

# Insektengiftallergie

J.O. Steiß und H. Lindemann

## Einleitung

In Europa sind etwa 0,8 – 5% der Bevölkerung von einer Insektengiftallergie betroffen. Bis zu 19% reagieren mit einer gesteigerten örtlichen Reaktion. Spezifische IgE-Antikörper bzw. Hauttestreaktionen gegenüber Bienen- oder Wespengift sind bei etwa 25% der Erwachsenen und bei Kindern bis zu 50% nachweisbar. Man rechnet jährlich mit 20 – 40 Todesfällen durch Hymenopterenstiche [12, 13]. Obwohl das Stichrisiko im Kindesalter am höchsten ist, werden die meisten Todesfälle eher im Erwachsenenalter bei älteren Menschen mit vorgeschädigtem Herz-/Kreislaufsystem berichtet; Kinder sind nur äußerst selten betroffen [10]. Es ist jedoch von einer großen Dunkelziffer auszugehen, da insbesondere plötzliche Todesfälle im Freien durch eine Insektengiftanaphylaxie verursacht sein können [11]. Meist werden Insektenstiche durch Bienen und Wespen, selten durch Hummeln und Hornissen ausgelöst. Wegen der besonderen medizinischen Bedeutung sind die Insektengiftallergene sehr gut untersucht. Die durchschnittliche Giftmenge, die bei einem Bienenstich übertragen wird, liegt zwischen 50 und

100 g, bei einem Wespenstich zwischen 3 und 10 g. Insektengifte enthalten toxische und allergisierende Substanzen; die Zusammensetzung von Bienen- und Wespengift zeigt Tabelle 1. Zudem besteht die Gefahr der lokalen Infektion über den Stichkanal.

## Symptomatik

Insektenstiche lösen meist eine örtliche Reaktion an der Einstichstelle in Form von Schwellung, Juckreiz oder Schmerzen aus. Mit toxischen Reaktionen, aufgrund der reinen Giftwirkung, muß nach multiplen Stichen oder bei ungünstiger Lokalisation (obere Luftwege) gerechnet werden. Dabei können systemische Symptome wie Hämolyse, Rhabdomyolyse, neurologische Störungen sowie Leber- und Nierenparenchymschäden auftreten.

IgE-vermittelte allergische Reaktionen können sich bei sensibilisierten Personen unterschiedlich äußern, von verstärkten Lokalreaktionen bis zum anaphylaktischen Schock. In der Regel können innerhalb weniger Minuten nach dem Stichereignis Beschwerden an fast allen Organsystemen wie Haut,

Tab. 1. Bestandteile von Bienen- und Wespengift

Anteil	Biene	Wespe
<b>Peptide</b> (50 – 60%)	Melittin Apamin Mastzell-degranulierendes Peptid (MCDP) andere Peptide	Kinine Hämolyisin Mastoparan
<b>Eiweiße</b> (15 – 30%)	Phospholipase A2 Hyaluronidase saure Phosphatase Allergen C	Phospholipase A1 Hyaluronidase Phosphatase Antigen 5
<b>Mediatoren</b> (20 – 25%)	Histamin  Leukotriene B4 und C4	Histamin Serotonin Leukotriene B4 und C4 Dopamin Acetylcholin

Tab. 2. Schweregrade der allergischen Reaktion [9].

<b>Grad I</b>	generalisierte Urticaria, Pruritus, Flush
<b>Grad II</b>	Übelkeit, Angioödem, Schwindel, Engegefühl
<b>Grad III</b>	Stridor, Dyspnoe, Giemen, Bronchospasmus, Schwäche, Benommenheit
<b>Grad IV</b>	Blutdruckabfall, Zyanose, Atem- und Kreislaufstillstand

