch arbeiten Frauen häufiger in Berufen mit intensiver Feuchtarbeit, zum Beispiel im Friseurgewerbe, in der Gastronomie, im Reinigungsgewerbe und im Gesundheitswesen [42] – ein primär irritatives Handekzem erhöht hier das Risiko einer aufgepfropften Formaldehydkontaktallergie.

Speziell im beruflichen Bereich wurde unlängst eine Formaldehydsensibilisierung vor allem in Lehrberufen und in der Metallindustrie beobachtet [5]. Die höchsten Sensibilisierungsraten wurden bei Lehrkräften (6,9%), Einrichtern und Einrichterrinnen von Werkzeugmaschinen (6,7%) sowie bei Dre-

hern und Dreherinnen (6,2%) und niedrigere im Gesundheitswesen in der Krankenpflege und bei Hebammen (3,6%) festgestellt. Bei den Lehrkräften an Berufsschulen könnte die Sensibilisierung durch den Umgang mit formaldehydhaltigen Flüssigseifen oder anderen Substanzen (z. B. Metallbearbeitungsflüssigkeiten) am Arbeitsplatz erworben worden sein [5]. Hohe Formaldehydsensibilisierungsraten bei Metallarbeitern und Metallarbeiterinnen sind aufgrund des regelmäßigen Kontakts mit Schneidflüssigkeiten, die üblicherweise mit einer Vielzahl verschiedener Formaldehydabspalter konserviert werden, plausibel [53, 54, 55, 63].

Formaldehyd und Formaldehydabspalter

Formaldehyd kann die Ursache für eine Sensibilisierung auf Formaldehydabspalter sein [37]. Etwa 50% der Patienten, die auf Formaldehyd sensibilisiert sind, reagieren gleichzeitig auf einen oder mehrere Formaldehydabspalter, vor allem auf starke Abspalter wie 1-(cis-3-Chlorallyl)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantanchlorid (Quaternium 15), Diazolidinylharnstoff (Germall II) und DMDM Hydantoin [9, 25, 63]. Auch die schwächeren Formaldehydabspalter wie Imidazolidinylharnstoff (Germall 115) und speziell 2-Brom-2-nitropropan-1,3-diol (Bronopol) scheinen selbst bei schwach auf Formaldehyd sensibilisierten Patienten Reaktionen auslösen zu können und damit keine sicheren Alternativen zu sein [31, 63]. Das spricht dafür, bei Patienten mit einer Formaldehydallergie vorsichtshalber gleich alle formaldehydfreisetzenden Substanzen zu vermeiden. Allerdings ist weder Formaldehyd 1% in Wasser noch Formaldehyd 2% in Wasser eine geeignete Screening-Testpräparation zum sicheren Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Formaldehydabspalter [16, 49, 61].

Umgekehrt reagieren Patienten, die auf die vorgenannten Formaldehydabspalter sensibilisiert sind, in Abhängigkeit von deren formaldehydabspaltender Wirkung (d. h. der Menge der Formaldehydfreisetzung) in 5 – 80% der Fälle auf Formaldehyd [25, 50, 63]. Diese Kopplungsallergien zwischen Formaldehydabspaltern und Formaldehyd

Tab. 1. Zusammenstellung (alphabetisch geordnet) von in der Literatur angegebenen Anwendungsbereichen und Produkten, die freien Formaldehyd enthalten können; in Anlehnung an de Groot [8, 9]. Zum Teil handelt es sich hier um Expositionsquellen aus Einzelfallberichten – nicht sicher ist, welche Einsatzgebiete hiervon in Deutschland 2023 noch aktuell sind.

- Asphaltsschindeln
- Baumaterialien
- Begasungsmittel
- Bekleidung und Textilien, knitterfrei
- Beschichtungen
- Bindemittel (Polymere)
- Celluloseester
- Chemikalien, landwirtschaftliche (z. B. Saatgutdesinfektionsmittel)
- Desinfektionsmittel
- Desodorierungsmittel
- Einbalsamierungsflüssigkeiten
- Färbemittel
- Farben
- Farbfarben
- Fixiermittel für Gewebe
- Flammhemmende Mittel
- Fotolösungen
- Fotopapier
- Füllstoffe (Spachtelmasse, Kitt, etc.)
- Fußbodenbeläge
- Gefrierschutzmittel
- Gerbstoffe
- Gipsverbände, orthopädische
- Gusserzeugnisse
- Härter
- Impfstoffe
- Imprägniermittel
- Kautschuk, Latex
- Klebstoffe (Leime, Pasten, Zemente)
- Korrosionsschutzmittel
- Kosmetika
- Laborchemikalien
- Lacke
- Leder
- Metallbearbeitungsflüssigkeiten
- Oberflächenaktive Stoffe
- Papier- und Zellstoffindustrie
- Poliermittel und Oberflächenbehandlungen
- Reinigungsmittel
- Schimmelschutzmittel (Obst, Gemüse)
- Schuhwerk (Harze und Kunststoffe)
- Schutzhandschuhe, wiederverwendbare
- Spanplatten
- Sperrholz
- Stärke (Spray und Pulver)
- Tinten für Drucker
- Toilettenpapier, befeuchtet
- Toner für Fotokopierer
- Warzenmittel
- Weichspüler
- Zahnärztliche Präparate

werfen stets die Frage auf, ob eine Kontaktallergie auf erstere Substanzen selbst, gegen den von ihnen abgespaltenen Formaldehyd oder gegen beide Substanzen vorliegt [20, 23, 24, 29]. Die Menge der Formaldehydfreisetzung hängt dabei jeweils von der

Substanz, dem pH-Wert, der Temperatur, der Lagerungsdauer und den Mitbestandteilen der Lösung ab.

Auswirkung einer Allergie auf Formaldehyd: „mittelgradig“, in zu begründenden Einzelfällen „schwerwiegend“

Die Auswirkung einer Allergie bei beruflich erworbener Formaldehydsensibilisierung ist mehrheitlich mit „mittelgradig“ einzuschätzen. So ist Formaldehyd auch nach 2009 [13] weiterhin in der Gruppe der Desinfektions- und Konservierungsmittel durch die fortbestehende Exposition vor allem in Berufen der Körperpflege, des Gesundheitswesens und der Metallverarbeitung einerseits und dem nicht nur dort häufigen Einsatz von Formaldehydabspaltern andererseits als eine wichtige allergieauslösende Substanz zu betrachten [3, 9]. Das Risiko der Manifestation eines allergischen Kontaktekzems ist bei einer beruflich erworbenen Formaldehydsensibilisierung dabei mehr als verdoppelt [45].

Als möglicherweise verschlossen können Arbeitsplätze im Bereich der Körperpflege, des Gesundheitswesens, der Hauswirtschaft, der Reinigung, der Maler- und Lackierer und verwandten Berufe sowie der metallverarbeitenden Industrie angesehen werden [51, 52]. Stets sollte zuvor geprüft worden sein, ob nicht eine Substitution am jeweiligen Arbeitsplatz möglich und erfolgreich ist.

Aufgrund des nach wie vor weit verbreiteten Vorkommens von Formaldehyd in Alltagsprodukten (Kosmetika, Toilettenartikel, Haushaltsprodukte, u. a.; Beispiele zahlreicher Verwendungen (Tab. 1) aufgelistet in Anlehnung an de Groot [8, 9]), seiner vielen Synonyme (z. B. Formalin, Methanal), seines versteckten Vorkommens (z. B. in Cremes und Seifen [16], in Vliesstoff von Desinfektionstüchern [21]) und der mit „formaldehydfrei“ falschen Kennzeichnung auch und gerade bei Kosmetika, stellt die sichere Vermeidung formaldehydhaltiger Produkte für Sensibilisierte eine Herausforderung dar [3, 9]. Einige Quellen sind sogar „okkult“, das heißt selbst den Herstellern unbekannt, wie beispielsweise Formaldehyd, der zur Konser-

Exposition gegenüber Formaldehyd vor allem in Berufen der Körperpflege, des Gesundheitswesens und der Metallverarbeitung

vierung von Rohstoffen für die Herstellung des Endprodukts verwendet wird, Formaldehyd, der zur Sterilisierung von Behältern für die Lagerung von Rohstoffen oder Produkten verwendet wird, oder Formaldehyd, der von Verpackungsmaterialien freigesetzt wird (z. B. Formaldehydharze, mit denen kosmetische und pharmazeutische Tuben beschichtet sind) [9]. So leiden viele Betroffene unter oftmals schwer zu therapierenden chronischen allergischen Kontaktekzemen mit andauernden Exazerbationen und aufgrund dessen schlechter Prognose [4, 7, 16].

Allgemein gibt es die Überlegung, dass bei einer Sensibilisierung auf Formaldehyd sowohl dieser als auch zumindest starke Formaldehydabspalter wie Quaternium 15, Diazolidinylharnstoff und DMDM Hydantoin vermieden werden sollten [3]. Häufig wird jedoch vorsichtshalber die Vermeidung gleich aller Formaldehydabspalter empfohlen. Hinsichtlich der Einschätzung der Auswirkung einer Allergie auf Formaldehydabspalter ohne nachgewiesene Formaldehydallergie wird auf die vorliegende Begründung „Formaldehydabspalter“ verwiesen [23].

Die Auswirkung einer Allergie bei beruflich erworbener Formaldehydsensibilisierung kann im begründeten Einzelfall mit „schwerwiegend“ eingeschätzt werden. Die Einschätzung als „schwerwiegend“ kann zum Beispiel bei einer hochgradigen Sensibilisierung, das heißt bei Reaktion schon auf geringe Mengen von Formaldehyd (bspw. niedrige reaktionsauslösende Konzentrationsschwelle in der epikutanen Titrations- testung) und auf Formaldehydabspalter beziehungsweise Formaldehydharze, begründet sein, da dann davon auszugehen ist, dass für den Betroffenen weitaus mehr Arbeitsplätze des allgemeinen Arbeitsmarktes entfallen als bei einer schwach ausgeprägten, isolierten Formaldehydsensibilisierung. Auch lassen das Vorliegen eines klinischen Befundes bei geringer Exposition oder aerogenem Kontakt nicht nur am Arbeitsplatz, sondern auch im privaten Umfeld auf eine hochgradige Formaldehydsensibilisierung schließen.

Im Ausnahmefall wird auch eine systemische Soforttypreaktion auf Formaldehyd mit generalisierter Urtikaria und/oder Angioödem, allergischem Asthma beziehungs-

weise Anaphylaxie [35, 38, 44] „schwerwiegend“ bei der Auswirkung einer Allergie begründen können. Der Anhalt für den IgE-vermittelten Mechanismus muss dabei mithilfe obig beschriebener Soforttypdiagnostik erbracht worden sein [14, 38].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass sie im Bezug auf das Thema dieser Arbeit keinen Interessenkonflikt haben.

Literatur

- [1] Aalto-Korte K, Pesonen M. Patterns of positive patch test reactions to formaldehyde and formaldehyde releasers at the Finnish Institute of Occupational Health from 2007 to 2020. *Contact Dermatitis*. 2021; 85: 429-434. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Aerts O, Dendooven E, Foubert K, Stappers S, Ulicki M, Lambert J. Surgical mask dermatitis caused by formaldehyde (releasers) during the COVID-19 pandemic. *Contact Dermatitis*. 2020; 83: 172-173. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Aerts O, Goossens A. Contact allergy to preservatives. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ (Hrsg.): *Contact Dermatitis*. 6th ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2021, p 835-876.
- [4] Agner T, Flyvholm MA, Menné T. Formaldehyde allergy: A follow-up study. *Am J Contact Dermat*. 1999; 10: 12-17. [PubMed](#)
- [5] Bauer A, Pesonen M, Brans R, Caroppo F, Dickel H, Dugonik A, Larese Filon F, Geier J, Gimenez-Arnau AM, Napolitano M, Patrino C, Rustemeyer T, Simon D, Schuttelaar MLA, Spiewak R, Stingeni L, Vak M, Weisshaar E, Wilkinson M, Valiukeviciene S, et al. Occupational contact allergy: The European perspective-Analysis of patch test data from ESSCA between 2011 and 2020. *Contact Dermatitis*. 2023; 88: 263-274. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Cockayne SE, McDonagh AJ, Gawkrödger DJ. Occupational allergic contact dermatitis from formaldehyde resin in clothing. *Contact Dermatitis*. 2001; 44: 109-110. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis*. 1991; 25: 276-282. [CrossRef PubMed](#)
- [8] de Groot AC. Monographs in Contact Allergy. Vol. I: Non-fragrance allergens in cosmetics (part 1 and part 2). 1st ed. Boca Raton, FL, USA: CRC Press Taylor & Francis group; 2018, p. 1472.
- [9] de Groot AC, Flyvholm MA. Formaldehyde and formaldehyde-releasers. In: John SM, Johansen JD, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach HJ: *Kanerva's Occupational Dermatology*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2020, p 521-542.
- [10] DeKoven JG, DeKoven BM, Warsaw EM, Mathias CGT, Taylor JS, Sasseville D, Belsito DV, Fowler JF

- Jr, Pratt MD, Zug KA, Maibach HI, DeLeo VA, Silverberg JI, Atwater AR, Reeder MJ, Holness DL.* Occupational contact dermatitis: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group Data, 2001 to 2016. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86: 782-790. [CrossRef PubMed](#)
- [11] *Deza G, Giménez-Arnau AM.* Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17: 263-268. [CrossRef PubMed](#)
- [12] *Dickel H.* Management of contact dermatitis. *Allergo J Int.* 2023; 32: 57-76. [CrossRef](#)
- [13] *Dickel H, Künzberger B, Becker D, Geier J, John SM, Lessmann H, Mahler V, Zagrodnik F, Skudlik C, Wagner E, Weisshaar E, Diepgen TL.* Begründung für die Beurteilung der Auswirkung einer Allergie gegenüber Formaldehyd im Rahmen der MdE-Bewertung. *Dermatol Beruf Umw.* 2009; 57: 81-85. [CrossRef](#)
- [14] *Ebner H, Kraft D.* Formaldehyde-induced anaphylaxis after dental treatment? *Contact Dermatitis.* 1991; 24: 307-309. [CrossRef PubMed](#)
- [15] *Europäische Kommission.* Verordnung (EU) 2022/1181 der Kommission vom 8. Juli 2022 zur Änderung der Einleitung des Anhangs V der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über kosmetische Mittel. *Amtsblatt der Europäischen Union L 184/3-L 184/4* (2022).
- [16] *Fasth IM, Ulrich NH, Johansen JD.* Ten-year trends in contact allergy to formaldehyde and formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis.* 2018; 79: 263-269. [CrossRef PubMed](#)
- [17] *Flyvholm MA, Hall BM, Agner T, Tiedemann E, Greenhill P, Vanderveken W, Freeberg FE, Menné T.* Threshold for occluded formaldehyde patch test in formaldehyde-sensitive patients. Relationship to repeated open application test with a product containing formaldehyde releaser. *Contact Dermatitis.* 1997; 36: 26-33. [CrossRef PubMed](#)
- [18] *Flyvholm MA, Menné T.* Allergic contact dermatitis from formaldehyde. A case study focussing on sources of formaldehyde exposure. *Contact Dermatitis.* 1992; 27: 27-36. [CrossRef PubMed](#)
- [19] *Flyvholm MA, Tiedemann E, Menné T.* Comparison of 2 tests for clinical assessment of formaldehyde exposure. *Contact Dermatitis.* 1996; 34: 35-38. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *Fransway AF, Schmitz NA.* The problem of preservation in the 1990s: II. Formaldehyde and formaldehyde-releasing biocides: incidences of cross-reactivity and the significance of the positive response to formaldehyde. *Am J Contact Dermat.* 1991; 2: 78-88. [CrossRef](#)
- [21] *Friis UF, Dahlin J, Bruze M, Menné T, Johansen JD.* Hidden exposure to formaldehyde in a swab caused allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2014; 70: 258-260. [CrossRef PubMed](#)
- [22] *Geier J.* Comment on the SCCS Opinion SCCS/1632/21 of 7 May 2021. https://ivdk.org/mitteilungen/comment_on_sccs_opinion_1632_21.pdf. Letzter Zugriff: 07.02.2024.
- [23] *Geier J, Lessmann H, Becker D, et al.* Formaldehydabspalter. *Dermatol Beruf Umw.* 2008; 56: 34-36.
- [24] *Geier J, Lessmann H, Schnuch A, et al.* Kontaktallergien durch formaldehydabspaltende Biozide. Eine Analyse der Daten des IVDK aus den Jahren 1992 bis 1995. *Allergologie.* 1997; 20: 215-224.
- [25] *Giménez-Arnau AM, Deza G, Bauer A, Johnston GA, Mahler V, Schuttelaar ML, Sanchez-Perez J, Silvestre JF, Wilkinson M, Uter W.* Contact allergy to preservatives: ESSCA results with the baseline series, 2009-2012. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 664-671. [CrossRef PubMed](#)
- [26] *Goossens A, Aerts O.* Contact allergy to and allergic contact dermatitis from formaldehyde and formaldehyde releasers: A clinical review and update. *Contact Dermatitis.* 2022; 87: 20-27. [CrossRef PubMed](#)
- [27] *Hauksson I, Pontén A, Gruvberger B, Isaksson M, Engfeldt M, Bruze M.* Skincare products containing low concentrations of formaldehyde detected by the chromotropic acid method cannot be safely used in formaldehyde-allergic patients. *Br J Dermatol.* 2016; 174: 371-379. [CrossRef PubMed](#)
- [28] *Hauksson I, Pontén A, Isaksson M, Hamada H, Engfeldt M, Bruze M.* Formaldehyde in cosmetics in patch tested dermatitis patients with and without contact allergy to formaldehyde. *Contact Dermatitis.* 2016; 74: 145-151. [CrossRef PubMed](#)
- [29] *Herbert C, Rietschel RL.* Formaldehyde and formaldehyde releasers: how much avoidance of cross-reacting agents is required? *Contact Dermatitis.* 2004; 50: 371-373. [CrossRef PubMed](#)
- [30] *Higgins CL, Palmer AM, Cahill JL, Nixon RL.* Occupational skin disease among Australian health-care workers: a retrospective analysis from an occupational dermatology clinic, 1993 – 2014. *Contact Dermatitis.* 2016; 75: 213-222. [CrossRef PubMed](#)
- [31] *Isaksson M, Gruvberger B, Goon AT, Bruze M.* Can an imidazolidinyl urea-preserved corticosteroid cream be safely used in individuals hypersensitive to formaldehyde? *Contact Dermatitis.* 2006; 54: 29-34. [CrossRef PubMed](#)
- [32] *Jordan WP Jr, Sherman WT, King SE.* Threshold responses in formaldehyde-sensitive subjects. *J Am Acad Dermatol.* 1979; 1: 44-48. [CrossRef PubMed](#)
- [33] *Kadivar S, Belsito DV.* Occupational dermatitis in health care workers evaluated for suspected allergic contact dermatitis. *Dermatitis.* 2015; 26: 177-183. [CrossRef PubMed](#)
- [34] *Korhonen K, Liukkonen T, Ahrens W, Astrakianakis G, Boffetta P, Burdorf A, Heederik D, Kauppinen T, Kogevinas M, Osvoll P, Rix BA, Saalo A, Sunyer J, Szadkowska-Stanczyk I, Teschke K, Westberg H, Widerkiewicz K.* Occupational exposure to chemical agents in the paper industry. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004; 77: 451-460. [CrossRef PubMed](#)
- [35] *Kunisada M, Adachi A, Asano H, Horikawa T.* Anaphylaxis due to formaldehyde released from root-canal disinfectant. *Contact Dermatitis.* 2002; 47: 215-218. [CrossRef PubMed](#)
- [36] *Kuritzky LA, Pratt M.* Systemic allergic contact dermatitis after formaldehyde-containing influenza vaccination. *J Cutan Med Surg.* 2015; 19: 504-506. [CrossRef PubMed](#)
- [37] *Lepoittevin J-P, Le Coz C.* Dictionary of contact allergens: chemical structures, sources, and references. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ: *Contact Dermatitis.* 6th ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2021, p 1305-1477.
- [38] *Lim SW, Smith W, Gillis D, Kette F.* IgE-mediated allergy to formaldehyde from topical application.

