

Risikofaktoren bei Insektengiftallergie

F. Ruëff, J. Kroth und B. Przybilla

AllergieZentrum, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie,
Ludwig-Maximilians-Universität, München

Schlüsselwörter

spezifische Immuntherapie – Mastozytose – Tryptase – Bienengift – Wespengift – Risikofaktor

Key words

specific immunotherapy – mastocytosis – tryptase – honey bee venom – wasp venom – risk factor

Risikofaktoren bei Insektengiftallergie

Die Kenntnis von Risikofaktoren bei Insektengiftallergie beeinflusst die Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie (SIT) mit Insektengift und allgemeine therapeutische Gesichtspunkte bei Insektengiftallergie. Risikofaktoren für eine schwere systemische anaphylaktische Reaktion (SAR) bei Hymenopterenstich sind frühere leichtere Stichreaktionen, Stiche durch Wespen, erhöhte basale Serumtryptasekonzentration (bSTK), Mastozytose, höheres Alter, ACE-Hemmer und männliches Geschlecht. Der stärkste Risikofaktor für SAR bei SIT ist die Behandlung mit Bienengift, weiter zu nennen sind bSTK, Mastozytose, insektengiftspezifische IgE-Antikörper im Serum und schnelle Dosissteigerung. Versagen der SIT ist häufiger bei Patienten mit Bienengiftallergie, bei schlecht vertragener SIT und bei Mastozytose; nur bei Patienten mit Wespengiftallergie auch eine erhöhte bSTK. Bis auf das Absetzen von Arzneimitteln (ACE-Hemmer) sowie die Wahl des Dosissteigerungsschemas und der Erhaltungsdosis können Risiken bei Patienten mit Insektengiftallergie kaum beeinflusst werden. Bei Patienten mit einem besonderen Risiko für ein Therapieversagen bzw. im Falle eines Therapieversagens sollte die SIT von vornherein mit einer erhöhten Erhaltungsdosis durchgeführt werden, meist sind 200 µg ausreichend.

Risk factors in Hymenoptera venom allergy

Risk factors should be part of the decision, of which patient should be offered venom immunotherapy (VIT) and how VIT should be performed. Risk factors for a severe systemic anaphylactic reaction (SAR) after a Hymenoptera field sting include a preceding less severe sting reaction, a wasp sting, an increased baseline serum tryptase concentration (BSTC), mastocytosis, older age, ACE inhibitor medication, and male gender. During VIT, treatment with honey bee venom is the most important risk factor for a SAR. Further

risk factors include a high BSTC (for vespid VIT only), presence of venom specific IgE in serum, any antihypertensive medication during therapy, and an ultra-rush protocol for build-up. Treatment failure is more common in patients suffering from honey bee venom allergy, high BSTC (for vespid VIT only) or mastocytosis, and in those who had experienced side effects during VIT. Besides discontinuing antihypertensive medication or switching to a moderate type of dose increase during build-up, little can be done to minimize the risks associated with VIT. Increasing the maintenance dose may improve the efficacy of VIT. In patients with a particularly high risk for treatment failure, or in case of treatment failure, VIT should include an increased maintenance dose right from the beginning. Usually, 200 µg will be sufficient.

Einleitung

Das Wissen über Risikofaktoren bei Patienten mit systemischen anaphylaktischen Reaktionen (SAR) auf Insektengift ist wichtig um zu entscheiden, bei welchen Patienten die spezifische Immuntherapie (SIT) mit Hymenopterengift besonders dringlich angezeigt ist und kann auch die Entscheidung beeinflussen, welches Therapieschema beim individuellen Patienten angewendet wird oder ob besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der SIT angezeigt sind. Auch was die Dauer einer SIT mit Insektengift anbetrifft, so wurde in der letzten Leitlinie der EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) individuellen Risikofaktoren ein größeres Gewicht beigemessen, sodass die Entscheidung für eine Beendigung der SIT eine Einzelfallentscheidung ist [1].