Atemwege, Gastrointestinaltrakt und Herz-/Kreislaufsystem auftreten. Innerhalb von Sekunden einsetzende Symptome sind meist vagovasal bedingt. Als schwere örtliche Reaktionen werden Schwellungen von mehr als 10 cm Durchmesser bzw. über 2 benachbarte Gelenke hinaus betrachtet, die bis zu mehreren Tagen persistieren können. Diese verstärkten Lokalreaktionen sind meist ungefährlich und weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für systemische Reaktionen hin [13]. Als leichte Allgemeinreaktionen (5 – 30 Minuten)

werden Rötung, Urtikaria, Übelkeit, Pruritus, Flush, Heiserkeit, Rhinitis und Husten bezeichnet. Schwere Allgemeinreaktionen können mit Dyspnoe, Bewußtseinsstörung, Durchfällen, Bronchospasmus und Schock einhergehen [3]. Der Schweregrad der systemischen Sofortreaktion wird häufig in Anlehnung an Müller klassifiziert (Tab. 2) [9].

Sehr selten können nach einem Insektenstich auch "ungewöhnliche" Reaktionen unbekannter Pathogenese wie Serumkrankheit, Vaskulitis, Neuropathie, thrombozytopenische Purpura

Biene



Wespe



Hummel

Hornisse

Abb. 1. Insekten, die bei Insektengiftallergie eine Rolle spielen.

auftreten [4, 13]. Differentialdiagnostisch sind auch immer psychovegetative Reaktionen zu bedenken.

## Diagnostik

### Anamnese

Ziel der Diagnostik ist es, die aufgetretene Reaktion zu klassifizieren, das auslösende Insekt zu identifizieren,

den Pathomechanismus der Reaktion sowie die Gefährdung des Patienten durch weitere Stiche zu beurteilen. Das Zeitintervall zwischen dem Stich und den ersten Symptomen ist anamnestisch von besonderem Interesse. Erstaunlich viele Patienten können Bienen und Wespen nicht unterscheiden (Abb. 1). Zur Identifizierung helfen das Vorzeigen von Farbtafeln und Fragen zu Begleitumständen des Stiches wie der Zusammenhang mit Nahrungsauf-

nahme, Nähe von Abfällen und Risikofaktoren mit erhöhter Exposition z.B. Berufe wie Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Gärtner, Landwirte usw. oder besondere Freizeitaktivitäten wie Radfahren, Gartenarbeit oder Imkertätigkeit. Bei Bienenstichen bleibt der Stachel mit anhängendem Giftsack in der Haut zurück, bei Wespenstichen dagegen nicht.

Auch Vorerkrankungen (Asthma, Mastozytose, kardiovaskuläre Erkrankungen) oder eine bestehende Medikation mit  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern oder nichtsteroidalen Antiphlogistika müssen erfragt werden. Hierzu sind standardisierte Fragebögen hilfreich [13]. Um Verunsicherungen zu vermeiden, sollte eine über die Anamnese hinausgehende Abklärung nur bei systemischen Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang zu einem Stichereignis erfolgen [20].

### *Hauttest*

---

Um einer Anergiephase aus dem Wege zu gehen, sollte man frühestens 2 Wochen nach dem letzten Stich die vermutete Sensibilisierung durch einen Hauttest überprüfen. Dabei wird im Pricktest mit 0,1 g/ml Giftextrakt begonnen und über die Konzentration 1,0 g, 10 g bis 100 g gesteigert. Nach 15 – 20 Minuten wird die ausgelöste Quaddel mit der Hautreaktion auf Histamin und dem Lösungsmittel verglichen. Durch die erneute Beurteilung der Hautreaktion am Folgetag werden verzögerte bzw. Spätreaktionen erfaßt. Bei negativem Ergebnis wird ein Intrakutantest mit 0,01 – 1,0 g/ml vorgenommen.