- Contact Dermatitis. 2006; 54: 230 [CrossRef PubMed](#)
- [39] *Linauskiene K, Isaksson M.* Allergic contact dermatitis from formaldehyde mimicking impetigo and initiating rosacea. *Contact Dermatitis.* 2018; 78: 359-361. [CrossRef PubMed](#)
- [40] *Mahler V, Junker A-C.* Anaphylaxis to additives in vaccines. *Allergo J Int.* 2022; 31: 123-136. [Cross-Ref PubMed](#)
- [41] *Mahler V, Nast A, Bauer A, Becker D, Brasch J, Breuer K, Dickel H, Drexler H, Elsner P, Geier J, John SM, Kreft B, Köllner A, Merk H, Ott H, Pleschka S, Portisch M, Spornraft-Ragaller P, Weisshaar E, Werfel T, et al.* S3 guidelines: Epicutaneous patch testing with contact allergens and drugs – Short version, Part 1. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17: 1076-1093. [CrossRef PubMed](#)
- [42] *Meding B.* Differences between the sexes with regard to work-related skin disease. *Contact Dermatitis.* 2000; 43: 65-71. [CrossRef PubMed](#)
- [43] *Mestach L, Goossens A.* Allergic contact dermatitis and nail damage mimicking psoriasis caused by nail hardeners. *Contact Dermatitis.* 2016; 74: 112-114. [CrossRef PubMed](#)
- [44] *Orlandini A, Viotti G, Magno L.* Anaphylactoid reaction induced by patch testing with formaldehyde in an asthmatic. *Contact Dermatitis.* 1988; 19: 383-384. [CrossRef PubMed](#)
- [45] *Pesonen M, Jolanki R, Laresse Filon F, Wilkinson M, Kręcis B, Kieć-Świerczyńska M, Bauer A, Mahler V, John SM, Schnuch A, Uter W; ESSCA network.* Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe – analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002 – 2010. *Contact Dermatitis.* 2015; 72: 154-163. [CrossRef PubMed](#)
- [46] *Pontén A.* Formaldehyde in reusable protective gloves. *Contact Dermatitis.* 2006; 54: 268-271. [CrossRef PubMed](#)
- [47] *Pontén A, Bruze M.* Formaldehyde. *Dermatitis.* 2015; 26: 3-6. [CrossRef PubMed](#)
- [48] *Pontén A, Goossens A, Bruze M.* Recommendation to include formaldehyde 2.0% aqua in the European baseline patch test series. *Contact Dermatitis.* 2013; 69: 372-374. [CrossRef PubMed](#)
- [49] *Sanz-Sánchez T, García PM, Silvestre Salvador JF, Mendoza FH, Guijarro SC, Pérez RG, Pastor-Nieto MA, Gatica Ortega ME, Ninet VZ, Redondo VF, Garcés MH, Borrego L, Serna MR, Sánchez-Pedreño Guillén P, González IR, Carrillo JMC, Pérez JS, Arnau AMG.* Contact allergy to formaldehyde releasers. Prospective multicenter study. *Contact Dermatitis.* 2020; 82: 173-175. [CrossRef PubMed](#)
- [50] *Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W.* Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996 – 2009. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 1316-1325. [CrossRef PubMed](#)
- [51] *Schubert S, Bauer A, Hillen U, Werfel T, Geier J, Brans R; IVDK.* Occupational contact dermatitis in painters and varnishers: Data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 2000 to 2019. *Contact Dermatitis.* 2021; 85: 494-502. [CrossRef PubMed](#)
- [52] *Schubert S, Brans R, Reich A, Buhl T, Skudlik C, Schröder-Kraft C, Gina M, Weisshaar E, Mahler V, Dickel H, Schön MP, John SM, Geier J; IVDK.* Contact sensitization in metalworkers: Data from the information network of departments of dermatology (IVDK), 2010 – 2018. *Contact Dermatitis.* 2020; 83: 487-496. [CrossRef PubMed](#)
- [53] *Schubert S, Brans R, Reich A, Hansen A, Buhl T, Skudlik C, Mempel M, Schön MP, John SM, Geier J.* Assessment of occupational exposure and spectrum of contact sensitization in metalworkers with occupational dermatitis: results of a cohort study within the OCCUDERM project. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 1536-1544. [Cross-Ref PubMed](#)
- [54] *Schubert S, Geier J.* Kontaktallergien bei Metallarbeitern mit und ohne Kühlschmierstoffexposition. *Allergologie.* 2021; 44: 848-855. [CrossRef](#)
- [55] *Schubert S, Geier J, Skudlik C, Reich A, Hansen A, Buhl T, Mempel M, Schön MP, John SM, Brans R.* Relevance of contact sensitizations in occupational dermatitis patients with special focus on patch testing of workplace materials. *Contact Dermatitis.* 2020; 83: 475-486. [CrossRef PubMed](#)
- [56] *Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS).* Scientific advice on the threshold for the warning 'contains formaldehyde' in Annex V, preamble point 2 for formaldehyde-releasing substances. (SCCS/1632/21, final version of 7 May 2021). https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_254.pdf. Letzter Zugriff: 07.02.2024.
- [57] *Song W, Wang Y, Huang L, Cheng H, Wu J, Pan Y.* Reactive paper spray mass spectrometry for rapid analysis of formaldehyde in facial masks. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2019; 33: 1091-1096. [CrossRef PubMed](#)
- [58] *Thyssen JP, Johansen JD, Menné T.* Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatitis.* 2007; 56: 185-195. [CrossRef PubMed](#)
- [59] *Trattner A, Johansen JD, Menné T.* Formaldehyde concentration in diagnostic patch testing: comparison of 1% with 2%. *Contact Dermatitis.* 1998; 38: 9-13. [CrossRef PubMed](#)
- [60] *Umweltbundesamt (UBA).* Formaldehyd. In: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/umwelteinfluesse-auf-den-menschen/chemische-stoffe/formaldehyd> (letzter Zugriff: 07.02.2024).
- [61] *Whitehouse H, Uter W, Geier J, Ballmer-Weber B, Bauer A, Cooper S, Czarnecka-Operacz M, Dagmar S, Dickel H, Fortina AB, Gallo R, Giménez-Arnau AM, Johnston GA, Filon FL, Mahler V, Pesonen M, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Valiukevičienė S, Weisshaar E, et al.* Formaldehyde 2% is not a useful means of detecting allergy to formaldehyde releasers – results of the ESSCA network, 2015 – 2018. *Contact Dermatitis.* 2021; 84: 95-102. [CrossRef PubMed](#)
- [62] *Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Dickel H, Gallo R, Garcia-Abujeta JL, Giménez-Arnau AM, Hamman C, Hervella M, Isaksson M, Johansen JD, Mahler V, Niklasson B, Pigatto P, Pongyai G, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Spiewak R, Stingeni L, et al.* The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis.* 2023; 88: 87-92. [CrossRef PubMed](#)
- [63] *Yim E, Baquerizo Nole KL, Tosti A.* Contact dermatitis caused by preservatives. *Dermatitis.* 2014; 25: 215-231. [CrossRef PubMed](#)

Nachrichten aus der Unfallversicherung Arbeitsbedingte Erkrankungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII (Wie-BKen)*

©2024 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 1438-776X

W. Römer¹ und S. Brandenburg²

¹Hochschule der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (HGU),

²Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm),
Osnabrück und Hamburg

Schlüsselwörter

arbeitsbedingte
Erkrankungen –
Berufskrankheiten –
Rückwirkung

Key words

work-related illness –
occupational disease –
legal retroactivity

*Der Beitrag ist eine aktualisierte Fassung des in Heft 1/2023 der Zeitschrift SGB des Erich-Schmidt Verlags Berlin (ESV) erstveröffentlichten Aufsatzes. Wir danken dem ESV für die freundliche Erlaubnis des Zweitabdrucks.

Änderungen im Recht der Berufskrankheiten (BK) zum 1. Januar 2021

Mit Wirkung zum 1. Januar 2021 traten durch das 7. SGB IV Änderungsgesetz [1] weitreichende Änderungen im Recht der Berufskrankheiten in Kraft. Die Bundesregierung hat dabei viele Vorschläge umgesetzt, die von der Selbstverwaltung der gesetzlichen Unfallversicherung in einem „Weißbuch zur Weiterentwicklung des Berufskrankheitenrechts“ [2] angeregt wurden.

Nach den gesetzlichen Neuregelungen stellt sich die Situation für sogenannte „Wie-Berufskrankheiten“ nach § 9 Abs. 2 SGB VII wie folgt dar:

- Der für die Beratung des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) zuständige Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ (ÄSVB) wurde institutionalisiert und wird künftig in seiner Arbeit durch die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) wissenschaftlich und organisatorisch unterstützt.
- Die jeweiligen Beratungsthemen (§ 9 Abs. 3 BKV n. F., s. BMAS-Website) sowie die personelle Zusammensetzung des

ÄSVB werden im Internet veröffentlicht; die Beratungsthemen gliedern sich in Vorprüfungen und Beratungen [3].

- Der ÄSVB gibt als wissenschaftlich begründetes Ergebnis seiner Beratungen Empfehlungen für neue oder Stellungnahmen zu bestehenden Berufskrankheiten entsprechend dem aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand ab (§ 9 Abs. 4 BKV n. F.); diese werden vom BMAS im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBL.) bekannt gemacht und auf den Internetseiten der BAuA veröffentlicht [4]; gibt der Sachverständigenbeirat keine Empfehlung oder Stellungnahme zu einem aufgenommenen Beratungsthema ab, wird ein Abschlussvermerk erstellt und ebenfalls auf der Internetseite der BAuA veröffentlicht (§ 9 Abs. 5 BKV n. F.) [5].
- Nach einem positiven Abschluss von Beratungen im ÄSVB kann die entsprechende Erkrankung nach § 9 Abs. 2 SGB VII „wie eine Berufskrankheit“ anerkannt werden, dies jedoch frühestens ab dem Tag der Beschlussfassung des ÄSVB (§ 9 Abs. 2a SGB VII).
- Die sozialpolitische Prüfung, ob die in einer veröffentlichten wissenschaftlichen Stellungnahme des ÄSVB formulierten

Römer W, Brandenburg S.
Arbeitsbedingte Erkrankungen
nach § 9 Abs. 2 SGB VII
(Wie-BKen).
Dermatologie in Beruf und
Umwelt. 2024; 72: 10-15.
DOI 10.5414/DBX00459

citation

Manuskripteingang: 28.09.2023; akzeptiert in überarbeiteter Form: 10.10.2023

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Wolfgang Römer, Hochschule der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (HGU), Seilerweg 54, 36251 Bad Hersfeld,
wolfgang.roemer.ext@dguv.de



Die gesetzlichen Neuregelungen schaffen deutlich mehr Transparenz zum Entstehungsprozess von Berufskrankheiten

neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse auch zu einer entsprechenden Ergänzung der jeweils aktuellen Berufskrankheitenliste führen, trifft die Bundesregierung in einem weiteren Schritt. Die Erweiterung der Berufskrankheitenliste erfolgt mittels entsprechender Änderungsverordnung zur Berufskrankheitenverordnung in der Regel mit einem gewissen zeitlichen Verzug [6].

Die gesetzlichen Neuregelungen schaffen deutlich mehr Transparenz zum Entstehungsprozess von Berufskrankheiten. Sie machen zudem deutlich, dass Entscheidungen der Bundesregierung über Änderungen der BK-Liste regelmäßig eine Empfehlung des beim federführenden BMAS angesiedelten ÄSVB vorausgeht. Durch die eingeführte Differenzierung des Beratungsganges beim ÄSVB (Vorprüfung, Beratung) wird sichtbar, ob und in welchem Maße sich die (neuen) wissenschaftlichen Erkenntnisse verdichten. Das erlaubt eine bessere Einschätzung der Erfolgsaussichten einer (ärztlichen) BK-Meldung als bisher und damit auch Aussagen zum „richtigen“ Meldezeitpunkt für Ärztinnen und Ärzte.

Ärztliche Meldepflichten bei Berufskrankheiten

Berufskrankheiten nach § 9 Abs. 1 SGB VII (Listen-Berufskrankheit)

Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich verpflichtet, den Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit an den Unfallversicherungsträger zu melden (§ 202 SGB VII). Die ärztliche BK-Anzeige ist auf dem amtlichen Formular F6000 zu erstatten in den Fällen, in denen der begründete Verdacht besteht, dass eine Berufskrankheit im Sinne der sogenannten „BK-Liste“ (Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung [BKV]) vorliegt. Die gesetzlich verankerte Meldepflicht schränkt somit die ansonsten datenschutzrechtlich zu beachtende ärztliche Schweigepflicht ein und legitimiert Ärztinnen und Ärzte zur Weitergabe von Sozialdaten nach § 67 a Abs. 2 Ziffer 2a SGB X.

Ein Verdacht ist begründet, wenn die Krankheitserscheinungen mit den zu erfra-

genden persönlichen Arbeitsbedingungen in einem Ursachenzusammenhang stehen können. Voraussetzung ist, dass Stoffe arbeitsbedingt verwendet wurden bzw. versicherte Einwirkungen vorlagen, die mit der Erkrankung in eine Wechselbeziehung gebracht werden können, zum Beispiel Gonarthrose bei langjähriger Tätigkeit im Fliesenlegewerk, Plattenepithelkarzinom durch langjähriges Arbeiten im Freien im Maurerhandwerk, Rhinopathie im Backhandwerk, Schwerhörigkeit im Schlosserhandwerk, Atemwegserkrankungen nach früherem Umgang mit Asbest [7]. Unterstützung zur Begründung eines ärztlichen Verdachts auf eine Berufskrankheit können Ärztinnen und Ärzte durch das Webtool „BK-Informationen“ der DGUV [8] (www.dguv.de/bk-info) erhalten.

Gemeldet werden muss auch dann, wenn die versicherte Person widerspricht [9]. Es kann nur davon abgesehen werden, wenn für die Ärztin/für den Arzt Gewissheit besteht, dass die Erkrankung dem UV-Träger bereits bekannt ist. Die Anzeige ist unverzüglich zu erstatten, das heißt ohne schuldhaftes Zögern. Die Meldung wird vom UV-Träger gesondert vergütet (UV-GOÄ-Nr. 141).

Versicherte sind über den Inhalt zu informieren – über den UV-Träger, dem die BK-Anzeige übersandt wird. Der zuständige UV-Träger richtet sich nach der letzten gefährdenden Tätigkeit der Versicherten und ist:

- bei Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft eine Berufsgenossenschaft (nach Branchen gegliedert),
- bei Unternehmen der öffentlichen Hand eine der regional gegliederten Unfallkassen und
- bei Tätigkeiten in der Landwirtschaft und im Gartenbau die Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG).