Risiko für das Eintreten einer systemischen Stichreaktion

Eine Sensibilisierung gegen Insektengift stellt eine zwar notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für das Eintreten einer IgE-vermittelten SAR auf einen Insektenstich dar. Der Erwerb einer Insektengiftsensibilisierung ist in erster Linie eine Folge von Insektenstichen. Tätigkeiten, die mit einem besonderen Risiko für Hymenopterenstiche verbunden sind, finden sich in Tabelle 1. In

Tab. 1. Erhöhte Exposition gegenüber Hymenopteren (Beispiele).

- Imker, Familienangehörige und Nachbarschaft von Imkern
- Tätigkeit als Obst- oder Bäckereiverkäufer, Forstarbeiter, Gärtner, Feuerwehrmann, Landwirt
- Freizeitaktivitäten im Freien wie Gartenarbeit, Schwimmen, Golf, Radfahren
- Motorradfahren

der Allgemeinbevölkerung ist eine Insektengiftsensibilisierung häufig nachzuweisen: Bei etwa 25% der Erwachsenen und bis zu 50% der Kinder sind spezifische IgE-Antikörper im Serum oder Hauttestreaktionen vom Soforttyp gegen Insektengift feststellbar [8, 32, 34], Imker weisen dagegen in bis zu 60% bienengiftspezifische IgE-Antikörper auf [20]. Sofern die Insektengiftsensibilisierung die Folge einer Kreuzreaktion gegen strukturähnliche Allergene von anderen Allergenträgern ist, kommen als Quelle bestimmte Kohlenhydratseitenketten ("cross reactive carbohydrate determinants" (CCD)) in Betracht. CCD sind vor allem im Pflanzenreich weit verbreitete Pan-Epitope, kommen aber auch in Insektengift vor [10, 11, 22].

In den meisten Fällen ist eine Sensibilisierung gegen Insektengifte jedoch klinisch irrelevant, da nur um die 3% der Allgemeinbevölkerung im Laufe ihres Lebens eine IgE-vermittelte SAR auf einen Bienen- oder Wespenstich erleiden [34]. Dass eine Sensibilisierung gegen Insektengift klinisch nicht relevant wird, dürfte zum Teil an der geringeren Exposition der überwiegend in urbanen Verhältnissen lebenden und dort selten von Hymenopteren gestochenen Allgemeinbevölkerung liegen. Bei Imkern wurden dagegen SAR in 14 – 32% der Fälle berichtet [20], so-

dass eine hohe Stichexposition ein Risiko für das Auftreten von SAR ist. Bei Imkern wurde aber auch ein hierzu gegenläufiger Effekt beschrieben: Bei einer sehr hohen Zahl von Stichen (> 200 pro Jahr) wurden SAR von Imkern gar nicht mehr berichtet [2]. Hier lässt sich diskutieren, ob dies einen Selektionseffekt widerspiegelt oder ob es tatsächlich zu einer natürlichen Toleranz infolge der Zufuhr einer hohen Allergendosis kommt.

Prospektive Verlaufsuntersuchungen in der Allgemeinbevölkerung, die das Risiko für das Eintreten einer SAR auf Insektenstiche untersuchen, gibt es nicht. Ist das Ereignis einer SAR nach Stich eingetreten, so zeigten sich in retrospektiven Untersuchungen folgende Faktoren als mögliches Risiko dafür:

- eine verstärkte örtliche Stichreaktion in der Vorgeschichte [24],
- ein kurzes Zeitintervall zu einem vorherigen (vertragenen) Stich [24].

Nicht auszuschließen ist bei solchen retrospektiven Untersuchungen allerdings ein Recall-Bias, das heißt, dass ein Patient bei späterem Eintreten einer Krankheit früheren Ereignissen eine andere Bedeutung beimisst und es dadurch zu einer Verzerrung der Anamnese kommt.

