

Oprelitev napovednih dejavnikov za oceno stopnje alergijske reakcije po piku čebele in ose pri odraslih – sistematični pregled literature

Evaluation of the risk factors for the rate of allergic reaction after bee and vespid sting in adults – a systematic review of the literature

Simona Perčič,¹ Andreja Kukec,² Mitja Košnik^{3,4}

Izvleček

¹ Centralna enota, Center za zdravstveno ekologijo, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana, Slovenija

² Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik, Slovenija

⁴ Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/

Correspondence:

Simona Perčič, e: simona.percic@njz.si

Ključne besede:

čebelji/osji/sršenji strup; alergije; napovedni dejavniki; javnozdravstveni izzivi

Key words:

bee/vespid/hornet venom; allergy; predictive factors; public health challenges

Prispelo: 13. 7. 2019

Sprejeto: 20. 7. 2020

Izhodišča: Trenutno dosegljivi testi za razlikovanje med asimptomatsko senzibilizacijo in klinično relevantno alergijo za strupe žuželk niso zanesljivi. Namen našega članka je opredeliti: a) možne napovedne dejavnike, ki so jih navedli raziskovalci pregledanih raziskav, in b) napovedne dejavnike, ki igrajo pomembno vlogo pri opredelitvi poteka hude sistemske ali blažje lokalne reakcije pri senzibiliziranih bolnikih za pik ose ali čebele.

Metode: Sistematični pregled literature obdobje do 31. 12. 2017 temelji v bibliografski bazi Pub Med. V sistematični pregled smo vključili epidemiološke raziskave, v katerih so raziskovalci proučevali možne napovedne dejavnike za opredelitev odgovora alergičnih bolnikov za strup čebele ali ose s težko sistemske ali lokalno reakcijo.

Rezultati: V sistematični pregled je bilo vključenih 16 izvirnih raziskav. Analiza je osvetlila prevalenco alergijskih bolezni, težko lokalno reakcijo ter sistemske reakcije po piku žuželk, kot so osa, sršen in čebela. Nakazujejo se tudi pomembni dejavniki tveganja za razvoj težke alergijske reakcije po piku, ki jih moramo upoštevati pri napovedi izida nadaljnega zdravljenja.

Zaključki: Raziskav na temo napovednih dejavnikov za težko alergijsko reakcijo za pik čebele in ose je malo. Pri nadaljnjem raziskovanju napovednih dejavnikov je treba uporabiti interdisciplinarni pristop, ki bo vključeval strokovnjake s področja klinične in javnozdravstvene medicine.

Abstract

Background: Currently available tests are unable to distinguish between asymptomatic sensitization and clinically relevant Hymenoptera venom allergy. Our aim was to elucidate some of the possible markers, identified by different researchers, which could play an important role in determining the predictive factor for severe systemic reaction or local reaction in sensitized patients after a bee or vespid sting.

Methods: A systematic literature review was conducted for the period to 31 December 2017 in the bibliographic database PubMed. In the systematic review we included all types of epidemiological studies in which researchers identified some possible predictive markers that could be used to identify allergic patients' response to a bee or vespid sting with either local or severe systemic reaction.

Results: In the systematic review, 16 original articles were included in the final analysis. The



analysis elucidated the prevalence for large local reactions and severe systemic reaction after a bee or wasp sting. There are some risk factors which could play an important role in the determination of further treatment.

Conclusions: There are few studies concerning predictive factors for determining the severity of allergic reaction after bee or vespid stings. Also, a verified predictive factor for prognosis still remains unidentified. Further research in this field should include public health professionals as well as clinical allergologists.

Citirajte kot/Cite as: Perčič S, Kukec A, Košnik M. Opredelitev napovednih dejavnikov za oceno stopnje alergijske reakcije po piku čebele in ose pri odraslih – sistematični pregled literature. *Zdrav Vestn.* 2020;89(9–10):485–97.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2973>



Avtorske pravice (c) 2020 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Piki žuželke iz reda kožekrilcev pri zdravi osebi povzroči lokalno reakcijo z nekaj ur trajajočo bolečo oteklino. Pri osebah z alergijo za strupe žuželk pa se lahko pokažejo težje oblike lokalnih reakcij in sistemski simptomi, lahko celo anafilaksija (1).