Die Meldung kann auch an die für den staatlichen Arbeitsschutz zuständigen Stellen erfolgen.

Für Beamte oder Soldaten sowie andere in der gesetzlichen Unfallversicherung versicherungsfreie Personen gelten besondere Regelungen und der BK-Verdacht ist in der Regel von der erkrankten Person an den Dienstherrn zu melden. Näheres ist in den jeweiligen Beamtenversorgungsgesetzen der Länder/des Bundes geregelt.

Die gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von Berufskrankheiten ist auf die Erkrankungen der BK-Liste (Anlage 1, BKV) beschränkt und erstreckt sich nicht auf die Erkrankungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII

Erkrankungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII („wie eine Berufskrankheit“)

Die gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von Berufskrankheiten ist auf die Erkrankungen der BK-Liste (Anlage 1, BKV) beschränkt und erstreckt sich nicht auf die Erkrankungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII. Damit verfügen Ärztinnen und Ärzte bei Meldungen von Erkrankungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII über keine gesetzliche Legitimation zur Weitergabe persönlicher Daten ihrer Patientinnen und Patienten an die Unfallversicherungsträger und benötigen hierfür deren Einverständnis, das möglichst schriftlich dokumentiert sein sollte [10, 11]. Dies gilt demnach, auch bei vorliegender wissenschaftlicher Begründung, so lange, bis eine entsprechende Änderung der Berufskrankheitenverordnung mit Aufnahme einer Berufskrankheit in die BK-Liste wirksam geworden ist.

Tag des Versicherungsfalls im Entstehungsprozess einer Berufskrankheit

Berufskrankheiten nach § 9 Abs. 1 SGB VII (Listen-Berufskrankheit)

Nach dem neuen § 9 Abs. 2a Nr. 1 SGB VII sind Krankheiten, die bei Versicherten vor der Bezeichnung als Berufskrankheiten bereits entstanden waren, rückwirkend frühestens zu dem Zeitpunkt anzuerkennen, in dem ihre Bezeichnung in der Liste der Berufskrankheit in Kraft getreten ist. Dies bedeutet, dass nach Einführung eines neuen BK-Tatbestandes Leistungen – wie zum Beispiel Renten – erst ab dem Inkrafttreten des neuen BK-Tatbestandes erbracht werden können, wenn die übrigen Anerkennungsvoraussetzungen des neuen BK-Tatbestandes erfüllt sind.

Im Unterschied zum bisherigen Recht ist die Anerkennung als Berufskrankheit damit frühestens möglich zu dem Zeitpunkt, zu dem die jeweilige Erweiterung der BK-Liste in Kraft getreten ist. Eine rückwirkende Gewährung von Leistungen für davor liegende Zeiträume, sofern die Krankheit schon vor-

her eingetreten war, ist generell nicht mehr vorgesehen [12]. Die für bisherige Berufskrankheiten getroffenen Stichtagsregelungen in § 6 BKV gelten weiter (§ 218b SGB VII), für ab 1. Januar 2021 aufgenommene Berufskrankheiten gilt die neue Regelung.

Erkrankungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII („wie eine Berufskrankheit“)

Für die Anerkennung einer Erkrankung nach § 9 Abs. 2 (Wie-Berufskrankheiten) gilt Vergleichbares. Diese Erkrankungen sind nach § 9 Abs. 2a Nr. 2 SGB VII zu dem Zeitpunkt anzuerkennen, in dem die notwendigen neuen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse für eine Entscheidung nach § 9 Abs. 2 SGB VII vorgelegen haben. Sofern der ÄSVB eine Empfehlung zur Anerkennung einer neuen Berufskrankheit beschlossen hat, ist der Zeitpunkt des Beschlusses maßgebend.

Mit dieser gesetzlichen Neuregelung wurde gleichzeitig das in der Vergangenheit offene Verhältnis der Anwendung eines neuen BK-Tatbestands mit spezifischer Rückwirkungsregelung auf der einen Seite und einer gleichzeitigen Anwendbarkeit des § 9 Abs. 2 SGB VII wegen frühzeitiger Meldung geklärt. Erforderlich für eine Entscheidung nach § 9 Abs. 2 SGB VII ist dabei weiterhin, dass der neue BK-Tatbestand noch nicht in Kraft getreten ist [13, 14].

Nach der Rechtsprechung des BSG [15] zu den bisherigen Rückwirkungsregelungen in § 6 BKV entsteht jedoch eine Anwartschaft auf eine Prüfung nach § 9 Abs. 2 SGB VII, wenn das Verfahren für eine Anerkennung nach § 9 Abs. 2 SGB VII bereits vor dem Inkrafttreten des neuen BK-Tatbestandes eröffnet wurde. Mit dieser Anwartschaft soll verhindert werden, dass versicherte Personen einen Nachteil erleiden, deren Dauer des Verfahrens sich über den Zeitpunkt des Inkrafttretens der erweiterten Berufskrankheitenliste erstreckt. In diesen Fällen kann eine nach Inkrafttreten des neuen BK-Tatbestands aufgrund dieser Anwartschaft zusätzlich erfolgende Prüfung nach § 9 Abs. 2 SGB VII eine für die versicherte Person im Vergleich zu § 9 Abs. 1 SGB VII günstigere Entscheidung nach sich ziehen, insbesondere kann der zeitliche Unterschied

Prüfalgorithmen in Abhängigkeit vom Beginn des Feststellungsverfahrens und vom Zeitpunkt der Entscheidung über das Vorliegen eines Versicherungsfalls

beim Tag des Versicherungsfalls nach § 9 Abs 2a Nr. 1 und Nr. 2 SGB VII im Einzelfall zu einem früheren Leistungsanspruch der versicherten Person führen. Daher ist diese Rechtsprechung auf § 9 Abs. 2a SGB VII zu übertragen [13, 14].

Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Prüfalgorithmen in Abhängigkeit vom Beginn des Feststellungsverfahrens und vom Zeitpunkt der Entscheidung über das Vorliegen eines Versicherungsfalls:

1. Beginnt das Verwaltungsverfahren nach Inkrafttreten der erweiterten Berufskrankheiten-Liste und wird somit auch die Entscheidung über das Vorliegen einer Berufskrankheit nach diesem Zeitpunkt getroffen, erfolgt ausschließlich eine Prüfung nach § 9 Abs. 1 SGB VII in Verbindung mit dem jeweiligen BK-Tatbestand der Berufskrankheitenliste.
2. Liegen sowohl der Beginn des Verwaltungsverfahrens als auch der Zeitpunkt der Entscheidung über einen Versicherungsfall bereits vor dem Inkrafttreten der Erweiterung der Berufskrankheitenliste, kann die Prüfung nur nach § 9 Abs. 2 SGB VII erfolgen. Den Betroffenen steht es im Falle einer negativen Entscheidung über die Anerkennung der Berufskrankheit nach § 9 Abs. 2 SGB VII jedoch frei, nach Ergänzung der BK-Liste um einen entsprechenden Tatbestand eine Überprüfung der Entscheidung unter den neuen Voraussetzungen nach § 9 Abs. 1 SGB VII zu beantragen.
3. Beginnt das Verwaltungsverfahren bereits vor dem Inkrafttreten der Erweiterung der BK-Liste, aber wird die Entscheidung über einen Versicherungsfall erst nach dem Inkrafttreten getroffen, ist eine gestaffelte Prüfung vorzunehmen. Zunächst erfolgt eine Prüfung nach § 9 Abs. 1 SGB VII. Führt diese dazu, dass sich eine Berufskrankheit nicht nachweisen lässt, ist diese Entscheidung der versicherten Person mitzuteilen. Zusätzlich ist aber aufgrund der erworbenen Anwartschaft nach § 9 Abs. 2 SGB VII auch zu prüfen, ob unter den in der wissenschaftlichen Begründung genannten Voraussetzungen eine Anerkennung nach § 9 Abs. 2 SGB VII möglich ist. Auch diese Entscheidung ist der versicherten Person mitzuteilen. Ergibt die Prüfung

nach § 9 Abs. 1 SGB VII in Verbindung mit der aktualisierten Berufskrankheitenliste das Vorliegen einer Berufskrankheit, ist dennoch aufgrund der erworbenen Anwartschaft eine zusätzliche Prüfung nach § 9 Abs. 2 SGB VII vorzunehmen. Mit dieser zusätzlichen Prüfung nach § 9 Abs. 2 SGB VII ist zu klären, ob sich bei einer Anerkennung nach § 9 Abs. 2 SGB VII für die versicherte Person Vorteile insbesondere in Bezug auf einen früheren Leistungsbeginn oder die Höhe von Leistungen ergeben können. Letztendlich greift in diesen Fällen die jeweils für die versicherte Person günstigere Norm.

(Richtiger) Zeitpunkt für die Meldung einer Erkrankung nach § 9 Abs. 2 SGB VII („wie eine Berufskrankheit“)

Vorliegen der „BK-Reife“ als Entscheidungsgrundlage

Mit den Neuregelungen des SGB VII wurde der für die Beratung des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) zuständige Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ (ÄSVB) institutionalisiert (§ 9 Abs. 1a SGB VII, §§ 7 ff. BKV) und die jeweiligen Beratungsthemen werden mittlerweile veröffentlicht (§ 9 Abs. 3 BKV, Beratungsthemen s. BMAS-Website [16]). Bei den Beratungen zu Empfehlungen neuer Berufskrankheiten wird in eine „Vorprüfung“ und eine „Beratung“ unterschieden. Ist ein Beratungsthema in der „Vorprüfung“, bedeutet das eine cursorische Prüfung, ob hinreichende wissenschaftliche Evidenz für einen Ursachenzusammenhang zwischen einer potenziell schädigenden Einwirkung und der Entstehung einer bestimmten Krankheit besteht. Erst wenn dies bejaht wird, werden Beratungen zum Vorliegen der generellen Geeignetheit und dem Vorliegen der sogenannten gruppentypischen Risikoerhöhung aufgenommen [17]. In beiden Beratungsstadien haben sich die Erkenntnisse noch nicht zur „BK-Reife“ und damit zur Empfehlung der Aufnahme einer neuen Berufskrankheit verdichtet. Eine solche Erkenntnisdichte ist in der Regel erst mit Verabschiedung einer

Es können sich nach Beschlussfassung des ÄSVB Vorteile für Versicherte durch eine entsprechend frühe Meldung ergeben

wissenschaftlichen Empfehlung anzunehmen. Allerdings kann allein die Nennung eines Beratungsthemas auf den Internetseiten des ÄSVB keine in der Vergangenheit diskutierte „Sperrwirkung“ für eine mögliche Anerkennung als Wie-Berufskrankheit entfalten [18]. Neben der Tätigkeit des ÄSVB besteht daher für jeden UV-Träger die Pflicht, ggf. selbst oder durch Einschaltung des BMAS möglichen Wie-BK-Tatbeständen nachzugehen. In der Regel wird dieses Vorgehen dazu führen, dass bei Vorliegen von entsprechenden Anhaltspunkten Beratungen beim ÄSVB in Gang gesetzt werden. In der Praxis dürfte es allerdings meist kaum möglich sein, ohne die Expertise des ÄSVB die erforderliche „BK-Reife“ zu bewerten. Dass dies allerdings in bestimmten Fällen möglich ist, zeigt die Entscheidung des BSG vom 22. Juni 2023, wonach eine Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) bei Rettungssanitätern als „Wie-Berufskrankheit“ anerkannt werden kann, auch wenn die PTBS nicht zu den in der Berufskrankheitenverordnung aufgezählten Berufskrankheiten gehört und sich der ÄSVB bisher nicht mit der Thematik befasst hat [19].

Ein UV-Träger kann sich somit zwar nicht auf eine durch laufende Beratungen des ÄSVB bestehende Sperrwirkung für eine eigene Entscheidung berufen, liegt jedoch eine BK-Reife nicht vor, ist zu diesem Zeitpunkt aber nur eine ablehnende Entscheidung des UV-Trägers möglich. Somit ergäben sich aus einer derart frühzeitigen BK-Anzeige keinerlei Vorteile für die versicherte Person.

Verwaltungsrechtliche Aspekte

Wichtig für den „richtigen“ Zeitpunkt für die Meldung einer Wie-Berufskrankheit sind auch verwaltungsrechtliche Aspekte.

Bei Eingang einer Meldung (oder eines Antrags von Versicherten) hat der UV-Träger mit Blick auf das Beschleunigungsgebot nach § 17 Abs. 1 SGB I zügig über die Meldung/den Antrag zu entscheiden, um Versicherte nicht unnötig über ihre wirtschaftliche Existenzgrundlage im Unklaren zu lassen [20].

Liegt eine wissenschaftliche Empfehlung des ÄSVB (noch) nicht vor, dürfte es sich bei der Verwaltungsentscheidung in der Regel um eine Ablehnung handeln, da sich die Erkenntnisse nicht zur BK-Reife verdichtet haben (s. IV 1).

Wird die ablehnende Entscheidung des UV-Trägers rechtskräftig, hat diese auch Bestand, selbst wenn später eine positive Beschlussfassung des ÄSVB folgt. Für die Anerkennung bedarf es des erneuten Ingangsetzens eines neuen Feststellungsverfahrens – entweder über einen Antrag des Versicherten oder über eine neue ärztliche Anzeige. In besonderen Fällen wäre auch die Wiederaufnahme oder das Ruhen des Verfahrens von Amts wegen denkbar, zum Beispiel wenn der UV-Träger zur Beendigung eines sozialgerichtlichen Verfahrens hierfür eine Zusage gegeben hat. Diese Zusage steht im Ermessen des UV-Trägers und wäre zum Beispiel vorstellbar, wenn nach Verlautbarungen des BMAS die Verabschiedung und Bekanntgabe einer wissenschaftlichen Empfehlung unmittelbar bevorsteht. Treffen diese Bedingungen nicht zu, wird der UV-Träger die Verfahren nach dem geltenden Beschleunigungsgebot und zugunsten der Rechtssicherheit für alle Beteiligten zügig entscheiden müssen und nicht auf ggf. unabhärbare Zeit ruhend stellen.

Nach einem positiven Votum des ÄSVB dagegen kann der UV-Träger das Vorliegen einer Wie-Berufskrankheit prüfen und diese bei Nachweis aller nunmehr bekannten Voraussetzungen anerkennen. Dabei können Leistungen bereits zu einem früheren Zeitpunkt erbracht werden als bei einer Meldung nach Aufnahme in die BK-Liste (s. III 2, Tag des Versicherungsfalls). Insoweit können sich nach Beschlussfassung des ÄSVB Vorteile für Versicherte durch eine entsprechend frühe Meldung ergeben.

Fazit

Die zum 1. Januar 2021 in Kraft getretenen Änderungen im Recht der Berufskrankheiten haben deutlich mehr Transparenz beim Entstehungsprozess von Berufskrankheiten geschaffen. Das erlaubt eine bessere Einschätzung der Erfolgsaussichten einer (ärztlichen) BK-Meldung als bisher und damit auch Aussagen zum „richtigen“ Meldezeitpunkt für Ärztinnen und Ärzte.

Befasst sich der ÄSVB mit einer neuen BK, sollte die ärztliche Meldung eines BK-Verdachts in der Regel nach der Verabschiedung einer wissenschaftlichen Empfehlung

des ÄSVB zur Aufnahme einer neuen Berufskrankheit erfolgen. Grundsätzlich haben sich erst dann die Erkenntnisse zur sogenannten „BK-Reife“ verdichtet und die UV-Träger haben eine ausreichende Entscheidungsgrundlage. Liegt eine BK-Reife nicht vor, ist eine positive Entscheidung des UV-Trägers nicht möglich. Somit ergeben sich aus frühen Meldungen keinerlei Vorteile für die versicherte Person und bedeuten lediglich einen hohen Verwaltungsaufwand für alle Beteiligten.

Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Danksagung

Der Aufsatz behandelt die Situation nach Inkrafttreten von Rechtsänderungen zum 1. Januar 2021 bei Erkrankungen nach § 9 Abs. 2 SGB VII „wie eine Berufskrankheit“ und den „richtigen“ Zeitpunkt für die ärztliche Meldung. Die Autoren bedanken sich bei Daniel Engel (BG BAU), Dr. Carsten Fritz (DGUV), Steffen Krohn (DGUV), Stefanie Palfner (DGUV) und Fred-Dieter Zagrodnik (DGUV) für die Unterstützung bei der Erstellung des Beitrags.

Literatur

- [1] BGBl. I, S. 1248; s.a. Römer/Keller, SGB 2020, 651.
- [2] www.dguv.de/de/mediencenter/hintergrund/berufskrankheiten/weiterentwicklung/index.jsp?query=webcode+d1182057. Letzter Abruf 28.09.2023.
- [3] www.bmas.de/DE/Soziales/Gesetzliche-Unfallversicherung/Aerztlicher-Sachverstaendigenbeirat/aerztliche-sachverstaendigenbeirat.html. Letzter Abruf 28.09.2023.
- [4] www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/Merkblaetter.html. Letzter Abruf 28.09.2023.
- [5] www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/Abchlussvermerke.html. Letzter Abruf 28.09.2023.
- [6] Römer/Keller, SGB 2020, 651.
- [7] Kranig. In: Hauck/Noftz, SGB VII (Stand: II/2023), § 202 Rn. 7.