Bei Stichprovokation mit Biene bei Personen mit erhöhter Exposition gegenüber Bienenstichen, jedoch ohne vorherige Anamnese einer SAR auf Stiche, erwies sich

- eine höhere Konzentration insektengiftspezifischer IgE-Antikörper im Serum [6] als prädiktiver Faktor für eine SAR.

Schweregrad der Stichreaktion

Besteht eine allergische Reaktionslage, so zeigt sich, dass die Reaktionen unterschiedlich schwer verlaufen können. Dies trifft nicht nur für unterschiedliche Patienten zu, auch der einzelne Patient kann unterschiedlich schwere Stichreaktionen (Schweregradeinteilung in Tabelle 2) entwickeln. Daten zur Risikofaktorenanalyse für Stichreaktionen und deren Schweregrad fußen alle auf retrospektiven Studien. Besonders für Hauttestreaktionen und insektengiftspezifische IgE-Antikörper im Serum ist zu beachten, dass diese Befunde bei nicht behandelten Patienten immer nach dem Stichereignis erhoben wurden und man daher keine Schlüsse auf ih-

Tab. 2. Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen*: Klassifizierung nach Ring und Meßmer [23].

Grad I	Generalisierte, auf die Haut beschränkte Reaktion (z.B. Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem)
Grad II	Leichte bis mittelschwere pulmonale, kardiovaskuläre, und/oder gastrointestinale Symptome (z.B. Nausea, Krämpfe, Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe, Tachykardie mit Frequenzanstieg $\geq 20/\text{min}$, Hypotonie mit Blutdruckabfall $\geq 20 \text{ mmHg}$ systolisch)
Grad III	Anaphylaktischer Schock (klinische Symptome: Bronchospasmus, Erbrechen, Stuhl-/Urinabgang, meist Bewusstlosigkeit)
Grad IV	Herz-/Kreislaufstillstand

*Die Klassifizierung erfolgt nach dem schwersten aufgetretenen Symptom, das Auftreten von Symptomen niedrigerer Schweregrade ist fakultativ.

ren Einfluss auf ein vorher stattgefundenes Ereignis ziehen kann. Folgende Risikofaktoren für eine schwere Stichreaktion wurden beschrieben:

- Wespenstiche sind mit schwereren Reaktionen assoziiert als Bienenstiche [14, 29, 35].
- Erhöhte bSTK [12, 16, 29, 33]: Der risikoerhöhende Effekt eines Anstiegs der bSTK tritt bereits innerhalb des Normalbereichs auf (95. Perzentile $< 11,4 \mu\text{g/l}$) [29].
- Kutane und/oder systemische Mastozytose [23, 28].
- Höheres Alter [29].
- Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer [29].
- Frühere systemische Stichreaktionen scheinen grundsätzlich einen Booster-Effekt zu haben und den Patienten für spätere schwerere Stichreaktionen zu disponieren [14, 29, 35]. Allerdings können trotz schwerer Reaktion auf frühere Stiche diese später zeitweise, manchmal dauerhaft vertragen werden. So beträgt in unterschiedlichen Kollektiven das Risiko unbehandelter Patienten, bei späteren Stichen erneut eine SAR zu entwickeln, zwischen 10 und 60% [26].
- Männliches Geschlecht [14, 29]. Hier ist zu diskutieren, dass dies ein Selektionsbias ist, da Männer oft nur bei schwereren oder weiter fortgeschrittenen Erkrankungen den Arzt aufsuchen. Da jedoch einige mit einem höheren Stichrisiko verbundene Tätigkeiten durchschnittlich häufiger von Männern ausgeübt werden, könnte

das Geschlecht über die erhöhte Exposition auch ein tatsächlicher Risikofaktor sein.