Alergija za strupe žuželk je zaradi izpostavljenosti piku in sobolečnosti ter zaradi jemanja nekaterih zdravil bolj pogosta pri odraslih kot pri otrocih (2). Sistemska alergijska reakcija se pojavi pri 0,3 % do 3,3 % populacije (1,3-9), pri otrocih pri manj kot 1 % populacije (5). Obsežne lokalne reakcije po pikih teh žuželk ima 2,4 % do 26,4 % odrasle populacije (3,4) in 19 % otrok (5). V srednji Evropi so alergijske reakcije po piku žuželk večinoma posledica pikov čebel in os, redkeje sršena in zelo redko čmrlja (10). Clark in Camargo (11) navajata, da približno eno četrtno smrtnih primerov zaradi anafilaksije lahko pripišemo alergiji za pik žuželk.

Simptomi alergijske reakcije po piku žuželk so različni, od obsežne lokalne reakcije na mestu pika (oteklina na mestu pika s premerom več kot 10 cm, ki tra-

ja več kot 24 ur), preko blažje sistemske reakcije, ki se kaže z generalizirano rdečico, srbežem, urtikarijo in angioedemom. Značilni simptomi za srednje težko reakcijo so vrtoglavica, težko dihanje in slabost, medtem ko pri težki reakciji bolnik lahko doživi šok z izgubo zavesti ali celo dihalno ali srčno odpoved. Strah pred nadaljnjimi težkimi alergijskimi reakcijami običajno negativno vpliva na kakovost življenja (11-14).

Pri osebah, ki so po piku doživele težjo sistemske reakcijo, so potrebni diagnostični testi (15). Obstaja več testov, s katerimi lahko zaznamo alergijsko senzibilizacijo. Dokaz senzibilizacije je pomemben, ker na osnovi tega podatka sledijo priporočila bolnikom za nujno zmanjšanje možnosti, da pride do ponovnih pikov. Pri bolnikih s težkimi reakcijami pa izberemo alergen za zdravljenje s specifično imunoterapijo, ki prepreči alergijske reakcije po morebitnem ponovnem piku. Trenutno ne obstaja test, ki bi ga lahko uporabljali za napoved verjetnosti in teže morebitne sistemske reakcije po ponovnem piku žuželke.

Med dejavniki tveganja za težko reakcijo je tudi sistemska mastocitoza. Mastocitoza je skupina motenj, za katere je značilno kopičenje mastocitov v različnih organih. Alergija za pik žuželke in težke sistemske reakcije so bolj pogoste pri bolnikih s to redko boleznijo. Trenutni epidemiološki podatki kažejo, da 50 % bolnikov z mastocitozo doživi anafilaksijo po piku žuželke. Niedożytko in sodelavci (16) poročajo o dveh preprostih orodjih, ki se v klinični praksi uporabljata pri presejanju na sistemska mastocitozo: natančen pregled kože, s katero lahko zaznamo kožno mastocitozo, in merjenje bazalne koncentracije triptaze, ki korelira z bremenom mastocitov. Alvarez-Twose s sodelavci je razvil napovedni model »Španska mreža mastocitoze« (Red Española de Mastocitosis [REMA]), s katerim iz kliničnih podatkov (moški spol, sistemska reakcija z motnjo zavesti in brez kožnih znakov) in laboratorijskih podatkov (povišana bazalna triptaza) z 92-odstotno občutljivostjo in 81-odstotno specifičnostjo napovemo prisotnost klonskih mastocitov ali sistemska mastocitozo pri bolnikih, ki so doživeli anafilaksijo (18).

V Sloveniji zaradi sistemske reakcije po piku žuželke vsako leto pregledajo 400 do 500 novih bolnikov. Ker diagnostični testi pri opredelitvi alergije za pik žuželk niso dovolj občutljivi in specifični, lahko pride do pretiranega diagnosticiranja, zaradi česar se diagnoza alergije postavi tudi bolnikom, ki so zgolj senzibilizirani, niso pa alergični, in preskromnega diagnosticiranja, ki podceni potrebo po izogibanju pikom ali celo po imunoterapiji pri bolnikih, pri katerih je verjetna težka reakcija po morebitnem naslednjem piku (19-21). Velik javnozdravstveni izziv predstavlja okrnjena kakovost življenja

tistih, ki so v stalnem strahu pred novo sistemsko reakcijo po morebitnem ponovnem piku (11). Confino-Choen s sodelavci poročajo, da bolniki, ki so doživeli anafilaksijo, trpijo zaradi stresa, ki lahko traja tudi več let ali celotno življenje in vpliva na slabšo kakovost življenja. V raziskavi je bilo takšnih primerov več kot 12 %, ki so imeli vsi potrjeno anafilaksijo. Bolniki so poročali o vsiljivih in motečih mislih, povezanih z dogodkom, ki ga niso mogli nadzorovati. Kar 36 % je imelo izčrpavajoče misli in ta delež ni bil odvisen od starosti, spola ali izobrazbe bolnika. Nove ugotovitve raziskav pa so pravzaprav osnova za uvedbo ukrepov, kot so: boljše izobraževanje in promocija zdravja za te bolnike, po drugi strani pa boljše zavedanje zdravnikov o možnih čustvenih posledicah njihovih bolnikov in potreba po morebitni psihološki pomoči za te bolnike ob ugotovljenih indikacijah (11).