- [8] www.dguv.de/bk-info (letzter Abruf am 28.9.2023).
- [9] Kranig. In: Hauck/Noftz, SGB VII (Stand: II/2023), § 202 Rn. 6.
- [10] www.dguv.de/bk-info/allgemein/wie_eine_bk/index.jsp?query=webcode+d684555. Letzter Abruf am 28.09.2023).
- [11] Kranig. In: Hauck/Noftz, SGB VII (Stand: II/2023), § 202 Rn. 7d.
- [12] Römer, Keller, SGB 2020, 651.
- [13] Brandenburg S. jurisPK-SGB VII, 3. Aufl. Stand: 19.01.2022), § 9 Rn. 201.
- [14] Römer W. In: Hauck/Noftz, SGB VII (Stand: VI/2021), § 9 Rn. 195 ff.
- [15] BSG v. 27. 6. 2006 – B 2 U 5/05 R, SGB 2007, 154 mit Anm. Rüfner.
- [16] <https://www.bmas.de/DE/Soziales/Gesetzliche-Unfallversicherung/Aerztlicher-Sachverstaendigenbeirat/aerztliche-sachverstaendigenbeirat.html>. Letzter Abruf 28.09.2023.
- [17] <https://www.bmas.de/DE/Soziales/Gesetzliche-Unfallversicherung/Aerztlicher-Sachverstaendigenbeirat/aerztliche-sachverstaendigenbeirat.html>. Letzter Abruf 28.09.2023.
- [18] BSG v. 27. 6. 2006 – B 2 U 5/05 R, SGB 2007, 154 mit Anm. Rüfner; s. a. Anm. Keller, jurisPR-SozR 26/2006 Anm. 6; a.A. LSG Niedersachsen-Bremen v. 12. 11. 2020 – L 6 U 98/17; s.a. Anm. Römer, jurisPR-SozR 2/2021 Anm. 3.
- [19] BSG, v. 22. 6. 2023, B 2 U 11/20 R, Pressemitteilung des BSG 19/2023.
- [20] Knecht. In: Hauck/Noftz, SGB I (Stand: Nov. 2015), § 17 Rn. 13.

Leitlinie

Guideline

©2024 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 1438-776X

Schlüsselwörter

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

Key words

allergy – anaphylaxis – bee venom – diagnostics – hymenoptera venom – insect sting reaction – emergency therapy – venom immunotherapy – vespula venom

Entwicklungsstufe: S2k

AWMF-Registriernummer:
061-020

Stand: 31.07.2023

Nächste Überprüfung:
01.08.2028

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

Erstpublikation in
**Allergologie select,
mit freundlicher
Genehmigung der
Autoren**

Ruëff F, Bauer A, Becker S,
Brehler R, Brockow K, Chaker
AM, Darsow U, Fischer J,
Fuchs T, Gerstlauer M,
Gernert S, Hamelmann E,
Hötzenecker W, Klimek L,
Lange L, Merk H,
Mülleneisen NK, Neustädter
I, Pfützner W, Sieber W,
Sitter H, Skudlik C, Treudler
R, Wedi B, Wöhrl S, Worm M,
Jakob T. Diagnosis and
treatment of Hymenoptera
venom allergy.
Allergol Select.
2023; 7: 154-190.
DOI 10.5414/ALX02430E
DOI 10.5414/DBP72016

citation

Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie

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)

F. Ruëff¹, A. Bauer², S. Becker³, R. Brehler⁴, K. Brockow⁵, A.M. Chaker⁶, U. Darsow⁵, J. Fischer⁷, T. Fuchs⁸, M. Gerstlauer⁹, S. Gernert¹⁰, E. Hamelmann¹¹, W. Hötzenecker¹², L. Klimek¹³, L. Lange¹⁰, H. Merk¹⁴, N.K. Mülleneisen¹⁵, I. Neustädter¹⁶, W. Pfützner¹⁷, W. Sieber¹⁸, H. Sitter¹⁹, C. Skudlik²⁰, R. Treudler²¹, B. Wedi²², S. Wöhrl²³, M. Worm²⁴ und T. Jakob²⁵

¹⁻²⁵Institutsangaben siehe Auflistung am Ende des Artikels

Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie

Bei einem Stich von Hymenopteren (Blattflügler) wie zum Beispiel Bienen oder Wespen wird Hymenoptereingift (HG) in die Haut injiziert. Einige Bestandteile der HG sind potenzielle Allergene und können bei entsprechend sensibilisierten Individuen verstärkte lokale und/oder systemische allergische Reaktionen (SAR) verursachen. Etwa 3% der Allgemeinbevölkerung entwickeln im Lauf ihres Lebens SAR nach einem Hymenopterenstich. Diese Leitlinie stellt das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei SAR nach einem Hymenopterenstich dar. Nach einer verstärkten lokalen Reaktion ist i. d. R. zwar eine symptomatische Therapie, jedoch keine spezifische Diagnostik oder eine Allergen-Immuntherapie mit HG (HG-AIT) erforderlich. Nach einer SAR sollen in der Anamnese mögliche Si-

kofaktoren für häufigere Stichereignisse und für schwerer verlaufende anaphylaktische Reaktionen erfasst werden. Für schwerere Reaktionen stellen Mastzellerkrankungen und vor allem im Kindesalter unkontrolliertes Asthma die wichtigsten Risikofaktoren dar. Daher sollen ab einer über die Haut hinausgehenden SAR (gemäß Klassifikation nach Ring und Messmer > Schweregrad I) zur Erfassung einer möglichen Mastozytose eine Bestimmung der basalen Serumtryptase und eine Hautinspektion erfolgen. Nach Asthmasymptomen soll gezielt gefragt werden. Der Nachweis einer HG-Sensibilisierung erfolgt mittels Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern (sIgE) gegen Bienen- und/oder Wespengift bzw. deren Komponenten, gegebenenfalls auch gegen andere Gifte. Bei negativen Testergebnissen, die weniger als 2 Wochen nach der Stichreaktion erhoben wurden, sollen die Tests wieder-

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Franziska Ruëff, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München, Frauenlobstraße 9-11, 80337 München, Franziska.Rueff@med.uni-muenchen.de



holt werden (frühestens ab 4 – 6 Wochen nach der Stichreaktion). Wurde primär nur die Bestimmung von sIgE gegen die Gesamtgiftextrakte vorgenommen, soll bei Doppelsensibilisierung oder einem nicht plausiblen Ergebnis eine Testung von sIgE gegen die verschiedenen Giftkomponenten erfolgen. Hauttests können unterbleiben, wenn mit In-vitro-Verfahren bereits eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann. Kann weder mittels Labordiagnostik noch mittels Hauttests eine therapierelevante Entscheidung getroffen werden, können gegebenenfalls zusätzlich zelluläre Tests durchgeführt werden. Die Therapie einer HG-Allergie umfasst Expositionsprophylaxe, Selbsthilfemaßnahmen des Patienten (einschließlich der Anwendung einer Notfallmedikation) bei erneutem Stich und eine HG-AIT. Nach einer SAR vom Schweregrad I und wenn keine sonstigen Risikofaktoren für häufigere Stiche oder schwerere Verläufe einer Anaphylaxie vorliegen, sind weder die Verordnung eines Adrenalin-Autoinjektors (AAI) noch die Durchführung einer HG-AIT erforderlich. Unter bestimmten Voraussetzungen kann auch bei vorangegangener SAR vom Schweregrad I eine AIT vorgenommen werden, zum Beispiel bei zusätzlichen Risikofaktoren oder

Einschränkung der Lebensqualität durch eine unterlassene HG-AIT. Kontraindikationen der HG-AIT sind zu beachten, wobei sie in begründeten Einzelfällen unter Abwägung von Nutzen und Risiko dennoch erfolgen kann. 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. Für die HG-AIT soll der Giftextrakt verwendet werden, der gemäß der Anamnese und der Ergebnisse der allergologischen Diagnostik krankheitsursächlich war. Ist bei Doppel-Sensibilisierung und unklarer Anamnese hinsichtlich des Auslösers auch mit zusätzlichen diagnostischen Verfahren keine Festlegung auf das krankheitsursächliche Gift möglich, soll eine HG-AIT mit beiden Giftextrakten erfolgen. Die Standarderhaltungsdosis der HG-AIT beträgt 100 µg HG. Bei Bienengiftallergie und erhöhtem Stichrisiko oder dem Risiko für besonders schwere Anaphylaxie kann bei Erwachsenen ab Beginn eine Erhaltungsdosis von 200 µg erwogen werden. Die Gabe eines nicht sedierenden H1-blockierenden Antihistaminikums zur Minderung von Nebenwirkungen ist möglich. Die Erhaltungsdosis sollte im 1. Jahr im Abstand von 4 Wochen und, unter Berücksichtigung der Herstellerinformationen je nach verwendetem Präparat ab dem 2. Jahr alle 5 – 6 Wochen erfolgen, bei Verwendung eines Depotpräparats kann ab dem 3. Jahr das Intervall auf 8 Wochen ausgedehnt werden. Im Falle bedeutsamer wiederholt auftretender Systemreaktionen im Zuge der HG-AIT sollen diese Reaktion begünstigende Ko-Faktoren ermittelt und ausgeschaltet werden. Ist dieses nicht möglich oder liegen keine entsprechenden Ko-Faktoren vor, ist eine präventive Gabe eines H1-blockierenden Antihistaminikum nicht wirksam und hat eine Höherdosierung der HG-AIT nicht eine Verträglichkeit der HG-AIT bewirkt, sollte eine begleitende Behandlung mit einem Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab) im Rahmen eines Off-label-use vorgenommen werden. Unter stationärer Überwachung und Notfallbereitschaft vorzunehmende Stichprovokationen zur Überprüfung des Therapieerfolges können aus Praktikabilitätsgründen nur wenigen Patienten angeboten werden. Voraussetzung dafür ist, dass die HG-AIT in der geplanten Erhaltungsdosis vertragen wird. Wenn unter Anwendung eines ACE-Hemmers ein Therapieversagen evident ist, sollte das Absetzen des ACE-Hemmers erwogen werden. Bei fehlender Toleranzinduktion soll eine Erhöhung der Erhaltungsdosis auf 200 µg bis maximal 400 µg, bei Kindern maximal 200 µg HG erfolgen. Falls sich auch durch eine Erhöhung der Erhaltungsdosis kein ausreichender

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	Hymenopteren Gift
HGA	Hymenopteren Giftallergie
HGS	Hymenopteren Giftsensibilisierung
HG-sIgE	Hymenopteren Gift-spezifische IgE-Antikörper
HG-AIT	Hymenopteren Gift-Allergen-Immuntherapie
IL	Interleukin
ÖGAI	Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
sIgE	spezifische IgE-Antikörper

Schutz erreichen lässt und Risikofaktoren für eine schwere Verlaufsform der Anaphylaxie nach Stich bestehen, sollte während der relevanten Insektenflugzeit eine Komedikation mit einem Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab) im Rahmen eines Off-label-use erwogen werden. Bei Patienten ohne besondere Risikokonstellationen kann die HG-AIT nach 3 – 5 Jahren beendet werden, sofern die Erhaltungstherapie ohne wiederholte anaphylaktische Nebenwirkungen vertragen wurde. Eine längere bzw. dauerhafte HG-AIT kann erwogen werden u. a. bei Vorliegen einer Mastozytose, Z. n. Herz-/Kreislauf- oder Atemstillstand aufgrund eines Hymenopterenstichs (Schweregrad IV) oder anderen besonderen Konstellationen für ein erhöhtes individuelles Risiko erneuter und/oder schwerer SAR (zum Beispiel hereditäre Alpha-Tryptasämie). Bei stark erhöhter, nicht vermeidbarer Insektenexposition kann bei Erwachsenen die HG-AIT bis zum Ende des intensiven Kontaktes erfolgen. Auf die Verordnung eines AAI kann bei Patienten mit Anamnese eines SAR Schweregrad I bzw. II und fehlendem Vorliegen von Risikofaktoren verzichtet werden, wenn die Erhaltungsdosis einer HG-AIT erreicht und vertragen wurde, ebenso nach Beendigung einer HG-AIT. Bei Patienten mit SAR Schweregrad > III oder bei Patienten mit SAR Schweregrad II und zusätzlichen Risikofaktoren für ein Nicht-Ansprechen auf die HG-AIT oder eine erneute schwere Stichreaktion, sollen diese sowohl während als auch nach Ende der HG-AIT ein Notfallset mit AAI mitführen.

Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy

Hymenoptera venom (HV) is injected into the skin during a sting by Hymenoptera such as bees or wasps. Some components of HV are potential allergens and can cause large local and/or systemic allergic reactions (SAR) in sensitized individuals. During their lifetime, ~ 3% of the general population will develop SAR following a Hymenoptera sting. This guideline presents the diagnostic and therapeutic approach to SAR following Hymenoptera stings. Symptomatic therapy is usually required after a severe local reaction, but specific diagnosis or allergen immunotherapy (AIT) with HV (VIT) is not necessary. When taking a patient's medical history after SAR, clinicians should discuss possible risk factors for more frequent stings and more severe anaphylactic reactions. The most important risk factors for more severe SAR are mast cell disease and, especially in children, uncontrolled asthma. Therefore, if the SAR extends beyond the skin (according to the Ring and Messmer classification: grade > I), the baseline serum tryptase con-

centration shall be measured and the skin shall be examined for possible mastocytosis. The medical history should also include questions specific to asthma symptoms. To demonstrate sensitization to HV, allergists shall determine concentrations of specific IgE antibodies (sIgE) to bee and/or vespid venoms, their constituents and other venoms as appropriate. If the results are negative less than 2 weeks after the sting, the tests shall be repeated (at least 4 – 6 weeks after the sting). If only sIgE to the total venom extracts have been determined, if there is double sensitization, or if the results are implausible, allergists shall determine sIgE specific to the different venom components. Skin testing may be omitted if in-vitro methods have provided a definitive diagnosis. If neither laboratory diagnosis nor skin testing has led to conclusive results, additional cellular testing can be performed. Therapy for HV allergy includes prophylaxis of re-exposure, patient self treatment measures (including use of rescue medication) in the event of re-stings, and VIT. Following a grade I SAR and in the absence of other risk factors for repeated sting exposure or more severe anaphylaxis, it is not necessary to prescribe an adrenaline auto-injector (AAI) or to administer VIT. Under certain conditions, VIT can be administered even in the presence of previous grade I anaphylaxis, e.g., if there are additional risk factors or if quality of life would be reduced without VIT. Physicians should be aware of the contraindications to VIT, although they can be overridden in justified individual cases after weighing benefits and risks. The use of β -blockers and ACE inhibitors is not a contraindication to VIT. Patients should be informed about possible interactions. For VIT, the venom extract shall be used that, according to the patient's history and the results of the allergy diagnostics, was the trigger of the disease. If, in the case of double sensitization and an unclear history regarding the trigger, it is not possible to determine the culprit venom even with additional diagnostic procedures, VIT shall be performed with both venom extracts. The standard maintenance dose of VIT is 100 μ g HV. In adult patients with bee venom allergy and an increased risk of sting exposure or particularly severe anaphylaxis, a maintenance dose of 200 μ g can be considered from the start of VIT. Administration of a non-sedating H1-blocking antihistamine can be considered to reduce side effects. The maintenance dose should be given at 4-weekly intervals during the first year and, following the manufacturer's instructions, every 5 – 6 weeks from the second year, depending on the preparation used; if a depot preparation is used, the in-

terval can be extended to 8 weeks from the third year onwards. If significant recurrent systemic reactions occur during VIT, clinicians shall identify and as possible eliminate co-factors that promote these reactions. If this is not possible or if there are no such co-factors, if prophylactic administration of an H1-blocking antihistamine is not effective, and if a higher dose of VIT has not led to tolerability of VIT, physicians should consider additional treatment with an anti IgE antibody such as omalizumab as off label use. For practical reasons, only a small number of patients are able to undergo sting challenge tests to check the success of the therapy, which requires in-hospital monitoring and emergency standby. To perform such a provocation test, patients must have tolerated VIT at the planned maintenance dose. In the event of treatment failure while on treatment with an ACE inhibitor, physicians should consider discontinuing the ACE inhibitor. In the absence of tolerance induction, physicians shall increase the maintenance dose (200 µg to a maximum of 400 µg in adults, maximum of 200 µg HV in children). If increasing the maintenance dose does not provide adequate protection and there are risk factors for a severe anaphylactic reaction, physicians should consider a co-medication based on an anti-IgE antibody (omalizumab; off-label use) during the insect flight season. In patients without specific risk factors, VIT can be discontinued after 3 – 5 years if maintenance therapy has been tolerated without recurrent anaphylactic events. Prolonged or permanent VIT can be considered in patients with mastocytosis, a history of cardiovascular or respiratory arrest due to Hymenoptera sting (severity grade IV), or other specific constellations associated with an increased individual risk of recurrent and/or severe SAR (e.g., hereditary α -tryptasemia). In cases of strongly increased, unavoidable insect exposure, adults may receive VIT until the end of intense contact. The prescription of an AAI can be omitted in patients with a history of SAR grade I and II when the maintenance dose of VIT has been reached and tolerated, provided that there are no additional risk factors. The same holds true once the VIT has been terminated after the regular treatment period. Patients with a history of SAR grade \geq III reaction, or grade II reaction combined with additional factors that increase the risk of non response or repeated severe sting reactions, should carry an emergency kit, including an AAI, during VIT and after regular termination of the VIT.

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

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 (hyperergerge Lokalreaktionen), Intoxikationen oder auch Reaktionen auf Stiche anderer Insekten werden nur zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung erwähnt. Die Leitlinie richtet sich an Ärzte, die Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie allergologisch versorgen.