### *In-vitro-Untersuchungen*

---

Die spezifischen IgE-Antikörper sollten ebenfalls frühestens 2 Wochen nach dem Stichereignis bestimmt werden, da die Konzentration unmittelbar nach dem Stich abfallen kann. Der Vorteil der serologischen Untersuchungen ist die Unabhängigkeit von einer medikamentösen Vorbehandlung (Antihistaminika und niedrig dosierte Steroide) und dem Hautzustand. Die verschiedenen kommerziellen Testverfahren mit unterschiedlichen Quantifizierungen erschweren jedoch einen Vergleich. Dabei korreliert die Höhe des spezifischen IgE-Antikörper-Titers und die Stärke der Reaktionen im Hauttest nicht mit dem klinischen Reaktionsgrad, das heißt bei positiven Tests lassen sich keine weitergehenden Rückschlüsse ziehen. Weitere In-vitro-Tests wie z.B. Immunoblot oder die Messung der Histamin- oder Leukotrienfreisetzung aus Leukozyten des Patienten (CAST) sind nur notwendig, wenn spezifische IgE-Antikörper trotz Anamnese und Hauttestergebnissen wiederholt nicht nachweisbar sind. Die Konzentrationen der spezifischen IgG- oder IgG<sub>4</sub>-Antikörper geben ausschließlich einen Hinweis auf einen stattgefundenen Kontakt, dürfen aber nicht mit einem Schutz vor Reaktionen bei erneuten Stichen gleichgesetzt werden [8, 13].

### *Stichprovokation*

---

Die Stichprovokation sollte bei nicht hyposensibilisierten Patienten als diagnostisches Verfahren unterlassen werden, da schwere Komplikationen beschrieben wurden [2]. Außerdem ist bei Fehlen

Tab. 3. Karenzmaßnahmen.

- kein Verzehr von süßen Getränken und Speisen im Freien
- nicht Barfußlaufen, kein offenes Schuhwerk
- Körper möglichst durch Kleidung bedeckt halten, auf dunkle Farben verzichten
- hastige und schlagende Bewegungen beim Auftauchen eines Insekts vermeiden
- die Nähe von Abfalleimern oder Fallobst meiden
- auf Duftstoffe (besonders in Parfüms oder Kosmetika) verzichten, da sie Insekten anlocken

einer Provokationsreaktion das spätere Auftreten von systemischen Reaktionen nicht ausgeschlossen. Jedoch wird der Stichprovokationstest unter intensivmedizinischer Notfallbereitschaft häufig zur Beurteilung des Therapieerfolgs einer Hyposensibilisierung eingesetzt [12, 13, 15]. Auch hierbei bestehen Fehlerquellen, da die bei einem Stich abgegebene Giftmenge erheblich schwanken kann und somit keine verlässlichen Rückschlüsse gezogen werden können [6].

### Kreuzreaktion

Einige Insektengiftallergiker weisen eine Sensibilisierung sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift auf. Ist das auslösende Insekt einer anamnestic systemischen Reaktion nicht bekannt bzw. ist die Sensibilisierungslage nicht genau einzuschätzen, kann z.B. ein RAST-Inhibitionstest weiterhelfen, die Kreuzreaktivität *in vitro* zu beurteilen. Dabei handelt es sich um die reziproke Inhibition von Bienen- und Wespengift im RAST. Sind die Ergebnisse nicht eindeutig, muß mit beiden Giftextrakten hyposensibilisiert werden. Eine ausgeprägte Kreuzreaktivität besteht zwischen dem Gift der Wespe und

Hornisse, ebenso wie zwischen Biene und Hummel. Die Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Wespengift ist hingegen gering [12, 13].

## Therapie

### Prophylaxe

Patienten mit anamnestic Allgemeinreaktionen nach Insektenstichen müssen über Karenzmaßnahmen zur Vermeidung erneuter Stiche informiert werden (Tab. 3) und ein "Notfallset" sowie Notfallausweis mit schriftlicher Dosierungsanweisung erhalten. Dazu gehört ein schnell wirkendes Antihistaminikum und ein Steroid zur oralen Einnahme sowie ein Adrenergikum (Tab. 4). Das Adrenalinpräparat sollte erst bei systemischen Symptomen wie Dyspnoe oder Zungenschwellung und Anzeichen eines Schocks angewendet werden. Patienten und Eltern müssen über die medikamentöse Selbstbehandlung unterrichtet und geschult werden. Es empfiehlt sich, vor jeder neuen Insektenflugsaison im Frühjahr die Notfallapotheke und ihre Verwendung zu überprüfen. Gesteigerte örtliche Reaktionen werden durch ein topisches Steroid, kühlende Umschläge und

Tab. 4. Welches Notfallset in welchem Alter?