V Sloveniji ima čebelarstvo dolgo izročilo, čebela pa je simbol marljivosti, spretnosti in skrbi za druge. Po podatkih Čebelarске zveze Slovenije je v državi okoli 8.000 aktivnih čebelarjev (16).

Namen našega sistematičnega pregleda je opredeliti in oceniti konvencionalne parametre in metode, kot so kožni testi, specifična protitelesa IgE, IgG4 in celotni IgE, ter druge dejavnike tveganja za težko alergijsko reakcijo po piku ose, čebele ali sršena.

2 Metode

2.1 Viri znanstvenih člankov

Sistematični pregled literature smo opravili v bibliografski bazi PubMed v obdobju od prvih objav na tem področju raziskovanja do 31. 12. 2017 (22).

2.2 Metode identificiranja znanstvenih člankov

Znanstvene članke smo iskali z naslednjimi ključnimi besedami in Boolevimi operaterji: ([insect venom AND predictive factor]; [insect venom AND risk factors]; [insect venom AND predict]) v celotnem besedilu. Pri iskanju smo se omejili na vse izvirne članke v angleškem jeziku.

2.3 Metode izbire znanstvenih člankov za vključitev v sistematični pregled

V analizo smo vključili znanstvene članke na podlagi naslednjih navedenih vključitvenih meril:

- znanstveni članki, v katerih je bilo opisano proučevanje opredelitve napovednega dejavnika za hudo ali blažjo sistemsko reakcijo pri bolnikih, alergičnih na pik kožekrilca;
- znanstveni članki, ki so proučevali opredelitev napovednih dejavnikov, kot so ravni specifičnih IgE proti strupom žuželk, celokupnih IgE, specifičnih IgG in IgG4 proti strupom žuželk ter rezultati kožnih testov za alergije, povzročene s strupi žuželk;
- znanstveni članki, ki so proučevali alergijske reakcije in napovedni dejavniki za pik čebele pri populaciji čebelarjev po državah/regijah sveta;
- znanstveni članki, ki so opredelili napovedni dejavnik za lažjo/težjo sistemsko reakcijo ali anafilaksijo po piku kožekrilca.

Iz analize smo izključili znanstvene članke, ki:

- so vključevali raziskave na živalih;
- so opisovali napovedni dejavnik za alergijsko reakcijo po piku žuželk med in po imunoterapiji;

- so se posvetili napovednim dejavnikom za alergijsko reakcije po piku drugih žuželk, ne pa na čebele, ose, čmrlja ali sršena;
- so se posvetili napovednim dejavnikom za alergijske reakcije po piku žuželke samo pri otrocih in mladostnikih.

2.4 Nabor podatkov, pomembnih za sistematični pregled

Za vsak vključen znanstveni članek smo opredelili naslednje podatke: prvi avtor in leto objave, namen raziskave, zasnova epidemiološke raziskave, metode zbiranja podatkov, opazovana populacija, okolje raziskave, rezultati in glavne ugotovitve.