Die vorliegende Leitlinie aktualisiert die 2011 publizierte S2k-Leitlinie zur Hymenoptereingift(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/regelnummer-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.

1.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Konsensbildung

Die Leitlinie wurde federführend von Mitgliedern der Arbeitsgruppe Insektengiftallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

Tab. 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 Umweltdermatologie e. V. (ABD)	Univ. Prof. Dr. Andrea Bauer Prof. Dr. Christoph Skudlik
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Dr. Lars Lange Prof. Dr. Eckhard Hamelmann

(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. Diese Konsensuskonferenzen wurden von dem externen neutralen Moderator Priv.-Doz. Dr. Helmut Sitter moderiert und wissenschaftlich begleitet. 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.

1.3. Empfehlungen und Konsens

Die in den Empfehlungen angegebene Konsensstärke wurde folgendermaßen de-

Tab. 2. Empfehlungsstärken.

	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

finiert: 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.

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 *Vespa 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

Bestandteile von Hymenoptergiften können neben normalen Stichreaktionen verstärkte örtliche und systemische allergische Reaktionen verursachen

(*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 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 (zum Beispiel im Gesicht) können zu z. T. ausgeprägten Lokalreaktionen führen, die nicht mit systemischen allergischen Reaktionen verwechselt werden dürfen, da keine 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 differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer bakteriellen Haut-/Weichteilinfektion die Bestimmung von Entzündungsparametern (zum Beispiel Procalcitonin, Differenzialblutbild) hilfreich sein.

2.2.2. Systemische Reaktionen

2.2.2.1. Systemische allergische Reaktion (Anaphylaxie)

Die systemische allergische Reaktion (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 (zum Beispiel 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 Herz-Kreislauf-/Atemstillstand (Tab. 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], sodass 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

Tab. 3. Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring und Meißner) [7]*.

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

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

Bei Anaphylaxie im Erwachsenenalter sind Hymenopterenstiche der häufigste, bei Kindern der zweithäufigste Auslöser

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].

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, Vasculitis, thrombozytopenische Purpura sowie serumkrankheitsartige 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 5,2% [32], 5,8% [28] und 9% [29] berichtet.

Die Indikation für eine allergologische Diagnostik besteht bei Vorgeschichte von systemischen allergischen Reaktionen, nicht aber bei ausschließlich lokalen Stichreaktionen

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 tatsächlich 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.	mehrerheitlich
3. Besteht aufgrund einer nur leichten, auf die Haut beschränkten Systemreaktion keine Indikation für therapeutische Konsequenzen, sollte auf allergologische Tests verzichtet werden.	mehrerheitlich

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.

Tab. 4. Fragebogen zur Anamneseerhebung bei weiterreichender Insektenstichreaktion.

Fragebogen zur Insektengiftallergie								
Datum:				Patient: weiblich <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/>				
Gewicht: kg		Größe: cm		Schweregrad der Reaktion:				
		1. Stich	2. Stich	3. Stich	Symptome	1. Stich	2. Stich	3. Stich
Datum des Stiches (Tag/Monat/Jahr)					Juckreiz am ganzen Körper			
Insekt	Biene				Hitzegefühl			
	Wespe				Ausschlag am ganzen Körper			
	Sonstiges				Kribbeln an Händen/Füßen			
	Sicher				Gesichtsschwellung			
	Nicht sicher				Fließschnupfen			
Lokalisation des Stiches					Rötung der Augenbindehaut			
Intervall bis Symptome (min/h)					Kloß/Engegefühl im Hals			
Ort und Umstände des Ereignisses					Hustenreiz			
Körperliche Anstrengung?					Atemnot			
Psychische Belastung bei der Reaktion?					Übelkeit			
Verblieb der Stachel in der Haut?					Erbrechen			
Beruf?					Harn(Stuhl)-drang/abgang			
Outdoor-Aktivitäten?					Schwindel			
Nochmalige Stiche? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>					Schwächegefühl			
Selbst Imker? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>					(Kreislaufstörung)			
Imker in der Umgebung? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>					Kopfschmerzen			
Sonstige					Bewusstlosigkeit (Dauer)			
Heuschnupfen <input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> Atopisches Ekzem <input type="checkbox"/>					Sonstiges			
Komorbiditäten					Behandlung: selbst/Arzt			
					Adrenalin			
					Glukokortikoid			
					Antihistaminika			
					Volumengabe			
					Krankenhausaufnahme			
Medikation bei Reaktion (R) oder aktuell (A)					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:		

Tab. 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 Abscherung, 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

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 fragebogengestützte Erhebung der Anamnese wird empfohlen (Tab. 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, Tachy-

kardie, 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 Meißner (Tab. 3) [7]; überwiegend in englischsprachigen Publikationen wurde und wird auch noch häufig die Einteilung nach Mueller [42] verwendet.

Bereits bei Anamneseeerhebung sollen mögliche Differenzialdiagnosen beachtet werden: so können Insektenstiche in Kopf oder Hals ausgeprägte lokale Reaktionen verursachen, die klinisch einem Angioödem entsprechen können, ohne dass eine systemische Reaktion vorliegt. Ausschließlich subjektive Beschwerden (zum Beispiel Angst, Herzklopfen, Schwächegefühl) sofort nach Stich sprechen eher für eine psychovegetative Reaktion. Es sind noch weitere Differenzialdiagnosen 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 (Tab. 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 (zum Beispiel *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

Abb. 1. *Apis mellifera* (Honigbiene).



Abb. 2. *Vespula germanica* auf einer Efeupflanze.



Abb. 3. *Vespula vulgaris* auf einer Zwetschge.



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) [44].

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 späteren 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 (Tab. 6) oder
- bei Vorliegen von patientenspezifischen Risikofaktoren für sehr schwere Reaktionen.

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 Tab. 6). Weiter soll nach Arzneimitteln oder

Tab. 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

◀ Abb. 4. *Dolichovespula media* am Boden (Futterplatz).



Abb. 5. *Dolichovespula saxonica*, Holzfaser sammelnd.



Abb. 6. *Polistes dominulus* bei der Wasseraufnahme.



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

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% 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-SIT zeigen, dass etwa 5% der Patienten mit HGA gleichzeitig eine Mastozytose haben [59]. Umgekehrt gaben in fragebogengestützten Erhebungen 25% der Patienten mit Mastozytose an, an einer HGA zu leiden [60].

◀ Abb. 7. *Vespa crabro* (Hornisse) auf einem Blatt.



Abb. 8. *Bombus hortorum* (Gartenhummel).

Im Erwachsenenalter stellen Mastzellerkrankungen und höheres Lebensalter, im Kindesalter unkontrolliertes Asthma wichtige Risikofaktoren für besonders schwere Stichreaktionen dar

- 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].

Auch 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 Stichanaaphylaxien [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 patientenspezifische 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 insektengiftallergischen Patienten ein höheres Risiko für schwerer Reaktionen bei Anwendung von 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 allen das bei Männern mit häufigerer Outdoortätigkeit verbundene höhere Stichrisiko widerspiegeln, wodurch es über einen Boostereffekt

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 Serumtryptase erfolgen.	Konsens

Der Nachweis einer Insektengift-Sensibilisierung erfolgt mittels Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Bienen- und/oder Wespengift beziehungsweise deren Komponenten

bei weiteren Stichen zu einer Steigerung des Schweregrads kommen kann.

3.2.4. Hymenoptereingiftallergie als Folge eines Arbeitsunfalls und als Berufskrankheit

Für Deutschland gilt, dass 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 (zum Beispiel 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 hymenoptereingiftspezifischer 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].

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

Apis mellifera		Vespula species	
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	Gelée royal protein		
Api m 12	Vitellogenin ^b		

^aMajorallergen: Mehr als 50% der getesteten Patienten zeigen eine Sensibilisierung gegen das betreffende Allergen; ^bKreuzreagierende Allergene. 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; ^cForschungszwecke. Gelb = IgE-Nachweisverfahren für Einzelnachweis kommerziell verfügbar (Singleplex).

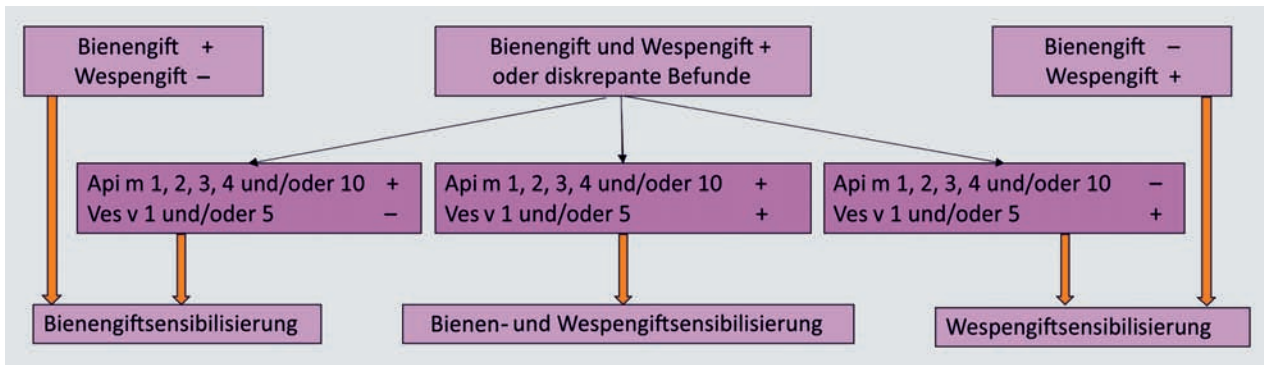


Abb. 9. Stufendiagnostik mit Gesamtgiften (BG, Bienengift und WG, Wespengift) und Allergenkomponenten von Bienengift (Api m) und Wespengift (Ves v).

3.3.2. Giftkomponenten

Hymenopteregifte enthalten mehrere Komponenten, die eine sIgE-Bildung induzieren können (Tab. 7). Unterschieden werden Gift-spezifische 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“; CCD), die im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet sind [68, 69],
3. von Kreuzreaktionen bei sIgE-AK gegen homologe, in beiden Giften vorkommende Allergene wie zum Beispiel die Hyaluronidase, Dipeptidylpeptidase IV oder Vitellogenin [68, 70].

Als Screening zum Nachweis von sIgE-AK 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 sIgE-AK gegen Bienengift und Wespengift) eine erweiterte sIgE-Diagnostik unter Verwendung rekombinanter HG-Komponenten, die keine die Diagnostik verfälschenden CCD-Seitenketten tragen. Der Nachweis von sIgE 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 sIgE gegen Ves v 1 oder Ves v 5 [71, 72] für eine primäre Wespengiftsensibilisierung (Abb. 9).

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 individuel-

Empfehlungen zur In-vitro Diagnostik der sIgE-AK gegen Hymenopteregifte und deren Bestandteile	Konsensstärke
7. Es soll eine Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern sIgE-AK gegen Bienen- und/oder Wespengiftkomponenten 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-AK gegen rekombinante Komponenten erfolgen.	stark

len Sensibilisierungsprofil kann im Einzelfall lediglich eine partielle Kreuzreaktivität gegenüber Bienen- und Hummelgift [41] bzw. dem Gift von Kurzkopfwespen (*Vespulae*) zu

Bei allen systemischen Reaktionen vom Schweregrad \geq II nach Ring und Messmer soll die basale Serumtryptase bestimmt werden

Langkopfwespen (*Dolichovespula spp.*) oder Feldwespen (*Polistes*) vorliegen.

3.3.3. Zusätzliche In-vitro-Tests

Bei Doppelsensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift oder bei Verdacht auf ein falsch negatives Ergebnis für das ursprüngliche 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 erfordert Erfahrung mit dem Testverfahren.

Das Prinzip basiert darauf, dass an Oberflächen von peripheren Blutzellen gebundenes IgE nach In-vitro-Stimulation mit dem Allergen entweder zu einer Aktivierung der Zellen mit Hochregulation von Aktivierungsmarkern (zum Beispiel 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“, abgek. 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].

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 $\mu\text{g/l}$ nach Herstellerangabe) verwendet.

Für die Feststellung einer Mastozytose der Haut sollen Hautinspektion, Darier-Test (Erzeugen einer Quaddel durch Reiben einer mastozytoseverdächtigen Hautveränderung) und Bestimmung der bST erfolgen. Besteht bei Erwachsenen eine Mastozytose

Empfehlungen zur IgE-Bestimmung gegen Hymenopterengifte und deren Bestandteile	Konsensstärke
10. Besteht der Verdacht auf eine dringend behandlungsbedürftige Hymenopterengiftallergie 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 Hymenopterengifte zur Abschätzung der Behandlungsbedürftigkeit einer Hymenopterengiftallergie sollte nicht durchgeführt werden.	Konsens

Empfehlungen zur Bestimmung der basalen Serumtryptase (bST)	Konsensstärke
12. Bei allen Patienten mit Anaphylaxie (Schweregrad > 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

tose der Haut und/oder eine erhöhte bST (> 20 $\mu\text{g/l}$) 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].

Hauttests können entfallen, wenn mittels In-vitro-Verfahren bereits eine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte

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 IgE-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 Prick-Test, allerdings schmerzhafter.

Zur Ermittlung der Reaktionsschwelle hat sich ein Prick-Test mit Giftkonzentrationen von 10 und 100 µg/ml und 300 µg/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 einer Endkonzentration von 1 µg/ml vorgenommen werden kann. Intradermaltests werden bei Kindern üblicherweise mit Konzentrationen von 0,1 und 1,0 µg/ml und bei Erwachsenen zusätzlich mit 0,001 und 0,01 µg/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 Prick-Test, 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 (siehe auch unten) 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. Außerdem ist das Ausbleiben einer systemischen Reaktion bei einer einzelnen Stichprovokation nicht verlässlich. So konnte gezeigt werden, dass eine Wiederholung des zunächst tolerierten Stiches 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.

Klinisch irrelevante Sensibilisierungen gegen Insektengifte sind in der Allgemeinbevölkerung verhältnismäßig häufig (> 40%). Es wird davon abgeraten, ohne die Vorgeschichte von Allgemeinreaktionen eine allergologische Diagnostik zum Ausschluss einer Insektengiftallergie vorzunehmen

- 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 sIgE-AK 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 Sticheereignisse [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. Im Fall eines Stiches 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 Stiches im Bereich der oberen Atemwege sollte aufgrund der Möglichkeit einer starken Schwellung mit Verlegung der Atemwege prophylaktisch eine antiallergische Systemtherapie (H1-blockierendes Antihistaminikum und systemisches Glukokortikoid) sowie eine ärztliche Verlaufsbeobachtung.

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 von gesteigerten Lokalreaktionen

An 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 wei-

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

tere symptomatische Therapien 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.

4.2. Unspezifische Allgemeinsymptome

Unspezifische Allgemeinsymptome können ggf. symptomatisch durch Einnahme von nicht steroidal Antiphlogistika gelindert werden. Psycho-vegetative Reaktionen (zum Beispiel Hyperventilation) bedürfen primär eines situativen beruhigenden Einwirkens. Diese Reaktion ist in der Praxis auch von erfahrenen Notfallmedizinern 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.

4.3. Systemische allergische Reaktionen

4.3.1. Akuttherapie

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

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

4.3.2. Langzeitmanagement

Die 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,
- Selbsthilfemaßnahmen bei erneutem Stich 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 (Tab. 8).

Bei erhöhter beruflicher Exposition in Verbindung mit dem Risiko für schwerere

Tab. 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 Wespennester 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.

Tab. 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*
25 – 50 kg KG oder 30 – 50 kg KG	300 µg*
> 50 kg KG	300 – 500 [#] – 600 [#] µg
<ul style="list-style-type: none"> – 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 4-fache 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. [#]in Österreich nicht verfügbar. i. v. = intravenös; KG = Körpergewicht.

Tab. 10. Patientenmerkblatt „Verhalten bei neuerlichem Stich“.

<ul style="list-style-type: none"> – 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:
<ul style="list-style-type: none"> – Ist noch keine allergenspezifische Immuntherapie erfolgt, werden sofort nach Stich auch ohne Symptome sofort entsprechend ärztlicher Anweisung die oral einzunehmenden Medikamente angewandt: <ul style="list-style-type: none"> • 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:
<ul style="list-style-type: none"> – 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!

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

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 (zum Beispiel 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 (Tab. 9) gegeben werden. Ein Vorschlag für eine Patienteninformation findet sich in Tabelle 10. 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 Kos-

Bei Vorgeschichte leichter Systemreaktionen ohne Risikofaktoren für häufigere Stiche oder schwerere Anaphylaxie kann auf die Verordnung eines Adrenalin-Auto-Injektors verzichtet werden

tenübernahme beantragt werden muss. Eine kostenlose Online-Schulung ist über den Deutschen Allergie und Asthma Bund zugänglich (<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 Adrenalin-Autoinjektoren (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 (Tab. 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 Reexpositionsrisiko 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 vertragener Stichreaktion entweder nach Feldstich oder nach Stichprovokation.

Ob in bestimmten Patientengruppen 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 (komplaktionsloses Erreichen der Erhaltungsdosis, regelmäßig durchgeführte und vertragene 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, sodass 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 Anaphylaxie 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.

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 (zum Beispiel Erwachsene mit Mastozytose)
- organisatorisch: für Kinderbetreuungsstätte/Schule sowie gemäß familiärer Situation

Tab. 11. Empfehlungen zur Verordnung von AAI bei Insektengiftallergie.