Obwohl sich in bisherigen Studien β -Blocker nicht als Risikofaktor für schwerere Anaphylaxie bei unterschiedlichen Auslösern [5] oder bei Insektengiftallergie erwiesen [29], sollten diese – soweit möglich – sicherheitshalber abgesetzt werden; ist eine Therapie mit β -Blockern unumgänglich, so soll ein kardioselektiver Wirkstoff gegeben werden. ACE-Hemmer sollten dagegen abgesetzt werden.

Nach den aktuellen Empfehlungen der EAACI [1] wird die Indikation zur SIT mit Insektengift bei Patienten mit Stichreaktionen vom Schweregrad I nur bei Vorliegen sonstiger Risikofaktoren oder Einschränkung der Lebensqualität infolge der Insektengiftallergie empfohlen. Da häufige Stichereignisse das Risiko einer Steigerung des Schweregrads der Stichreaktion bergen, sollte im Erwachsenenalter die SIT unabhängig vom Schweregrad erfolgen. Lediglich für Kinder im Alter von 2 – 16 Jahren konnte gezeigt werden, dass bei ausschließlich die Haut betreffenden SAR auch ohne SIT spätere Stiche in weniger als 20% erneut zu SAR führten und keine Zunahme des Schweregrades eintrat [36]. Daher kann bei Kindern mit leichten SAR auf Insektenstiche auf eine SIT verzichtet werden.

Nebenwirkungen der spezifischen Immuntherapie

Die SIT mit Insektengift führt besonders in der Initialphase häufig zu örtlichen Reaktionen, aber auch unspezifischen Allgemeinreaktionen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Hier soll der Schwerpunkt auf SAR als Nebenwirkung der SIT gelegt werden: In multizentrischen prospektiven Studien, in denen eine große Anzahl von Patienten untersucht wurde, entwickelten 12% von 1.410 [15] und 20% von 840 [17] Patienten SAR während der SIT. Die Mehrzahl der Reaktionen war leicht bis mittelschwer. Wenn leichte, nicht interventionsbedürftige Reaktionen ausgeklammert werden, so liegt der Prozentsatz betroffener Patienten bei 6,7% [17] bzw. 8,4% [31].

Der Schweregrad der Stichreaktion vor Therapie hat keinen Einfluss auf SAR wäh-

rend der SIT mit Insektengift [15, 17, 31]. Für die Assoziation zwischen Geschlecht und SAR als Nebenwirkung der SIT ist die Datelage widersprüchlich: Wurden alle SAR berücksichtigt, so waren Frauen häufiger betroffen [17], wurde auf schwerere Reaktionen fokussiert, so ergab sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern [31].

Folgende Risikofaktoren für SAR während SIT mit Insektengift wurden beschrieben:

- Der stärkste Risikofaktor ist die SIT mit Bienengift, die im Vergleich zur Behandlung mit Wespengift wesentlich schlechter vertragen wird [15, 17, 19, 31].
- Während der Dosissteigerung treten SAR häufiger auf als bei Erhaltungstherapie [17].
- Die bSTK korreliert mit schwereren SAR während Dosissteigerung, wobei dieser Effekt bei Therapie mit Wespengift erheblich stärker ist als bei SIT mit Bienengift [31].
- Mastozytose [23].
- Insektengiftspezifische IgE-Antikörper [31].
- Schnelle Dosissteigerung [17, 31]. Hier ist anzumerken, dass in retrospektiven monozentrischen Studien mit großer Fallzahl zumindest für die SIT mit Wespengift im Vergleich zu langsamerer Dosissteigerung eine bessere Verträglichkeit von schnellerer Dosissteigerung gefunden wurde [4]. Dabei ist die höhere Aussagekraft prospektiver und multizentrischer Studien zu berücksichtigen.
- Antihypertensive Therapie [31].