Alter (Gewicht)	Antihistaminikum	Kortison	Epinephrin (Adrenalin)
0 – 3 Jahre (bis 15 kg)	Cetirizin 10 Tropfen	Celestamine N 0.5 liq. <sup>®</sup> , 1 ml/kg KG (oder Recodelt Supp. 100 mg)	(Sprays)
3 – 8 Jahre (15 – 30 kg)	Cetirizin 15 – 20 Tr.	Celestamine N 0.5 liq. <sup>®</sup> , 1 ml/kg KG (oder Recodelt Supp. 100 mg)	Anapen <sup>®</sup> Injektor (0,15 mg)
Ab 8 Jahren (über 30 kg)	Cetirizin 30 – 40 Tr. (od. 2 Tbl.)	Decortin <sup>®</sup> Tbl. 5 – 7 mg/kg KG	Anapen <sup>®</sup> /Fastjekt <sup>®</sup> Injektor (0,3 mg)

eventuell zusätzlich durch ein orales Antihistaminikum behandelt. Ist die Schwellung besonders stark ausgeprägt, kann auch ein orales Steroid verordnet werden.

### Hyposensibilisierung

Bei jedem Patienten mit einer systemischen anaphylaktischen Stichreaktion und dem Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung sollte eine Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie = SIT) durchgeführt werden. Die Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergikern gehört zu den effektivsten Anwendungen einer SIT [3, 8, 16, 20]. Voraussetzung ist eine sorgfältige Diagnostik und gründliche Kenntnis der therapeutischen Möglichkeiten. Bei Kindern mit lediglich kutanen anaphylaktischen Stichreaktionen ist die Indikation zurückhaltend zu stellen, da der Schweregrad auf weitere Stiche ohne SIT nicht zuzunehmen scheint [7, 19]. Keine Indikationen zur SIT sind gesteigerte örtliche

Reaktionen (Tab. 5). Im Einzelfall ist das Für und Wider eines Verzichts auf die SIT bei leichteren Reaktionen mit den Eltern des Patienten sorgfältig zu besprechen, und bestehende Risikofaktoren (z.B. Imker in Familie oder Nachbarschaft) müssen berücksichtigt werden.

Kontraindikationen einer Hyposensibilisierung wie Autoimmunerkrankungen, maligne Erkrankungen, Immundefizienz, schwere mit  $\beta$ -Blockern oder ACE-Hemmern behandelte Herz-/Kreislaufkrankungen sind zu beachten. Während einer Schwangerschaft sollte keine Hyposensibilisierungstherapie eingeleitet werden, eine bereits begonnene SIT kann dagegen problemlos fortgesetzt werden. Manche Kontraindikationen wie höheres Patientenalter oder kardiovaskuläre Begleiterkrankungen haben bei Insektengiftallergikern kaum Gültigkeit, da neuerliche anaphylaktische Stichreaktionen ein lebensbedrohliches Risiko darstellen. Somit ist immer eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

Tab. 5. Indikationen zur SIT bei Kindern.

Art der Reaktion	spezif. IgE	Hyposensibilisierung/SIT
systemische Reaktion (pulmonale/kardiovaskuläre Symptome)	positiv	ja
leichte bis mäßige Allgemeinreaktion (Urtikaria, Flush)	positiv	nein, außer bei besonders Exponierten
	negativ	nein
Überschießende Lokalreaktion	positiv	nein
	negativ	nein
Normale Lokalreaktion	positiv	nein
	negativ	nein

An Allergenzubereitungen sind wässrige und an Aluminiumhydroxid absorbierte Depotextrakte verfügbar. Es gibt unterschiedliche Schemata, mit denen die Erhaltungsdosis von 100 g alle 4 Wochen erreicht wird (Tab. 6). Eine höhere Dosis von 200 g wird für Imker oder Patienten empfohlen, die bei einem erneuten Stichereignis noch mit Allgemeinsymptomen reagieren. Dabei kann die Steigerungsphase von lokalen und auch systemischen Reaktionen begleitet werden. Bei der konventionellen Schnellhyposensibilisierung ("Rush") wird diese nach einer Woche, bei der ultrakurzen Hyposensibilisierung ("Ultra-Rush") nach 2–3 Tagen erreicht. Beide Verfahren erfolgen stationär [1, 14, 17]. Anzustreben ist ein möglichst rascher Schutz vor allem während der Flugzeit der Insekten.