Absolute Indikation
<ul style="list-style-type: none"> – 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
Relative Indikation
<ul style="list-style-type: none"> – 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

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

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

4.3.2.3. Reduktion von Risikofaktoren für schwere allergische Stichreaktionen

Mehrere mögliche Risikofaktoren für schwere Anaphylaxie, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht oder Mastzellerkrankungen (Mastozytose, erhöhte bST) und 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 Hymenopterenngiftallergie.

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Imker), wiederholte systemische allergische Reaktionen unter Immuntherapie, Mastzellerkrankungen und/oder erhöhte basale Serum-Tryptase (> 20 µg/l). Für Erwachsene gilt auch die Bienengiftallergie als Risikofaktor.	Konsens

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

Die Indikation zu einer Hymenopterengift-Allergen-Immuntherapie besteht bei allen systemischen Reaktionen vom Schweregrad \geq II nach Ring und Messmer und bei leichteren Reaktionen (Schweregrad I) in begründeten Einzelfällen

5. Allergenspezifische Immuntherapie

Die wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit der HG-AIT ist begrenzt [3], da nur wenige randomisierte, placebo- [90] beziehungsweise ganzkörperextraktkontrollierte [91] Studien mit positivem Wirkungsnachweis existieren. Aufgrund des in Übersichten [46] und großen Fallserien demonstrierten dosisabhängigen und hymenopterengiftspezifischen Effekts einer spezifischen Immuntherapie mit Hymenopterengiften [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 placebokontrollierten Studien ethisch nicht vertretbar ist.

Zu einem hohen Prozentsatz können Patienten zumindest während der Dauer einer HG-AIT vor erneuten systemischen Stichreaktionen geschützt werden. Gepoolte Daten aus Stichprovokationen bei Behandlung mit 100 – 200 μ g Erhaltungsdosis zeigen eine Effektivität einer Bienengift-SIT von 82 – 95% und einer Wespengift-SIT von 96 – 99% [46, 59, 94, 96]. Neben dem Eintritt der klinischen Schutzwirkung führt die Hymenopterengift-SIT 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 3 – 5 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.

Empfehlungen zur Indikation der hymenopterengiftspezifischen Immuntherapie (HG-AIT)	Konsensstärke
27. Eine HG-AIT soll bei Vorgeschichte einer anaphylaktischen Reaktion vom Schweregrad $>$ 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

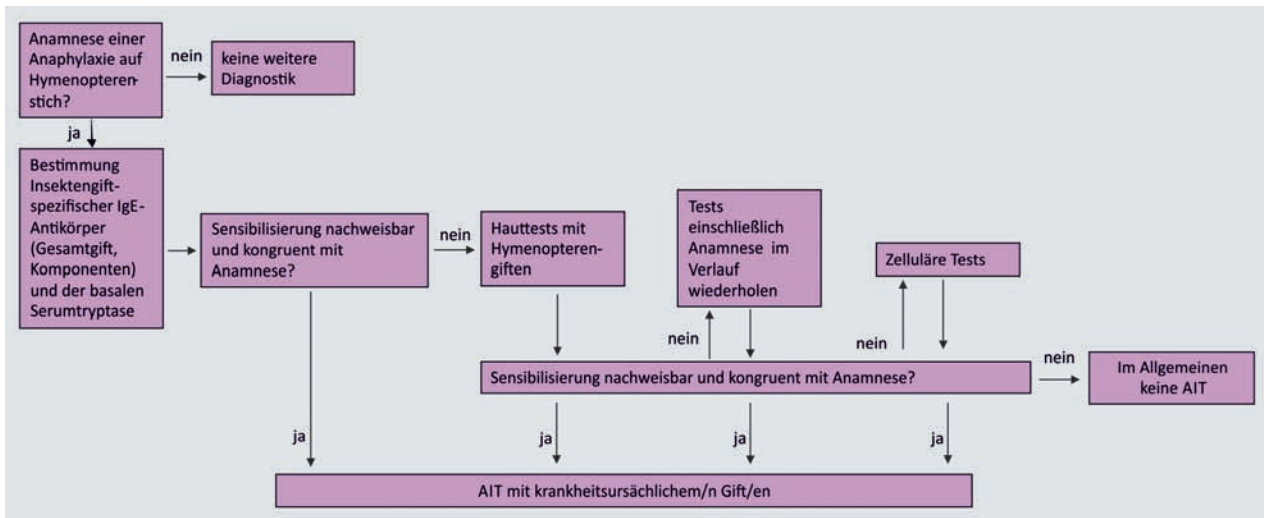


Abb. 10. Algorithmus zur Diagnostik bei V. a. Hymenoptereingiftallergie.

Die Indikationsstellung zur HG-AIT mit Bienen- oder Wespengift ist in Abbildung 10 als Algorithmus dargestellt.

5.1.1. Besonderheiten bei Kindern

Bei Kindern unter 2 Jahren besteht gemäß eines Positionspapiers 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 I auch ohne SIT 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 SIT immer noch 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 AIT 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

Tab. 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 (zum Beispiel HIV, Hepatitis C)

Kontraindikationen der Hymenopteren-gift-Allergen-Immuntherapie sind zu beachten, wobei sie in begründeten Einzelfällen unter Abwägung von Nutzen und Risiko dennoch erfolgen kann. Die Anwendung von Betablockern oder ACE-Hemmern stellt keine Kontraindikation dar

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 potenzielle Kontraindikationen einer HG-AIT aufgeführten Erkrankungen gibt es keine über Fallberichte hinausreichende Evidenz, weder dahingehend, dass die als potenzielle 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 (zum Beispiel Abschwächung der Adrenalinwirkung bei β -Blockern) aufgeklärt werden. Darüber ist der Patient zu informieren und diese Aufklärung bei der schriftlichen Aufklärung/Einverständniserklärung vor HG-AIT zu dokumentieren.

Temporäre Kontraindikationen der HG-AIT (Tab. 12) gelten wie bei der Behandlung mit Aeroallergenen [97]. Darüber hinaus sollte die Behandlung nicht bei akuten Infektionserkrankungen, zum Beispiel grippaler Infekt, oder in engem zeitlichen 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 soll erst danach durchgeführt werden.

Ob Kontraindikationen, wie zum Beispiel 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 Metastasierungsrisi-

kos 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 SIT 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 erythematodes). 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 (zum Beispiel > 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

Die Standarddosis der Hymenopterengift-Allergen-Immuntherapie beträgt 100 µg Insektengift, wobei bei Bienengift-Allergie und erhöhtem Sticherisiko oder dem Risiko für besonders schwere Anaphylaxie bei Erwachsenen ab Beginn eine Erhaltungsdosis von 200 µg erwogen werden kann

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].

Zum gleichzeitigen Einsatz von immunmodulierenden Arzneimitteln wie Biologika und HG-AIT liegen ebenfalls nur begrenzt Daten vor. Aus immunologischer Sicht könnten die Th2-Immunantwort inhibierenden 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 unbeeinträchtigt 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.

5.3. Praktische Durchführung der hymenopterengiftspezifischen 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 SIT 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 zu Kontraindikationen der hymenopterengiftspezifischen 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 (zum Beispiel AIDS-Stadium), unzureichende Compliance, unbehandelte, chronische Infektion (zum Beispiel HIV, Hepatitis C), Schwangerschaft (für eine Einleitung) 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

Tab. 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	
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.

Tab. 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 Hymenoptereingift).

Tag	Minuten	Schema 1 (FR)	Schema 2 (AB)
		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	

Empfehlungen zur praktischen Durchführung der hymenoptereingift-spezifischen Immuntherapie (HG-AIT)	Konsensstärke
32. Die Standarderhaltungsdosis der HG-AIT soll 100 µg Hymenoptereingift 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 SIT 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 SIT 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 Dolichovespula-gift 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 wässrige oder Tyrosin adsorbiertes Präparat aus dem europäischen Ausland bezogen werden (zum Beispiel Fa. Anallergo, Italien). Polistesgifte spielen bislang vor allem im Mittelmeerraum eine Rolle und sind dort bei verschiedenen Anbietern kommerziell verfügbar.

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-SIT 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 zum Beispiel 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.

Empfehlungen zur Auswahl des Giftes für die hymenoptereingift-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 zu 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 Erhaltungstherapie. Aufgrund des Aluminiumzusatzes ist bei Verwendung einer

5.3.3. Steigerungsphase

Für die Steigerungsphase gibt es zahlreiche Therapieprotokolle (Tab. 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 SIT (ambulant mit wässriger oder aluminiumhydroxidadsorbierter 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-

Für die Aufdosierung eignen sich verschiedene Steigerungsprotokolle. Die vorbeugende Gabe eines H1-blockierenden Antihistaminikums kann zur Reduktion von Nebenwirkungen beitragen

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.

5.4. Nebenwirkungen der HG-AIT

5.4.1. Lokale Reaktionen

Bei den meisten Patienten treten in der Steigerungsphase der Hymenoptereingift-Allergen-Immuntherapie (HG-AIT) an den Injektionsstellen deutliche Rötungen und Schwellungen auf, die im weiteren Verlauf 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 zum 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 Erhaltungphase [122], bei Behandlung mit Bienengift häufiger als bei Therapie mit

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 Depotpräparates ab dem 3. Jahr alle 8 Wochen verabreicht werden.	Konsens

Bei wiederholt auftretenden mittelschweren bis schweren Systemreaktionen im Rahmen der Hymenopterenengift-Immuntherapie sollen begünstigende Co-Faktoren ermittelt und möglichst ausgeschaltet werden sowie die präventive Gabe eines H1 blockierenden Antihistaminikums versucht werden. Ist dies und auch eine weitere Aufdosierung nicht zielführend, sollte eine begleitende Behandlung mit einem Anti-IgE Antikörper im Rahmen eines Off-Label-Use vorgenommen werden

Wespengift [53, 96, 102]. Bei Patienten mit Mastozytose [131] oder erhöhter bST [102] waren anaphylaktische Reaktionen als Therapie Nebenwirkung 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 Reaktionen 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.

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 [59, 133], 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. Allergen-Immuntherapie 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 SIT 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

Empfehlungen zur Reduktion von Nebenwirkungen bei hymenopterenengiftspezifischer 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

Tab. 15. Vorgehen bei wiederholten systemischen allergischen Reaktionen auf spezifische Immuntherapie mit Hymenopterengift.

1. Ermittlung (und, soweit möglich, Beseitigung) von Risikofaktoren für systemische allergische Reaktionen bei HG-AIT <ul style="list-style-type: none"> • 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 3 Monate, dann erneuter Versuch eine Aufdosierung
4. Vorbehandlung mit einem Anti-IgE-Antikörper (300 mg Omalizumab): zum Beispiel fünf, drei und eine Woche vor erneuter Aufdosierung (ggf. > 100 µg Erhaltungsdosis) und anschließend für 4 – 6 Monate alle 4 Wochen [nach 134]

(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.

Empfehlungen zum Vorgehen bei wiederholten systemischen allergischen Nebenwirkungen bei Hymenopterengift-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 3 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 vertragene wurde, für 5 Jahre alle 4 Wochen verabreicht werden.	Konsens

5.4.4. Ungewöhnliche Nebenwirkungen

Äußerst selten sind ungewöhnliche Nebenwirkungen der SIT, beispielsweise serumkrankheitsartige Reaktionen, Granulome an der Injektionsstelle oder Vasculitis allergica [97]. Bei allen im zeitlichen Zusammenhang mit einer SIT 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 aluminiumhydroxidfreies 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-AK im Serum auf die Therapieallergene; später nehmen Hauttestreagibilität und die Konzentration Insektengift-sIgE-AK 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.

Der Eintritt einer klinischen Schutzwirkung kann nur durch eine neuerliche Stichexposition überprüft werden. Eine dazu geeignete Stichprovokation kann aus Praktikabilitätsgründen nur wenigen Patienten angeboten werden

Hierfür kann eine Stichprovokation (siehe auch 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 zum Beispiel 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 Stich durch ein irrelevantes Insekt oder ungenügende Giftabgabe (Stich im Vorbeiflug) sein [133].

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-SIT bei Erwachsenen sind unklar; möglicherweise liegt es an der unterschiedlichen Zusammensetzung der Gifte oder einem Dosisphänomen, da bei einem Bienenstich üblicherweise eine höhere Giftdosis 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 (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

Tab. 16. Therapieversagen nach [59].

Risikofaktoren beziehungsweise Prädiktoren für Therapieversagen
– Bienengift > Wespengift
– wiederholte systemische allergische Reaktionen bei HG-AIT
– Mastozytose, erhöhte bST
Protective Faktoren
– höhere Behandlungsdosis (auch Doppelhyposensibilisierung)
– längere Behandlungsdauer

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

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.

pie 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),
 - Herz-/Kreislauf- oder Atemstillstand durch Hymenopterengiftanaphylaxie oder anderen außergewöhnlich hohen Risiken (zum Beispiel hereditäre Alpha-Tryptasämie).

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

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 – 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 SIT 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].

5.7. Therapiedauer

Die Erhaltungstherapie sollte alle 4 – 6 (bei Depotpräparaten bis alle 8) Wochen verabreicht werden und bei Erwachsenen mindestens 3 und üblicherweise 5 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 Thera-

Empfehlungen zur Dauer der Hymenoptereingift-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. Herz-/Kreislauf- oder Atemstillstand aufgrund eines Hymenopterenstichs und • anderen besonderen individuellen Konstellationen für ein erhöhtes individuelles Risiko (zum Beispiel hereditäre Alpha-Tryptasämie) 	stark
49. Bei stark erhöhter, nicht vermeidbarer (zum Beispiel beruflicher) Insektenexposition kann bei Erwachsenen die HG-AIT bis zum Ende des intensiven Kontaktes erfolgen.	Konsens

5.8. Kontrollen nach Abschluss der hymenoptereingiftspezifischen Immuntherapie

Auch nach Beendigung der HG-AIT sind Maßnahmen zur Vermeidung erneuter Stiche (Tab. 8) und ggf. wie oben dargestellt das Mitführen der persönlichen Notfallmedikation durch den Patienten erforderlich (Tab. 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.

Finanzielle Unterstützung

Die digitalen Konferenzen (GoToTraining) und die Moderation wurden von der DGAKI finanziert. Darüber hinaus wurden keine Honorare bezahlt.

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte wurden über das AWMF-Portal [interessenerklärungonline.de](https://www.awmf.org/leitlinien/) erfasst, durch den Interessenkonfliktbeauftragten der DGAKI ausgewertet (Details siehe Leitlinienbericht) und entsprechend der AWMF tabellarisch dargestellt. Der Leitlinienbericht und die Tabelle zu Interessenkonflikten sind unter www.awmf.org/leitlinien/ verfügbar.

Literatur

- [1] Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Röver 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. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J.* 2011; 20: 318-339. [CrossRef](#)
- [2] Beyer M, Geraedts M, Gerlach FM, Gülich M, Kopp I, Lelgemann M, Ollenschläger G, Selbmann HK, Thole H, Windeler J. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (eds). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI): Fassung 2005/2006 + Domäne 8

- (2008). <https://www.leitlinien.de/hintergrund/leitliniengrundlagen#delbi>.
- [3] Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, Antolin-Amérigo D, Bilò MB, Bokanovic D, Calderon MA, Cichočka-Jarosz E, Oude Elberink JN, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Mosbech H, Ollert M, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 342-365. [CrossRef PubMed](#)
 - [4] Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, Antolin-Amérigo D, Cichočka-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, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018; 73: 744-764. [Cross-Ref PubMed](#)
 - [5] Bilò BM, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005; 60: 1339-1349. [CrossRef PubMed](#)
 - [6] Tripolt P, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U, Laipold K, Binder B, Sturm GJ. Large local reactions and systemic reactions to insect stings: Similarities and differences. *PLoS One*. 2020; 15: e0231747. [Cross-Ref PubMed](#)
 - [7] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977; 1: 466-469. [CrossRef PubMed](#)
 - [8] 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. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 157: 275-280. [CrossRef PubMed](#)
 - [9] Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 698-704.e1. [Cross-Ref PubMed](#)
 - [10] Francuzik 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-Gęsicka I, Van der Brempt X, Scherer Hofmeier K, Treudler R, Wagner N, Wedi B, et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147: 653-662.e9. [CrossRef PubMed](#)
 - [11] Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 1169-1178. [CrossRef PubMed](#)
 - [12] Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. *Allergy*. 1983; 38: 195-200. [CrossRef PubMed](#)
 - [13] Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 1099-1110. [CrossRef PubMed](#)
 - [14] Rahimian R, Shirazi FM, Schmidt JO, Klotz SA. Honeybee Stings in the Era of Killer Bees: Anaphylaxis and Toxic Envenomation. *Am J Med*. 2020; 133: 621-626. [CrossRef PubMed](#)
 - [15] Geoffroy S, Fremery A, Lambert Y, Marty C, Elenga N. Case Report: Acute Kidney Failure due to Massive Envenomation of a Two-Year-Old Child Caused by Killer Bee Stings. *Am J Trop Med Hyg*. 2021; 105: 222-224. [CrossRef PubMed](#)
 - [16] West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG. Massive hymenoptera envenomation in a 3-year-old. *Pediatr Emerg Care*. 2011; 27: 46-48. [CrossRef PubMed](#)
 - [17] Geoffroy S, Lambert Y, Fremery A, Marty C, André N. Case Report: "Killer Bee" Swarm Attacks in French Guiana: The Importance of Prompt Care. *Am J Trop Med Hyg*. 2021; 105: 225-229. [CrossRef PubMed](#)
 - [18] Reisman RE, Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 84: 331-337. [Cross-Ref PubMed](#)
 - [19] Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, Makris M, Katsarou-Katsari A. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29: 93-95. [CrossRef PubMed](#)
 - [20] Kutlu A, Aydin E, Goker K, Karabacak E, Ozturk S. Cold-induced urticaria with systemic reactions after hymenoptera sting lasting for 10 years. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41: 283-284. [Cross-Ref PubMed](#)
 - [21] 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. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118: 28-54. [CrossRef PubMed](#)
 - [22] Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8: 330-337. [CrossRef PubMed](#)
 - [23] Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, Hompes S. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012; 67: 691-698. [CrossRef PubMed](#)
 - [24] Lange J, Cichočka-Jarosz E, Marczak H, Krauze A, Tarczoń I, Świebicka E, Lis G, Brzyski P, Nowak-Węgrzyn A. Natural history of Hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116: 225-229. [CrossRef PubMed](#)
 - [25] Clifford D, Ni Chaoimh C, Stanley E, O'B Hourihane J. A longitudinal study of hymenoptera stings in preschool children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30: 93-98. [CrossRef PubMed](#)
 - [26] Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy*. 2020; 75: 535-545. [CrossRef PubMed](#)
 - [27] Arıkan-Ayyıldız Z, Isik S, Babus S, Ucku R, Caglayan-Sozmen S, Karaman O, Uzuner N. Allergic reactions to Hymenoptera stings in Turkish school children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; 44: 41-45. [CrossRef PubMed](#)
 - [28] Jennings A, Duggan E, Perry JJ, Hourihane JO. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21: 1166-1170. [CrossRef PubMed](#)
 - [29] Quercia O, Incorvaia C, Marseglia GL, Puccinelli P, Dell'albani I, Emiliani F, Frati F, Stefanini GF. Prevalence and incidence of reactions to insect stings in children: a reappraisal. *Minerva Pediatr*. 2014; 66: 257-260. [PubMed](#)
 - [30] Blank S, Haemmerle S, Jaeger T, Ruskamp D, Ring J, Schmidt-Weber CB, Ollert M. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and sensitization in the population-representative German KORA cohort. *Allergo J Int*. 2019; 28: 183-191. [CrossRef](#)