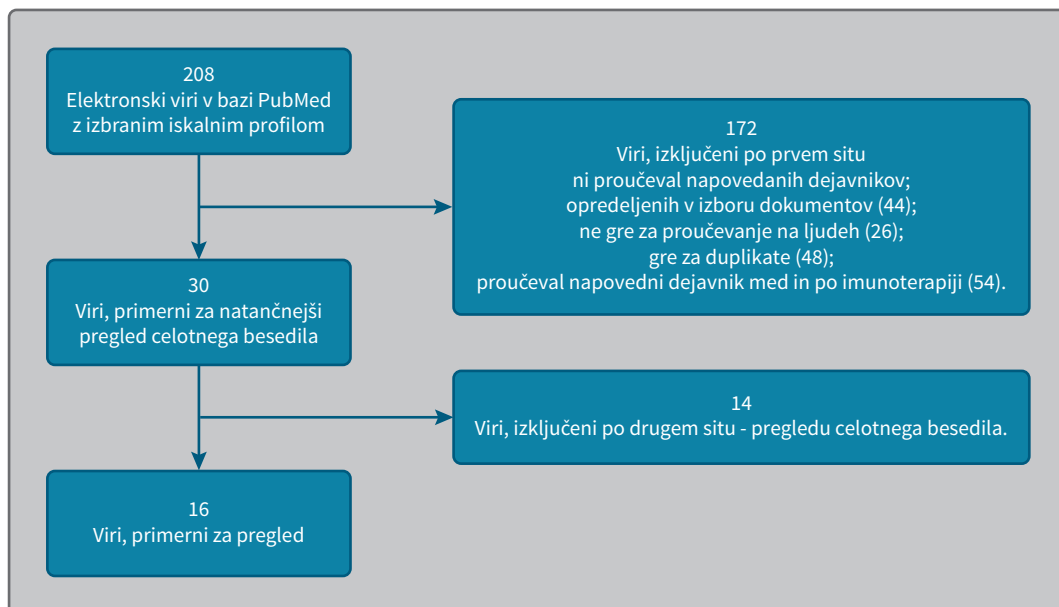
2.5 Metode analize in sinteze podatkov

Na podlagi nabora podatkov smo s sintezo opredelili najpogostejše uporabljene raziskovalne zasnove v znanstvenih člankih, metode zbiranja podatkov, najpogosteje opazovano populacijsko skupino in okolje raziskave. Rezultate smo prikazali opisno, kjer pa je bilo navedeno, smo prikazali tudi mere povezanosti (npr. RO – razmerje obojev) med opazovanimi pojavi.

3 Rezultati

3.1 Potek izbire znanstvenih člankov v sistematični pregled

Na podlagi izbrane iskalne strategije ter opredeljenih meril smo v končni pregled vključili 16 izvirnih znanstvenih člankov (23-38). Na Sliki 1 je predstavljen potek izbire znanstvenih člankov v sistematični pregled.



Slika 1: Potek izbire znanstvenih člankov za sistematični pregled (22).

3.2 Opis glavnih značilnosti raziskav

V Prilogi 1 so prikazani rezultati analiziranih znanstvenih člankov glede na namen raziskave, raziskovalno epidemiološko zasnovo, uporabljene metode zbiranja podatkov, opazovano populacijo/okolje ter povzetek glavnih ugotovitev.

3.3 Ocena izpostavljenosti piku žuželk (čebela, osa, sršen)

V sistematični pregled literature smo po epidemiološki zasnovi vključili osem retrospektivnih opazovalnih kohortnih raziskav (26,28-31,34,36,37) in osem prospektivnih opazovalnih kohortnih raziskav (23-25,27,32,33,35,37). V retrospektivnih opazovalnih raziskavah so štiri raziskave, dve na Finskem (30,31), ena v Združenem Kraljestvu (37) ter ena v Turčiji (34), s katerimi bi razjasnili dejavnik tveganja za sistemske reakcije na strup čebele opazovale populacijo čebelarjev. V vseh štirih raziskavah pri čebelarjih so za oceno izpostavljenosti

čebeljim pikom ter nekaterih dejavnikov tveganja (spol, starost, trajanje čebelarjenja, soboleznost, atopija, ...) za resnost alergijske reakcije uporabili namenski vprašalnik, ki je bil objavljen v časopisih združenj čebelarjev ali na svetovnem spletu. V raziskavi Annila in sodelavci (31) so podatke o opazovanih dejavnikih tveganja pridobili z uporabo vprašalnika in s testiranjem sIgE za strup čebele in kožne vbodne teste alergije pred in po sezoni čebelarjenja. V naslednjih treh retrospektivnih kohortnih raziskavah pa so opazovali splošno populacijo na Švedskem (28) in populacijo alergičnih bolnikov, ki so bili sprejeti na Univerzitetno kliniko v Bernu v Švici v zadnjih petih letih (36), ter populacijo senzibiliziranih za čebelji ali osji strup na Nizozemskem (29). V raziskavi Björnssona s sodelavci (28) so merili sIgE v serumu, da bi določili prevalenco senzibiliziranih odraslih. Uporabili so tudi namenski vprašalnik o pikih žuželk in resnosti reakcije ter opazovanih dejavnikov tveganja (atopija, spol, starost, lokacija območja na Švedskem). Richter in sodelavci