Sehr gute eigene Erfahrungen im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit im Kindes- und Jugendalter basieren auf einem Ultra-Rush-Protokoll. Dabei wird die Höchstdosis von 100 g bereits nach 24 Stunden er-

reicht. Bei 43 Kindern (Alter 4 – 18 Jahre) konnten wir mit einem lyophilisierten Bienen- und Wespengift (Venomil, Bencard/Allergy Therapeutics) die gute Sicherheit und Verträglichkeit aufzeigen. Außerdem wird durch die kurze Dauer dieses Schemas die Compliance der Patienten verbessert [17, 18].

Bei der langsamen, konventionellen ambulanten SIT wird der Schutz erst nach Monaten wirksam. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis wird diese zunächst wöchentlich, dann im Abstand von 2 Wochen und schließlich 4 Wochen ambulant für 3 – 5 Jahre fortgeführt. Patienten mit einer Mastozytose sollten eine lebenslange Therapie erhalten. Folgende Risikofaktoren sind mit einem erhöhten Rückfallrisiko nach Abbruch der Immuntherapie assoziiert: schwere Allgemeinreaktionen, allergische Nebenwirkungen der SIT und wiederholte Stiche nach Therapieabbruch. Bei Erwachsenen ist die Rezidivquote höher als bei Kindern. Studien bezüglich Wirksamkeit und

Tab. 6. Protokolle der Anfangsbehandlung einer Hyposensibilisierung mit Insektengift (Angabe der Konzentration jeweils in  $\mu\text{g}$ ).

Tag	Stunde	Ultra-Rush	Rush	Konventionelle SIT/Depot
1	0,0	0,01	0,02	0,02
	0,5	0,10	0,04	
	1,0	1,00	0,08	
	1,5	10,00	0,20	
	2,0	20,00	0,40	
	2,5	40,00		
	3,0	80,00		
2	0,0	100,00	0,80	
	2,0		2,00	
	4,0		4,00	
	6,0		6,00	
3	0,0		8,00	
	2,0		10,00	
	4,0		20,00	
4	0,0		40,00	
	2,0		60,00	
	4,0			
5	0,0		80,00	
	2,0		100,00	
	4,0			
8				0,04
15				0,08
22				0,20
29				0,40
36				0,80
43				2,00
50				4,00
57				6,00
64				8,00
71				10,00
78				20,00
85				40,00
92				60,00
99				80,00
106				100,00

Häufigkeit von systemischen anaphylaktischen Nebenwirkungen der unterschiedlichen Protokolle existieren nicht.

Trotz dieser insgesamt positiven Erfahrungen muß bei der SIT mit Zwischenfällen gerechnet werden. Auch bei der Fortsetzungsbehandlung muß

jederzeit eine adäquate Notfallbehandlung möglich sein.

#### *Therapiekontrolle*

Die Therapie sollte frühestens nach 3 Jahren beendet werden, wenn ein akzi-



dentieller Stich die Effektivität bestätigt hat, die kutane Sensibilisierung geringer ist als initial oder das spezifische IgE unter den Ausgangswert sinkt oder gar nicht mehr nachweisbar ist. Patienten mit erneuten allergischen Reaktionen nach Ende der Immuntherapie unter Re-Exposition muß dringend zu einer Wiederaufnahme geraten werden [6]. Im Verlauf der Hyposensibilisierung kommt es meist zu einem signifikanten Abfall der RAST-IgE-Werte, während die IgG-Antikörper ansteigen und längerfristig erhöht bleiben. Der Erfolg der Behandlung kann anhand von Laborparametern oder anderer Tests jedoch nicht vorhergesagt werden. Wie bereits erwähnt kann eine Stichprovokation mit einem lebenden Insekt unter intensivmedizinischer Notfallbereitschaft durchgeführt werden, aber auch dieser Test ist mit Fehlerquellen behaftet [6].