- [31] *Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ*. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy*. 2011; *66*: 1395-1396. [CrossRef PubMed](#)
- [32] *Öziş Baba Ö, Kaya G, Haktanir Abul M, Kakkıkaya N, Çakır M, Orhan F*. Prevalence and characteristics of Hymenoptera venom allergy in urban school children aged 6 to 18 years living in Trabzon. *Turk J Med Sci*. 2021; *51*: 1092-1097. [CrossRef PubMed](#)
- [33] *Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szkló M, Valentine MD, Lichtenstein LM*. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA*. 1989; *262*: 240-244. [CrossRef PubMed](#)
- [34] *Schäfer T*. Epidemiologie der Insektengiftallergie. *Allergo J*. 2009; *18*: 353-358. [CrossRef](#)
- [35] *Schäfer T, Przybilla B*. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy*. 1996; *51*: 372-377. [CrossRef PubMed](#)
- [36] *Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, Crailsheim K, Hemmer W, Aberer W*. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; *133*: 1635-43.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [37] *Haftenberger M, Laußmann D, Ellert U, Kalcklösch M, Langen U, Schlaud M, Schmitz R, Thamm M*. 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)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013; *56*: 687-697. [CrossRef PubMed](#)
- [38] *Goldberg A, Confino-Cohen R*. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; *100*: 182-184. [CrossRef PubMed](#)
- [39] *Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B, Aberer W*. Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999; *120*: 166-168. [CrossRef PubMed](#)
- [40] *Sturm GJ, Böhm E, Trummer M, Weiglhofer I, Heinemann A, Aberer W*. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy*. 2004; *59*: 1110-1117. [CrossRef PubMed](#)
- [41] *Hemmer W*. Kreuzreaktionen zwischen Hymenoptereingiftallergenen. *Allergo J*. 2009; *18*: 359-372. [CrossRef](#)
- [42] *Mueller HL*. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res*. 1966; *3*: 331-333. [CrossRef PubMed](#)
- [43] *Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, Heller A, Hoffmann F, Huttegger I, Jakob T, Klimek L, Kopp MV, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Seifert R, Stöcker B, et al*. 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 Allergology 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 Pediatric 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). *Allergo J Int*. 2021; *30*: 1-25. [CrossRef PubMed](#)
- [44] *Mauss V*. Bionomie und Abwehrverhalten der in Deutschland vorkommenden allergologisch bedeutsamen Bienen und Faltenwespen. *Hautarzt*. 2008; *59*: 184-193. [CrossRef PubMed](#)
- [45] *Baker TW, Forester JP, Johnson ML, Sikora JM, Stoffi A, Stahl MC*. Stinging insect identification: Are the allergy specialists any better than their patients? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; *116*: 431-434. [CrossRef PubMed](#)
- [46] *Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H*. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1996; *51*: 216-225. [CrossRef PubMed](#)
- [47] *Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG*. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; *93*: 431-436. [CrossRef PubMed](#)
- [48] *Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haerberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, et al*. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; *124*: 1047-1054. [CrossRef PubMed](#)
- [49] *Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A*. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy*. 2011; *66*: 222-228. [CrossRef PubMed](#)
- [50] *Arzt L, Bokanovic D, Schwarz I, Schrautzer C, Massone C, Horn M, Aberer W, Sturm G*. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy*. 2016; *71*: 1632-1634. [CrossRef PubMed](#)
- [51] *Haerberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U*. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003; *33*: 1216-1220. [CrossRef PubMed](#)
- [52] *Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, Burow G, Mitev V, Biedermann T*. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy*. 2010; *65*: 919-923. [CrossRef PubMed](#)
- [53] *Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, Alfaya Arias T, Antolín-Amérigo D, Bonadonna P, Boni E, Božek A, Chelmińska M, Ernst B, Frelih N, Gawlik R, Gelincik A, Hawranek T, Hoetzenecker W, Jiménez Blanco A, Kita K, Kendirlian R, Košnik M, Laipold K, et al*. β -blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy*. 2021; *76*: 2166-2176. [CrossRef PubMed](#)
- [54] *Valent P, Akin C, Metcalfe DD*. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging

- treatment concepts. *Blood*. 2017; 129: 1420-1427. [CrossRef PubMed](#)
- [55] Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M, Kerler R, Petat-Dutter K, Horny HP, Sotlar K. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol*. 2014; 27: 19-29. [CrossRef PubMed](#)
- [56] Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, Schmetterer KG, Gisslinger B, Uyanik G, Hadzijušević E, Esterbauer H, Gleixner KV, Krauth MT, Pfeilstöcker M, Keil F, Gisslinger H, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Sperr WR, Valent P, et al. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*. 2021; 137: 238-247. [Cross-Ref PubMed](#)
- [57] Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb 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. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147: 622-632. [CrossRef PubMed](#)
- [58] Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, Castellani L, Bonetto C, Frattini F, Dama A, Martinelli G, Chilosi M, Senna G, Pizzolo G, Zanotti R. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 680-686. [CrossRef PubMed](#)
- [59] 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. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44: 736-746. [CrossRef PubMed](#)
- [60] Jennings S, Russell N, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, Valent P, Akin C. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2: 70-76. [CrossRef PubMed](#)
- [61] Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, Buyuktiyaki B, Arik Yilmaz E, Sekerel BE, Soyler OU, Tuncer A. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. *Allergy*. 2013; 68: 386-391. [CrossRef PubMed](#)
- [62] Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008; 63: 226-232. [CrossRef PubMed](#)
- [63] Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 950-955. [CrossRef PubMed](#)
- [64] Nassiri M, Babina M, Döller S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 491-499. [CrossRef PubMed](#)
- [65] Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82: 370-381. [CrossRef PubMed](#)
- [66] Solley GO. Stinging and biting insect allergy: an Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93: 532-537. [CrossRef PubMed](#)
- [67] Skudlik C, Römer W, Brandenburg S, John SM. Insektenstiche und Insektenstichallergien im Beruf: medizinische und versicherungsrechtliche Schlussfolgerungen. *Dermatol Beruf Umw*. 2012; 60: 92-95. [CrossRef](#)
- [68] Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Wilson IB, Altmann F, Wöhrl S, Götz M, Jarisch R. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 1045-1052. [CrossRef PubMed](#)
- [69] Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy*. 2009; 64: 543-548. [CrossRef PubMed](#)
- [70] Blank S, Seismann H, Bockisch B, Braren I, Cifuentes L, McIntyre M, Rühl D, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW, Grunwald T, Spillner E. Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight Hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3. *J Immunol*. 2010; 184: 5403-5413. [CrossRef PubMed](#)
- [71] Jakob T, Müller U, Helbling A, Spillner E. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17: 363-372. [CrossRef PubMed](#)
- [72] Blank S, Bazon ML, Grosch J, Schmidt-Weber CB, Brochetto-Braga MR, Bilò MB, Jakob T. Antigen 5 Allergens of Hymenoptera Venoms and Their Role in Diagnosis and Therapy of Venom Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020; 20: 58. [CrossRef PubMed](#)
- [73] Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, Lauret MG, Loiry M. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30: 1166-1171. [CrossRef PubMed](#)
- [74] Eberlein-König B, Rakoski J, Behrendt H, Ring J. Use of CD63 expression as marker of in vitro basophil activation in identifying the culprit in insect venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004; 14: 10-16. [PubMed](#)
- [75] Erdmann SM, Sachs B, Kwiczen R, Moll-Słodowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy*. 2004; 59: 1102-1109. [CrossRef PubMed](#)
- [76] Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 1730-1737. [CrossRef PubMed](#)
- [77] Müller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy*. 1989; 44: 412-418. [CrossRef PubMed](#)
- [78] Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: 647-660. [Cross-Ref PubMed](#)
- [79] Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Gröbl A, Jung K, Klimek L, Müschen H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. *Allergo J*. 2010; 19: 402-415. [CrossRef](#)
- [80] Möbs C, Wiedemann D, Pfützner W. Evaluation of a modified skin prick test for diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergo J Int*. 2019; 28: 43-49. [CrossRef](#)

- [81] *Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ.* Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. *Allergy.* 2013; 68: 542-544. [CrossRef PubMed](#)
- [82] *Bauer CP.* Stichprovokationen zur Diagnostik von Insektengift-Allergien? *Allergologie.* 1986; 9: S14.
- [83] *Harries MG, Kemeny DM, Youlten LJ, Mills MM, Lessof MH.* Skin and radioallergosorbent tests in patients with sensitivity to bee and wasp venom. *Clin Allergy.* 1984; 14: 407-412. [CrossRef PubMed](#)
- [84] *Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Søborg M.* Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three-year follow-up study. *Clin Allergy.* 1986; 16: 433-440. [CrossRef PubMed](#)
- [85] *Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W.* Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 148: 261-264. [CrossRef PubMed](#)
- [86] *Bilò MB, Cichočka-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.* Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings – an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy.* 2016; 71: 931-943. [CrossRef PubMed](#)
- [87] *Goldberg A, Confino-Cohen R.* Bee venom immunotherapy – how early is it effective? *Allergy.* 2010; 65: 391-395. [CrossRef PubMed](#)
- [88] *Fiedler C, Mieke U, Treudler R, Kiess W, Prenzel F.* Long-Term Follow-Up of Children after Venom Immunotherapy: Low Adherence to Anaphylaxis Guidelines. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017; 172: 167-172. [CrossRef PubMed](#)
- [89] *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, et al; Authors/Task Force Members; ESC Scientific Document Group.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24: 4-131. [CrossRef PubMed](#)
- [90] *Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM.* A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med.* 1978; 299: 157-161. [CrossRef PubMed](#)
- [91] *Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R.* Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. *Allergy.* 1979; 34: 369-378. [CrossRef PubMed](#)
- [92] *Fischer J, Teufel M, Feidt A, Giel KE, Zipfel S, Biedermann T.* Tolerated wasp sting challenge improves health-related quality of life in patients allergic to wasp venom. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 489-490. [CrossRef PubMed](#)
- [93] *Koschel DS, Schmies M, Weber CN, Höffken G, Balck F.* Tolerated sting challenge in patients on Hymenoptera venom immunotherapy improves health-related quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24: 226-230. [PubMed](#)
- [94] *Kranert P, Forchhammer S, Volc S, Stenger F, Schaller M, Fischer J.* Safety and Effectiveness of a 3-Day Rush Insect Venom Immunotherapy Protocol. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181: 111-118. [CrossRef PubMed](#)
- [95] *Eitel T, Zeiner KN, Assmus K, Ackermann H, Zoeller N, Meissner M, Kaufmann R, Kippenberger S, Valesky EM.* Impact of specific immunotherapy and sting challenge on the quality of life in patients with hymenoptera venom allergy. *World Allergy Organ J.* 2021; 14: 100536. [CrossRef PubMed](#)
- [96] *Müller U, Helbling A, Berchtold E.* Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 89: 529-535. [CrossRef PubMed](#)
- [97] *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, et al; Commenting participation and process support.* 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 (DGHN-KHC), 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 (B added D). *Allergol Select.* 2022; 6: 167-232. [CrossRef PubMed](#)
- [98] *Valentine MD, Schubert KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwitrovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM.* The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1601-1603. [CrossRef PubMed](#)
- [99] *Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM.* Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med.* 2004; 351: 668-674. [CrossRef PubMed](#)
- [100] *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.* Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70: 897-909. [CrossRef PubMed](#)
- [101] *Wöhrl S, Kinaciyan T, Jalili A, Stingl G, Moritz KB.* Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 156: 313-319. [CrossRef PubMed](#)
- [102] *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, et al.* Predictors of side effects during the build-up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. A study of the EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 105-111. [CrossRef PubMed](#)
- [103] *Erasmus C, Blackwood W, Wilson J.* Infantile multicystic encephalomalacia after maternal bee sting anaphylaxis during pregnancy. *Arch Dis Child.* 1982; 57: 785-787. [CrossRef PubMed](#)

- [104] Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 709-712. [CrossRef PubMed](#)
- [105] Mortasawi V, Pfützner W. Allergen-Immunotherapie: Facts und FAQs. *Hautarzt.* 2021; 72: 760-769. [CrossRef PubMed](#)
- [106] Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Infectious complications and vaccination recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 191-198. [CrossRef PubMed](#)
- [107] Ledford DK. Allergen immunotherapy in patients receiving methotrexate. <https://www.aaaai.org/allergist-resources/ask-the-expert/answers/2021/allergen-immuno>. Date of access: August 30, 2023.
- [108] Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine.* 2016; 83: 135-141. [CrossRef PubMed](#)
- [109] Malipiero G, Melone G, Puggioni F, Pawankar R, Heffler E, Paoletti G. Allergen immunotherapy and biologics in respiratory allergy: friends or foes? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021; 21: 16-23. [CrossRef PubMed](#)
- [110] Pfützner W, Schuppe M. Use of biologics in allergen immunotherapy. *Allergol Select.* 2021; 5: 108-118. [CrossRef PubMed](#)
- [111] 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. Short-term subcutaneous allergy immunotherapy and dupilumab are well tolerated in allergic rhinitis: a randomized trial. *J Asthma Allergy.* 2021; 14: 1045-1063. [CrossRef PubMed](#)
- [112] Gao YD, Agache I, Akdis M, Nadeau K, Klimek L, Jutel M, Akdis CA. The effect of allergy and asthma as a comorbidity on the susceptibility and outcomes of COVID-19. *Int Immunol.* 2022; 34: 177-188. [CrossRef PubMed](#)
- [113] Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 67: 370-374. [CrossRef PubMed](#)
- [114] Kosnik M, Korosec P, Silar M, Music E, Erzen R. Wasp venom is appropriate for immunotherapy of patients with allergic reaction to the European hornet sting. *Croat Med J.* 2002; 43: 25-27. [PubMed](#)
- [115] Stern A, Wüthrich B, Müllner G. Successful treatment of occupational allergy to bumblebee venom after failure with honeybee venom extract. *Allergy.* 2000; 55: 88-91. [CrossRef PubMed](#)
- [116] Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy.* 2004; 59: 589-595. [CrossRef PubMed](#)
- [117] Bilò MB, Severino M, Cilia M, Pio A, Casino G, Ferrarini E, Campodonico P, Milani M. The VISYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 57-61. [CrossRef PubMed](#)
- [118] Quercia O, Rafanelli S, Puccinelli P, Stefanini GF. The safety of cluster immunotherapy with aluminium hydroxide-adsorbed honey bee venom extract. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2001; 11: 27-33. [PubMed](#)
- [119] Blank S, Seismann H, Michel Y, McIntyre M, Cifuentes L, Braren I, Grunwald T, Darsow U, Ring J, Bredehorst R, Ollert M, Spillner E. Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy.* 2011; 66: 1322-1329. [CrossRef PubMed](#)
- [120] Blank S, Etzold S, Darsow U, Schiener M, Eberlein B, Russkamp D, Wolf S, Graessel A, Biedermann T, Ollert M, Schmidt-Weber CB. Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13: 2482-2489. [CrossRef PubMed](#)
- [121] Frick M, Fischer J, Helbling A, Ruëff F, Wieczorek D, Ollert M, Pfützner W, Müller S, Huss-Marp J, Dorn B, Biedermann T, Lidholm J, Ruecker G, Bantleon F, Miede M, Spillner E, Jakob T. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 1663-1671.e9. [CrossRef PubMed](#)
- [122] Mosbech H, Müller U, Behalf Of The Study Group O; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy.* 2000; 55: 1005-1010. [CrossRef PubMed](#)
- [123] Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 1231-1235. [CrossRef PubMed](#)
- [124] Sturm G, Kränke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 928-933. [CrossRef PubMed](#)
- [125] Bernkopf K, Rönsch H, Spornraft-Ragaller P, Neumeister V, Bauer A. Safety and tolerability during build-up phase of a rush venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116: 360-365. [CrossRef PubMed](#)
- [126] Stock R, Fischer T, ABmus K, Zoeller N, Ackermann H, Kaufmann R, Meissner M, Valesky E. Safety and tolerability of venom immunotherapy: Evaluation of 581 rush- and ultra-rush induction protocols (safety of rush and ultra-rush venom immunotherapy). *World Allergy Organ J.* 2020; 14: 100496. [CrossRef PubMed](#)
- [127] Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy.* 2000; 55: 484-488. [CrossRef PubMed](#)
- [128] Wöhrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007; 144: 137-142. [CrossRef PubMed](#)
- [129] Cadario G, Marengo F, Ranghino E, Rossi R, Gatti B, Cantone R, Bona F, Pellegrino R, Feyles G, Puccinelli P, Burastero SE. Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2004; 14: 127-133. [PubMed](#)
- [130] Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy.* 1997; 52: 94-96. [CrossRef PubMed](#)
- [131] Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of ven-