(36) so merili za oceno izpostavljenosti cIgE, sIgE, raven temeljne koncentracije serumske triptaze skupaj z oceno atopije, starostjo in spolom. V retrospektivni kohortni raziskavi so Blaauw s sodelavci (29) vprašali bolnike o reakciji po predhodnem pikku kožekrilca in nato naredili provokacijski test v intenzivni enoti in merili resnost reakcije. V prospektivnih opazovalnih kohortnih raziskavah so v osmih raziskavah (23-25,27,33,38) merili imunski odziv s sIgE, sIgG, cIgE, kožnimi vbodnimi testi ter primerjali resnost predhodne reakcije, spol, starost, atopično konstitucijo, umestitev in število prejšnjih pikov ter časovni interval od predhodne alergijske reakcije z izidom provokacijskega pika čebele ali ose. V prospektivni kohortni raziskavi Goldna s sodelavci (32) so merili senzibilizacijo za strupe žuželk prostovoljcev s spremljanjem pet do devet let, pri katerih so spremljali senzibilizacijo z vbodnimi kožnimi testi in sIgE, ter beležili naravne pike žuželk. V kohortni raziskavi Pucci s sodelavci (26) so spremljali osebe s pikom žuželk, ki so bile izpostavljene ponovnemu pikku v manj kot dveh mesecih, in merili intradermalne kožne teste in sIgE ter težavnost na stopnjo reakcije. Še ena kohortna raziskava (35) je za oceno izpostavljenosti ovrednotila vbodni kožni test, vendar je bil v tej raziskavi večji poudarek na merjenju ravni osnovne serumske triptaze in na starosti bolnikov.

3.4 Merjenje kožnih in seroloških testov pri alergiji za pik žuželk (čebela, osa, sršen)

3.4.1 Kožni testi

Za vbodne kožne teste se uporabljajo koncentracije strupa od 1 do 100 µg/ml. Za intradermalne kožne teste se vbrizga 0,02 ml v koncentraciji strupa 0,001 do 1 µg/ml na volarno stran podlakti. Intradermalni test je pozitiven, če je premer

urtike 5 mm ali več. Tudi pri 100 µg je občutljivost kožnega vbodnega testa veliko manjša kot pri intradermalnem testu, zato je pri negativnem vbodnem testu smiselno narediti še intradermalni kožni test (27,38).

3.4.2 Za alergen specifični IgE (sIgE)

Sistemska alergijsko reakcijo posredujejo sIgE. Najbolj značilni simptomi med alergijsko reakcijo po pikku žuželke so: urtikarija, angioedem, bronhospazem in anafilaktični šok. V prvih dneh po pikku so sIgE za strup žuželk lahko nizki ali nezaznavni. Navadno sIgE narastejo po dnevih ali tednih po pikku. Pri bolnikih, pri katerih sIgE niso zaznavni, naj bi teste ponovili po nekaj tednih. Dvojno pozitiven diagnostični test na oba, tako čebelji kot osji strup, je pogost in je posledica dvojne senzibilizacije ali navzkrižne reaktivnosti med nekaterimi epitopi obeh strupov. Poseben problem navzkrižne reaktivnosti so sIgE protitelesa proti ogljikovodikovim epitopom (CCD), ki nimajo kliničnega pomena. Večina dvojno pozitivnih bolnikov pa je senzibilizirana z obema strupoma (37). Inhibicijski test nam pomaga razlikovati med navzkrižno reaktivnostjo in dvojno senzibilizacijo (27,38).

3.4.3 Za alergen specifični IgG (sIgG)

Raven sIgG odseva izpostavljenost alergenu. Visoke ravni sIgG-protiteles so našli pri zelo izpostavljeni populaciji čebelarjev in tudi pri bolnikih na imunoterapiji s strupom žuželke. Ni pa bilo v raziskavah, pri katerih so bolnikom na imunoterapiji opravili provokacijski test s pikkom žuželke, možno dokazati, da bi zaščitni učinek imunoterapije sovpadal s koncentracijo sIgG-protiteles (sIgG-4) ali razmerja med sIgG- in sIgE-protiteles. Rutinska ocena sIgG se pri diagno-

zi alergije za strupe žuželk ne uporablja (27,38).

3.5 Metode analize povezanosti kožnih in seroloških testov na pik žuželk (čebela, osa, čmrlj, sršen) ter drugih dejavnikov tveganja in težavnost alergijske reakcije

Za analizo povezanosti med pojavom resnosti alergijske reakcije po piku kožekrilca in napovednim dejavnikom tveganja (kožni testi, serumski testi: sIgE, cIgE, sIgG) so za oceno povezanosti odvisne in neodvisne spremenljivke v večini raziskav uporabili univariatno analizo z uporabo t-testa in testa χ^2 (23-30,34,36-38). V nekaterih raziskavah so za oceno povezanosti uporabili še druge teste: Mann-Whitneyev test (24,25,27,33), Kruskal-Wallisov neparametrični test (38), Kedalovo korelacijo (33), Fischerjev test (23,32), Wilcoxonov test (32) in Kolmogorov-Smirnovov test (37). Stopnja statistične značilnosti je bila pri vseh raziskavah določena pri $p < 0,05$. Ena raziskava (32) je določila le naravno frekvenco senzibilizacije in alergijskih reakcij s preprosto deskriptivno statistiko.