## Schlußbemerkung

Die Gefahren einer Insektengiftallergie werden in der Bevölkerung, aber auch immer noch von vielen Ärzten unterschätzt. Die Folge sind nicht nur mangelhafte Vorsichtsmaßnahmen seitens der Betroffenen, sondern auch Defizite bei der Erstversorgung und der Anschlußbehandlung durch den Arzt. Die optimale Versorgung besteht aus einem integralen Behandlungskonzept aus Akutbehandlung, Notfallset, Diagnostik und SIT. Die Patienten sollten kontinuierlich durch allergologisch weiter- und fortgebildete Ärzte betreut werden.

## Literatur

- [1] *Birnbaum J., M. Ramadour, A. Magnan, D. Vervloet:* Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin. Exp. Allergy* 33, 58-64 (2003).
- [2] *Bauer C.P.:* Stichprovokationen zur Diagnostik von Insektengift-Allergien? *Allergologie* 9, 14 (1986).
- [3] *Ellis A.K., J.H. Day:* Clinical reactivity to insect stings. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 5, 349-354 (2005).
- [4] *Gawlik R., B. Pymarczyk, B. Rogala:* A rare case of intravascular coagulation after honey bee sting. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 14, 250-252 (2004).
- [5] *Golden D.B., A. Kagey-Sobotka, P.S. Norman, R.G. Hamilton, L.M. Lichtenstein:* Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* 351, 668-674 (2004).
- [6] *Lerch E., U.R. Müller:* Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101, 606-612 (1998).
- [7] *Li J.T., R.F. Lockey, I.L. Bernstein:* Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 90, 1-40 (2003).
- [8] *Müller U., H. Mosbech:* Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venom. *Allergy* 48 (Suppl.14), 37-46 (1993).
- [9] *Mueller H.L.:* Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J. Asthma Res.* 3, 331-333 (1966).
- [10] *Nall T.M.:* Analysis of 677 death certificates and 168 autopsies stinging insect deaths. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75, 207 (1985).
- [11] *Nowak R., P. Gottlöber, R.U. Peter:* Tod durch Bienenstich. *Hautarzt* 54, 348-350 (2003).
- [12] *Przybilla B., F. Rueff, T. Fuchs, C. Pfeiffer, J. Rakoski, W. Stolz, D. Vieluf:* Insektengiftallergie. *Allergo J.* 13, 186-190 (2004).
- [13] *Rueff F., B. Przybilla, T. Fuchs, H. Gall, J. Rakoski, W. Stolz, D. Vieluf:* Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo J.* 9, 458-472 (2000).

- [14] *Schiavino D., E. Nucera, E. Pollastrini, T. Pasquale, A. Buonomo, F. Bartolozzi*: Specific ultrarush desensitization in Hymenoptera venom-allergic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 92, 409-413 (2004).
- [15] *Schuetze G.E., J. Forster, P.J. Hauk, K. Friedl, J. Kuehr*: Bee-venom allergy in children: Long-term predictive value of standardized challenge tests. *Pediatr. Allergy Immunol.* 13, 18-23 (2002).
- [16] *Steen C.J., C.K. Janninger, S.E. Schutzer, R.A. Schwartz*: Insect sting reactions to bees, wasps, and ants. *Int. J. Dermatol.* 44, 91-94 (2005).
- [17] *Steiß J.O., G. Hüls, L. Gortner, H. Lindemann*: Ein modifiziertes Ultra-Rush-Verfahren der spezifischen Immuntherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer Insektengiftallergie. *Klin. Pädiatr.* 216, 79-82 (2004).
- [18] *Steiß J.O., H. Lindemann*: Safety of a modified ultra-rush insect venom immunotherapy protocol in children. *Allergy Clin. Immunol. (Suppl. 1)*, S181 (2005).
- [19] *Valentine M.D., K.C. Schuberth, A. Kagey-Sobotka*: The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N. Engl. J. Med.* 323, 1601-1603 (1990).
- [20] *Wedi B., A. Kapp*: Spezifische Immuntherapie. *Hautarzt* 55, 399-409 (2004).