Wurde nur die Rolle einer β -Blocker-Behandlung während SIT mit Insektengift untersucht, so zeigte sich bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen kein Effekt [21]. Zum Vorgehen bezüglich des Absetzens gilt das oben Gesagte. Auch unter ACE-Hemmer-Therapie war die Häufigkeit von systemischen Reaktionen auf eine Hymenoptergift-SIT nicht erhöht [37]. Der risikoverstärkende Effekt antihypertensiver Therapie war keinem bestimmten Wirkstoff zuzuordnen und dürfte in erster Linie das erhöhte Risiko bei kardiovaskulärer Grunderkrankung widerspiegeln. Keinesfalls darf aus diesen Daten der Schluss gezogen werden, dass solche Arzneimittel einfach abgesetzt werden sollen, vielmehr soll eine kardiovaskuläre Erkrankung bei SIT möglichst optimal einge-

stellt sein. Nur ACE-Hemmer sind nach Möglichkeit zu vermeiden, da sie bei nicht ausreichendem Schutz durch eine SIT ein Risiko für schwerere SAR darstellen.

Insbesondere bei Bienengiftallergie und weiteren individuellen Risikofaktoren sind Ultra-Rush-Protokolle zur Dosissteigerung nicht zu empfehlen. Obwohl eine langsamere, über Wochen durchgeführte konventionelle Dosissteigerung sich auch im Vergleich zu über Tage erstreckenden Rush-Protokollen als besser verträglich erwies, ist der breite Einsatz einer ambulanten Dosissteigerung nicht uneingeschränkt zu empfehlen. Auch bei konventioneller Dosissteigerung kommt es zu SAR, die Dauer der Nachbeobachtung wie auch das Management solcher Reaktionen ist unter stationärer Überwachung besser als bei ambulanter Führung der SIT.

Wenn wiederholt SAR bei SIT auftreten, kann durch verschiedene Verfahren oft doch eine Dosissteigerung erfolgreich erreicht werden [30]. Eine Vorbehandlung mit Antihistaminika kann auf die Haut beschränkte Nebenwirkungen vermindern, nicht aber weiterreichende SAR. Sind begünstigende Faktoren, zum Beispiel Infekte, außergewöhnliche körperliche oder psychische Belastung und Mastozytose nicht zu finden oder nicht auszuschalten, so kann ein Wechsel des Steigerungsschemas, eine vorübergehende Dosisreduktion und eine anschließende Erhöhung der Erhaltungsdosis auf $\geq 200 \mu\text{g}$ (ggf. auch höher) versucht werden. Eine Prämedikation mit Anti-IgE-Antikörpern ist wirksam, kann derzeit allerdings nur im Rahmen eines Heilversuchs erfolgen. Ist auch dies nicht erfolgreich bzw. möglich, wird dauerhaft mit der höchsten vertragenen Dosis therapiert, sofern sie mindestens $50 \mu\text{g}$ beträgt.

Therapieversagen

Unter SIT mit Insektengift sind nicht alle Patienten geschützt. In einzelnen Studien kam es bei Therapiekontrolle mittels diagnostischer Stichprovokation noch bei bis zu 25% der Patienten zu einer SAR [26]. Eine Auswertung von 1.071 eigenen Patienten ergab in 7,7% der 1.204 Stichprovokationstests weiterhin eine SAR [13].

Problematisch ist, dass bislang nur monozentrische Studien mit teilweise kleinen Fallzahlen publiziert sind und sich damit Selektionseffekte auswirken können. Eine andere Schwierigkeit ist die Definition einer erneuten SAR bei Stichprovokation bei verschiedenen Autoren: Vielfach wurden auch ausschließlich subjektive Symptome als eine solche Reaktion gedeutet.

Anhand der verfügbaren Daten sind mehrere Risikofaktoren für ein Therapieversagen erkennbar:

- Die SIT mit Bienengift ist weniger effektiv als diejenige mit Wespengift [9, 13, 19].
- Eine höhere bSTK erwies sich nur bei Patienten mit Wespengiftallergie als Risikofaktor [9].
- Höhere Erhaltungsdosen sind wirksamer als niedrigere [7, 27].
- SAR als Nebenwirkungen der SIT [13, 18].
- Mastozytose [23].