- om immunotherapy. *Allergy*. 2009; 64: 1237-1245. [CrossRef PubMed](#)
- [132] Müller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, Steiner U, Haeblerli G, Akdis M, Helbling A, Schnyder B, Blaser K, Akdis C. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 1001-1007. [CrossRef PubMed](#)
- [133] Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 87: 702-709. [CrossRef PubMed](#)
- [134] Stretz E, Oppel EM, Rärer HC, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B, Ruëff F. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 1631-1639. [CrossRef PubMed](#)
- [135] Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Omalizumab ermöglicht Einleitung einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienengift bei Risikopatient mit erhöhter Serumtryptase. *Allergo J*. 2005; 14: 515.
- [136] Fischer J, Knaudt B, Caroli UM, Biedermann T. Factory packed and expired – about emergency insect sting kits. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008; 6: 729-733. [CrossRef PubMed](#)
- [137] Saulite I, Hoetzenecker W, Guenova E, Schmid-Grendelmeier P, Glatz M. Skin Test Reactivity to Hymenoptera Venom after Venom Immunotherapy Correlates Inversely with the IgG/IgE Ratio. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017; 174: 190-199. [Cross-Ref PubMed](#)
- [138] Urbanek R, Kemeny DM, Richards D. Sub-class of IgG anti-bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy. *Clin Allergy*. 1986; 16: 317-322. [CrossRef PubMed](#)
- [139] Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 1027-1032. [CrossRef PubMed](#)
- [140] Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 385-390. [CrossRef PubMed](#)
- [141] Adelmeyer J, Pickert J, Pfützner W, Möbs C. Long-term impact of hymenoptera venom immunotherapy on clinical course, immune parameters, and psychosocial aspects. *Allergol Select*. 2021; 5: 57-66. [CrossRef PubMed](#)
- [142] Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99: 352-357. [CrossRef PubMed](#)
- [143] Kontou-Fili K, Pitsios C, Kompoti E, Giannakopoulos D, Kouridakis S. Safety and Efficacy of a Progressively Prolonged Maintenance Interval of Venom Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 176: 39-43. [CrossRef PubMed](#)
- [144] Kochuyt AM, Van Hoeyveld E, Stevens EA. Occupational allergy to bumble bee venom. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: 190-195. [CrossRef PubMed](#)

F. Ruëff¹, A. Bauer², S. Becker³, R. Brehler⁴, K. Brockow⁵, A.M. Chaker⁶, U. Darsow⁵, J. Fischer⁷, T. Fuchs⁸, M. Gerstlauer⁹, S. Gernert¹⁰, E. Hamelmann¹¹, W. Hötzenecker¹², L. Klimek¹³, L. Lange¹⁰, H. Merk¹⁴, N.K. Mülleneisen¹⁵, I. Neustädter¹⁶, W. Pfützner¹⁷, W. Sieber¹⁸, H. Sitter¹⁹, C. Skudlik²⁰, R. Treudler²¹, B. Wedi²², S. Wöhrl²³, M. Worm²⁴ und T. Jakob²⁵

¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, ²Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, ³Universität HNO-Klinik, Tübingen, ⁴Klinik für Hautkrankheiten, Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Münster, ⁵Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, ⁶Universität HNO-Klinik, Technische Universität München, ⁷Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg, ⁸Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, ⁹Klinik für Kinder und Jugendliche, Universitätsklinikum Augsburg, ¹⁰Abteilung für Pädiatrie, St. Marien-Hospital, GFO Kliniken, Bonn, ¹¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Zentrum Bethel, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, ¹²Med Campus III, Kepler Universitätsklinikum GmbH, Linz, Österreich, ¹³Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, ¹⁴Klinik für Dermatologie und Allergologie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, ¹⁵Asthma-Allergiezentrum, Leverkusen, ¹⁶Cnopfsche Kinderklinik, Nürnberg, ¹⁷Klinik für Dermatologie und Allergologie, UKGM Standort Marburg, Philipps-Universität Marburg, ¹⁸Krankenhaus Wörth an der Donau, ¹⁹Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps-Universität Marburg, ²⁰Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück und BG Klinikum Hamburg, Osnabrück und Hamburg, ²¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig, ²²Comprehensive Allergy Center, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, ²³Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), Wien, Österreich, ²⁴Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Berlin, ²⁵Klinik für Dermatologie und Allergologie, UKGM Standort Gießen, Justus Liebig Universität Gießen

Buchbesprechung

Book review



Buchbesprechung

Pflanzen und Haut. Dermatologisch bedeutsame Abwehrstrategien der Pflanzen in Europa. Von Andreas Montag. 2023. XXIII, 1.060 Seiten, zahlreiche Abbildungen. Springer Verlag, Heidelberg, Euro 299,99. ISBN 978-3-662-63013-6, ISBN 978-3-662-63014-3 (eBook) DOI 10.1007/978-3-662-63014-3.

Wie alle Dermatologinnen und Dermatologen grundsätzlich wissen, können Pflanzen toxische, allergene, phototoxische oder photoallergene Stoffe beinhalten. Aber welche Pflanzen im Einzelnen sind bedenklich, welche kommen als Auslöser einer Dermatitis oder einer anderen Hautreaktion in Frage? Wie kann man eine entsprechende Diagnose stellen und was kann man im Akutfall tun?

Dr. Andreas Montag, niedergelassener Dermatologe aus Hamburg, mit leidenschaftlichem Interesse an Botanik und Zoologie sowie an Fotografie, ist sicherlich etlichen Lesern durch seine exzellenten Vorträge über Hauterkrankungen durch Tier- und Pflanzenkontakte bekannt. Jetzt ist sein umfassendes Buch über Pflanzen, ihre relevanten Inhaltsstoffe und die bei entsprechendem Kontakt möglichen Haut- und Schleimhautreaktionen erschienen. Ein Mammutwerk und eine schier unerschöpfliche Fundgrube an Information.

Im ersten Teil werden die wichtigsten allgemeinen wissenschaftlichen Grundlagen dargestellt. Man lernt zunächst die mechanischen und toxischen Abwehrstrategien der europäischen Pflanzen kennen, wie zum Beispiel Brennhaare, Kristalle und hautreizende Toxine sowie die vielfältigen Alkaloide, Glykoside, Saponine und Terpene, aber auch die ätherischen Öle und ihre Inhaltsstoffe. Zwei weitere Kapitel sind den phototoxischen und allergenen Pflanzeninhaltsstoffen gewidmet, wobei auch die Soforttypallergene berücksichtigt sind. Der zweite, spezielle Teil des Buches umfasst 191 Steckbriefe von Pflanzen und gegebenenfalls deren Früchten, alphabetisch sortiert von Ackerveilchen bis Zitrone. Hunderte von Abbildungen, zum großen Teil vom Verfasser selbst aufgenommene Fotos, zeigen die Pflanzen, ihre Blüten und ggf. ihre Wurzeln, sowie nicht selten auch die durch sie ausgelösten Dermatitisden. Jeder Steckbrief beschreibt die Pflanze, gibt Informationen zu ihrer Nutzung (Dekoration, Nahrungsmittel, Medizin), führt die dermatologisch und allergologisch relevanten und gegebenenfalls die systemisch giftigen Inhaltsstoffe auf und gibt Hinweise zur Prävention und zur Therapie bei adversen Reaktionen. Dabei liegt der Schwerpunkt bei den Hautreaktionen; es werden aber

auch Vergiftungserscheinungen nach Ingestion beschrieben. Die einzelnen Abschnitte werden ergänzt und bereichert durch kurze, hochinteressante (medizin-)historische Exkurse.

Durch die vielen Abbildungen ist das Buch in der Praxis eine große Hilfe bei der Identifikation der als Auslöser einer Hautreaktion verdächtigen Pflanzen. Die vielen praktischen Hinweise, auch aus der eigenen Erfahrung des Autors, machen das Buch zu einem echten Gewinn für alle Kolleginnen und Kollegen, um nicht zu sagen: zu einem unverzichtbaren Standardwerk.

J. Geier, Göttingen

Industrienachricht

Pharmaceutical News

Physioderm® Curea – Neue Rezeptur auf Basis lamellarer Strukturen*

Der berufliche Hautschutz basiert bekanntermaßen auf drei Säulen – dem Hautschutz, der Hautreinigung und der Hautpflege. Wenn die Desinfektion zusätzlich miteinbezogen wird, ist auch vom Vier-Säulen-Modell die Rede. Jede dieser Säulen trägt zur Gesunderhaltung der Haut bei und sollte immer als Gesamtkonzept gemeinsam mit den anderen Säulen betrachtet werden. Die Hautpflege spielt dabei besonders nach der Arbeit eine wichtige Rolle. Denn während der Arbeit wird die Haut zum Beispiel durch häufiges Händewaschen oder bestimmte Arbeitsstoffe stark beansprucht. Die regelmäßige Verwendung von adäquaten Pflegecremes unterstützt im Nachgang die Regeneration der Haut und stellt deren natürliche Schutzbarriere wieder her [1, 2].

Um die Haut der Beschäftigten bestmöglich zu unterstützen, hat der Euskirchener Hautschutzhersteller Peter Greven Physioderm seine bewährte harnstoffhaltige Pflegecreme grundlegend optimiert. Neben bekannten Pflegestoffen (zum Beispiel Urea, Panthenol, Allantoin oder Bisabolol) ist besonders das neue Emulgatorsystem der Formulierung hervorzuheben. Denn die neue PHYSIODERM® CUREA ist keine klassische O/W-Emulsion. Sie weist eine lamellare Emulsionsstruktur auf, die bisher im beruflichen Hautschutz im Rahmen der Primärprävention nur selten zu finden ist.

*Nach Informationen der Peter Greven Physioderm GmbH, Euskirchen

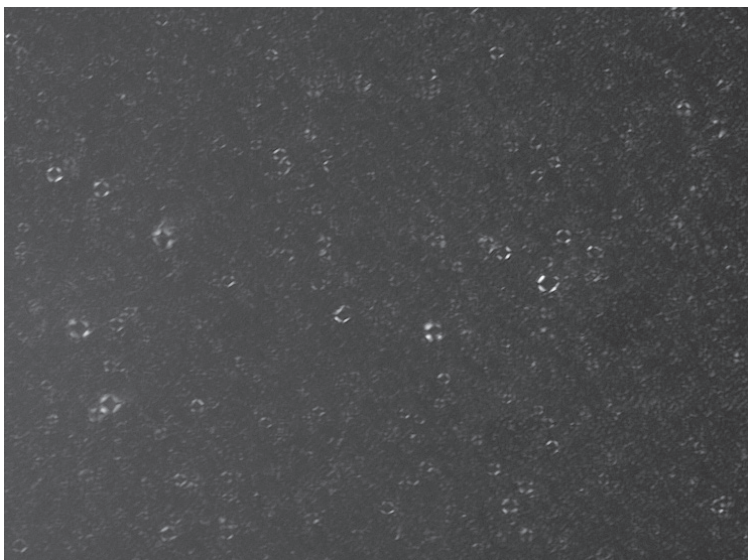


Abb. 1. Polarisationsmikroskopische Aufnahme der neuen Physioderm® Curea/Maltserkreuze.

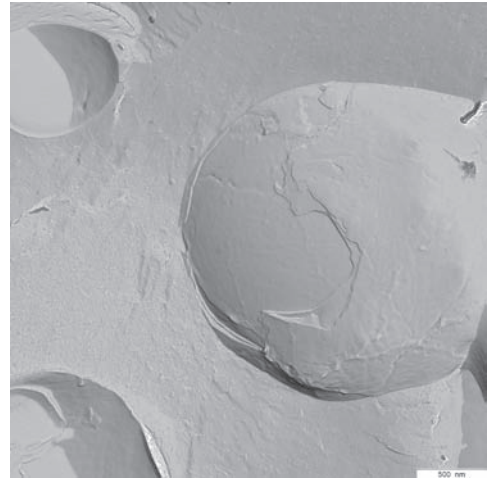


Abb. 2. Cryo-TEM-Aufnahme der neuen Physioderm® Curea/Öltröpfchen umgeben von multilamellaren Strukturen.

Lamellare Struktur der Haut

Das Stratum corneum (= SC) ist die oberste Schicht der menschlichen Haut und schützt diese vor externen Noxen und Allergenen sowie vor epidermale Wasser- und Lipidverlust. Diese natürliche Barrierefunktion des SC beruht auf unterschiedlichen Strukturen und Mechanismen. Neben dem Säureschutzmantel ist auch der intakte Aufbau des SC wichtig für die Schutzfunktion der Haut. Vereinfacht wird der Aufbau mit dem Ziegelstein-Mörtel-Modell erklärt, bei dem die Korneozyten als Ziegelsteine und die interzellulären Lipide als Mörtel dargestellt werden. Die interzellulären Lipide bestehen aus Ceramiden, freien Fettsäuren und Cholesterin sowie deren Derivaten. Durch Elektronenmikroskopie konnte gezeigt werden, dass diese Lipide sich in einer Doppelschicht lamellar anordnen.

Werden die SC-Lipide beispielsweise durch den Gebrauch stark tensidischer Waschlotionen aus der Doppelschicht ausgewaschen, wird die Barriere durchlässiger und als Folge dessen die Haut trocken und empfindlich. Auch die Entstehung von Hauterkrankungen wie atopischer Dermatitis wird begünstigt. Im Ziegelstein-Mörtel-Modell kann das dann durch eine brüchige Mauer dargestellt werden [1, 3].

Vorteile lamellarer Emulsionen

Die Vorteile lamellarer Emulsionen sind bereits seit vielen Jahren bekannt. Sie sind zum Teil wie die Lipiddoppelschichten des Stratum Corneums aufgebaut und können so die hauteigene Barrierefunktion besser stärken als die weit verbreiteten W/O- bzw. O/W-Emulsionen. Lamellare Systeme zeigen



Anja Dick

im Vergleich zu den klassischen Emulsionen einen geringeren Auswascheffekt und tragen so zur Erhaltung der hauteigenen Barrierefunktion bei. Darüber hinaus führen sie zu einer besseren Regeneration gestörter Barrierestrukturen. Die biomimetischen Systeme sind insgesamt sehr gut hautverträglich und eignen sich auf Grund ihrer speziellen Eigenschaften besonders für empfindliche Haut [4]. Durch die Kombination von altbekannten Pflegestoffen sowie den lamellaren Strukturen stellen die neue Physioderm® Curea und die parfümfreie Variante Physioderm® Curea Pure interessante Bausteine zur Vermeidung von Berufsdermatosen dar.

Lamellare Emulsionsstrukturen können unter anderem durch Polarisationsmikroskopie oder durch Kryoelektronenmikroskopie (= Cryo-TEM) nachgewiesen werden. Besonders charakteristisch für lamellare Emulsionssysteme ist der Nachweis über die sogenannten „Malteserkreuze“ im Polarisationsmikroskop (Abb. 1). Abbildung 2 zeigt dagegen eine Cryo-TEM-Aufnahme der Physioderm® Curea, auf der die multilamellaren Strukturen gut zu erkennen sind [5].

Zur Autorin

Anja Dick studierte Pharmazie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Seit 2020 ist die Apothekerin beim Euskirchener Unternehmen Peter Greven Physioderm GmbH tätig, wo sie zum 01. Januar 2024 die Abteilung Forschung und Entwicklung übernahm.

Literatur

- [1] Skudlik C, Schön MP, John SM. Berufsdermatologie. Berlin, Deutschland: Springer. 2023.
- [2] Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, Staubach P. Positionspapier: Diagnostik und Therapie der Xerosis cutis. JDDG. 2018; 16: 3-35.
- [3] van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Biol. Lipids. 2014; 1841: 295-313.
- [4] Lautenschläger H. Dem Juckreiz den Kampf ansagen. LiBK – Lehrer im Berufsfeld Hautpflege. 2012; 4: 10-11.
- [5] Savic S, Vuleta G, Daniels R, Müller-Goymann CC. Colloidal microstructure of binary systems and model creams stabilized with an alkylpolyglucoside non-ionic emulsifier. Colloid Polym Sci. 2005; 283: 439-451.