V večini raziskav so uporabili multiplo logistično regresijo (27,28,30-32,34,36,37). Določena so bila razmerja obetov (RO) in 95-odstotni interval zaupanja (IZ). Stopnja statistične značilnosti je bila pri vseh raziskavah določena pri $p < 0,05$.

4 Razpravljanje

4.1 Razprava o rezultatih sistematičnega pregleda

Pik žuželk lahko povzroči alergijsko reakcijo, včasih celo najhujšo – anafilaktično (36). V Evropi so odgovorne za

pike predvsem ose, čebele, nekaj manj pa sršeni in čmrlji (37). V našem sistematičnem pregledu literature smo se osredinili na izvirne znanstvene članke, ki opredeljujejo prevalenco različno težkih alergijskih reakcij in nekatere možne napovedne dejavnike za težo alergijske reakcije.

4.1.1 Senzibilizacija za pike žuželk

Prevalenca senzibilizacije (opredeljena s pozitivnim kožnim testom ali prisotnostjo sIgE v serumu) je raziskana in znaša med 9,3 % in 27 % (36). Več epidemioloških opazovalnih raziskav poudarja, da je ta značilnost odvisna od stopnje izpostavljenosti pikom; na Švedskem, kjer je populacija manj izpostavljena žuželkam, je zabeležena manjša stopnja senzibilizacije glede na druge evropske države (28). V specifični populaciji, kot so čebelarji, ki so izpostavljeni številnim pikom v kratkem času, tveganje za senzibilizacijo naraste (30,31,34,37). Višjo prevalenco senzibilizacije pri moških lahko pripišemo dejstvu, da moški več časa preživijo zunaj zaradi dela ali pri telesni dejavnosti zunaj, kar poveča tveganje za pike žuželk (27,28,37). Prav tako večjo pogostost senzibilizacije za pik ose v primerjavi s čebelo v splošni populaciji lahko pripišemo dejstvu, da so piki os pogostejši kot piki čebel. Ose se obnašajo bolj agresivno in so občutno bolj nagnjene k pojavljanju v človekovem okolju, saj se nahajajo ob človeški hrani in odpadkih. Čmrlji in čebele imajo drugačne prehranjevalne navade, ki so redko povezane s človekovim življenjskim slogom. Njihovo obnašanje je manj agresivno, razen če jih zmotimo ob njihovem gnezdu (28). Še vedno ostaja odprto eno najzanimivejših vprašanj glede naravnega poteka senzibilizacije brez simptomov kot dejavnik tveganja za prvo težko reakcijo ali smrt po piku žuželke pri

osebah, ki se ne zavedajo svojega stanja (32,38).

4.1.2 Velika lokalna reakcija

Prevalenca velike lokalne reakcije variira v splošni populaciji. Raziskano je, da je le-ta od 2,4 % do 26,4 % (38). Pri čebelarjih znaša okrog 38 % (30,31). Vzrok za take za razlike ni poznan; predlagano pa je bilo, da na to vplivajo metodološki vidiki pri opredelitvi reakcije ali izpostavljenosti žuželkam. Nekatere raziskave so poudarile, da imajo bolniki z veliko lokalno reakcijo enako reakcijo po provokacijskem testu s pikom. Tveganje za reagiranje s sistemsko reakcijo po ponovnem pikju je majhno od 5 % do 10 %. Paradoksalno je, da je tveganje za sistemsko reakcijo po ponovnem pikju bolnikov z veliko lokalno reakcijo celo manjše kot pri senzibiliziranih bolnikih brez simptomov (17 %) (32). Čeprav epidemiološke raziskave nakazujejo jasno razliko v naravnem poteku med veliko lokalno reakcijo in sistemsko reakcijo, pa standardne metode diagnosticiranja (kožni testi, sIgE) niso dovolj občutljive za opredelitev razlike med obema (38).

4.1.3 Asimptomatska senzibilizacija ali sistemska reakcija

Prevalenca asimptomatske senzibilizacije je v srednji Evropi v splošni populaciji približno 30 %. Prevalenca sistemske reakcije v splošni populaciji je tema različnih raziskav, ki so podale rezultate od 0,15 % do 3,3 % (28,38). Stopnja variabilnosti tega pojava je najbrž posledica dveh dejavnikov vplivanja: način zbiranja podatkov in stopnja izpostavljenosti pikju.