Eine univariate Analyse eigener Daten zeigte keinen Einfluss von Alter, Geschlecht, Mastzelltryptase oder Schweregrad der Stichreaktion vor Therapie auf den Ausgang der Stichprovokation [13].

Bei Patienten mit einem besonderen Risiko für ein bzw. im Falle eines Therapieversagens wird die SIT von vornherein mit einer erhöhten Erhaltungsdosis – meist sind 200 µg ausreichend – durchgeführt werden. Beispiele sind Bienengiftallergie bei Imkern bzw. schwere kardiovaskuläre Erkrankung oder Mastozytose. Bei Patienten, bei denen trotz SIT weiter SAR auf Stiche auftreten, wird die Erhaltungsdosis ebenfalls erhöht, bei Bedarf auch auf > 200 µg des krankheitsursächlichen Insektengifts.

Literatur

- [1] Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Müller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005; 60: 1459-1470.
- [2] Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel FB. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 73: 332-340.
- [3] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 558-562.
- [4] 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.
- [5] Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 371-376.
- [6] Day JH, Buckridge DL, Welsh AC. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in sting-threatened individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93: 691-705.
- [7] Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 67: 370-374.
- [8] Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szko M, Valentine MD, Lichtenstein LM. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA*. 1989; 262: 240-244.
- [9] Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and Hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1216-1220.
- [10] 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.
- [11] Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burrow G, Hübsch-Müller C, Enk A. In vitro Hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy*. 2006; 61: 1220-1229.
- [12] Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of Hymenoptera sting and age. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2007; 17: 65-69.
- [13] Kroth J, Linhardt A, Przybilla B, Ruëff F. Ergebnisse der Stichprovokation während Hyposensibilisierung mit Hymenopterengift. *Allergo J*. 2010; 19: 39-40.
- [14] 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.
- [15] Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera Venom Study III: safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 86: 775-780.
- [16] Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet*. 2001; 357: 361-362.
- [17] Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI

- multicenter study. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2000; 55: 1005-1010.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 343-347.
- [21] Müller UR, Haerberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 606-610.
- [22] Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haerberli 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.
- [23] Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy*. 2009; 64: 1237-1245.
- [24] Pucci S, Antonicelli L, Biló MB, Garritani MS, Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 1994; 49: 894-896.
- [25] Ring J, Meßmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977; 1: 466-469.
- [26] Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 1996; 51: 216-225.
- [27] Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 1027-1032.
- [28] Ruëff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 284-288.
- [29] Ruëff F, Przybilla B, Biló M-B, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi B, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haerberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase concentration and concurrent clinical variables. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1047-1054.
- [30] Ruëff F, Räder H-C, Eben R, Przybilla B. Management von Nebenwirkungen bei subkutaner Hypo-sensibilisierung. *Allergo J*. 2009; 18: 618-624.
- [31] Ruëff F, Przybilla B, Biló M-B, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi B, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haerberli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of severe side effects during the build-up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase concentration and other concurrent clinical variables. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 (accepted).
- [32] 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.
- [33] Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Rasp G, van der Zwan JK, van der Linden PW. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol*. 1994; 14: 190-204.
- [34] Schäfer T. Epidemiologie der Insektengiftallergie. *Allergo J*. 2009; 18: 353-358.
- [35] Solley GO. Stinging and biting insect allergy: an Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93: 532-537.
- [36] 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.
- [37] Withe KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101: 426-430.

PD Dr. med. Franziska Ruëff
 AllergieZentrum
 Klinik und Poliklinik
 für Dermatologie und Allergologie
 Ludwig-Maximilians-Universität
 Frauenlobstraße 9 – 11
 D-80337 München
 e-mail: Franziska.Rueff@med.uni-muenchen.de