Razlika v prevalenci alergije za pike žuželk v splošni populaciji med severno in južno Evropo dobro korelira s prisotnostjo žuželk v okolju (28). Še

več, visoka prevalenca sistemskih reakcij pri čebelarjih, ki je med 14 % in 42 %, jasno potrjuje vpliv tega dejavnika (30,31,34,37). Ugotovili so inverzno povezanost med številom pikov v enem letu in prevalenco sistemskih reakcij (31,34). To najbrž nakazuje, da toleranca izzove določeno število pikov na leto. Visoka prevalenca sistemskih reakcij pri članih družine čebelarja in ljubiteljskih čebelarjih, ki jih pičijo žuželke pogosteje kot splošno populacijo, je konsistentna s to trditvijo (38).

Glede metode zbiranja podatkov je največkrat uporabljeno orodje vprašalnik (26,28,30,31,34,37). Tudi če so vprašalniki enaki, prihaja do različnih ocen posameznikov, s kakšno reakcijo so reagirali na pik. Ta pojav je predvsem posledica tega, kako si bolniki predstavljajo sistemsko reakcijo. Zato boljši nadzor lahko dosežemo z anketo, ki jo naredi zdravstveni delavec, in s kožnimi ter serološkimi testi za potrditev anamneze, kar nam omogoča bolj realne rezultate. Poleg tega v izvornih člankih ni enotne klasifikacije ocenjevanja težavnosti sistemske reakcije: večinoma jo ocenjujejo po Müllerju (24,25,27,29-31,35,36). Pri oceni pomembnosti bolezni obstaja še ena pot, in sicer štetje obiskov na urgentnem oddelku. Ta metoda pa ima pomanjkljivosti, saj se v urgentnem bloku zdravijo le najtežji primeri sistemske reakcije.

4.1.4 Diagnostični testi (kožni testi, sIgE, cIgE)

17 % populacije ima pozitivne kožne teste s strupi žuželke. Raziskava je potrdila, da imajo alergični za pik ose s pozitivno anamnezo in negativnim kožnim testom v 22 % sistemske reakcije (33). 10 % bolnikov z negativnimi kožnimi testi ali nezaznanimi sIgE za strup žuželk reagira z anafilaksijo. Je pa videti, da pri

dokaj velikem deležu (17 %) bolnikov s pozitivnim kožnim testom in negativno anamnezo možnost sistemske reakcije še vedno obstaja, celo več kot 10 let po dokazu pozitivnih kožnih testov (32). Kožni testi postanejo negativni pri 30 % bolnikov po 2 letih in pri skoraj 50 % po 3 letih (32).

Od 27,1 % do 40,7 % populacije ima pozitivne sIgE. Glede na prevalenco tistih, ki reagirajo s sistemsko reakcijo, test ni dovolj občutljiv za napoved sistemske alergijske reakcije. Sinteza sIgE takoj po piku je običajno prehodna.

V raziskavi so ocenjevali tudi ravni cIgE in povezanost s sistemsko reakcijo. Raven cIgE se je s starostjo povečala, vendar ne statistično pomembno. Višje ravni cIgE so primerjali s težavnostjo sistemske reakcije, vendar niso našli povezanosti (36). Morda višje ravni cIgE lahko pripišemo tudi atopiji, Nekaj raziskav je pokazalo, da se atopija povezuje z večjim tveganjem za sistemsko reakcijo po piku žuželke (32).

4.1.5 Etiologija pika

Večjo senzibilizacijo za pik ose v primerjavi s čebelo v splošni populaciji lahko pripišemo dejstvu izpostavljenosti. Ose se bolj agresivno obnašajo in imajo občutno nagnjenje, da se pojavljajo v človekovem okolju, saj se nahajajo ob človeški hrani in odpadkih. Čmrlji in čebele pa imajo drugačne prehranjevalne navade, ki so redko povezane s človekovim življenjskim slogom. Njihovo obnašanje je manj agresivno, razen če jih zmotimo ob njihovem gnezdu (26).

4.1.6 Spol

V prvi raziskavi (37) je bil ženski spol statistično pomembno značilen za težavnost sistemske reakcije po piku čebele. Ta pojav lahko pripišemo spolnim hormonom. Nedavno so na človeških

mastocitih identificirali androgene receptorje, pri čemer naj bi bil estrogen odgovoren za pospešeno od IgE odvisno aktiviranje mastocitov. Te hipoteze pa potrebujejo še potrditev. Po drugi strani pa so moški bolj izpostavljeni in imajo zato večje število pikov ter jih zato več doživi sistemsko reakcijo (27,28).

4.1.7. Starost

Glede starosti velja, da mlajši od 20 let, predvsem moški, statistično značilno večkrat reagirajo s sistemsko reakcijo od tistih med 20. in 45. letom starosti. To lahko pripišemo dejstvu drugačnega imunskega odziva (še ni pojasnjen v celoti) in pa večji izpostavljenosti (26). Starejši od 45 let pa po drugi strani tudi statistično značilno večkrat reagirajo s sistemsko reakcijo kot tisti, ki so stari od 20 do 45 let, vzrok pa je verjetno zmanjšana raven cIgE pri mlajših, soobolevnost pri starejših (zdravila, povezana s srčno-žilnimi boleznimi, boleznimi dihal) (26,28,37).

4.1.8. Anamneza sistemske reakcije

Najbolj pomemben dejavnik tveganja za pojav ponovne sistemske reakcije je anamneza predhodne sistemske reakcije. V pregledani literaturi se samo v enem članku ovrednoti povezanost med težavnost prve sistemske reakcije in težavnost nadaljnje sistemske reakcije. V članku sistemski reakcija po provokacijskem testu s strupom žuželk ni bila težavnejša od tiste, ki so jo opisali bolniki v anamnezi, nasprotno, bila je celo lažja (36). Žal je bil vzorec bolnikov tako majhen, da interpretiranje rezultatov ni zanesljivo. Poleg tega pa je subjektivno poročanje o sistemski reakciji v anamnezi lahko zavajajoče (pretirana zaskrbljenost), objektivna ocena zdravnika v bolnici pa blažja, saj je čustveno stanje (sprošča-

nje neuropeptidov ali ketaholaminov) drugačno kot v naravi (36). V prihodnje bi na velikem vzorcu populacije veljalo oceniti, kakšno vlogo ima težavnost sistemske alergijske reakcije v anamnezi za napoved težavnosti nadaljnjih sistemskih reakcij po ponovnem piku žuželke.

4.1.9 Čas od prejšnjega toleriranega pika do ponovnega pika

Specifični dejavnik tveganja za pojav prve sistemske reakcije je pik brez reakcije v dveh mesecih pred tem (26). Tveganje za sistemsko reakcijo se poveča za 58 % v primerjavi s kontrolami, če se je pred prvim pikom z reakcijo predhoden, toleriran pik, pripetil v manj kot dveh mesecih (26). Odsotnost nadaljnjih pikov lahko povzroči toleranco. Vztrajajoča senzibilizacija brez simptomov in brez vmesnega pika verjetno vključuje genetske dejavnike, vendar vzrok za vztrajanje s sIgE še ni pojasnjen (32).

4.1.10 Frekvenca pikov

Veliko število istočasnih pikov (<50) lahko senzibilizira in je lahko razlog, da naslednji pik povzroči anafilaksijo. Frekvenca pikov je lahko eden poglobitnih dejavnikov: zelo kratek interval med piki (interval znotraj dveh do šestih mesecev) lahko povzroči sistemsko reakcijo (26). To se zrcali tudi pri čebelarjih, saj imajo tisti bolniki, ki delajo v čebelnjakih manj časa veliko več sistemskih reakcij, kot tisti, ki čebelarijo več let. Po drugi strani pa večje število pikov predvsem pri čebelarjih (>100) deluje zaščitno, saj verjetno povzroči toleranco (31,34,37).

4.1.11 Atopija

Atopija je dejavnik tveganja za težje sistemske reakcije po piku čebele. Tveganje za sistemsko reakcijo je 4-krat večje pri atopičnih kot pa pri neatopičnimi če-

belarjih (32). Epidemiološke raziskave, ki so ocenjevale senzibilizacijo za strup žuželke in atopijo, ki je najbolj poznan genetski dejavnik, nakazujejo vzroke. Pogosti so podatki o povezanosti med rinitisom, očesnimi simptomi in alergijsko astmo ter senzibilizacijo za žuželke. Pri atopičnih osebah so pokazali nižji prag pri kožnih testi s strupi žuželk ter višjo raven sIgE kot pri neatopičnimi bolnikih (27,28,30,34). Pri atopičnimi bolniki se je zaradi genetske predispozicije povečalo tveganje za tvorbo sIgE (38).

Na podlagi rezultatov lahko zaključimo, da je ravnotežje med okoljskimi dejavniki (frekvenca pikov), starostjo in genetskimi dejavniki (vztrajanje sIgE) razlog za prevalenco sistemskih alergijskih reakcij za pik v splošni populaciji.

4.2 Omejitve in dobre strani raziskave

Naša raziskava ima nekatere omejitve. Prvič, gre za pregled literature, ki je dostopna in pisana v angleškem jeziku ter omejena na bazo Pub Med, zaradi česar so rezultati odvisni od pristranosti izbire. Drugič, le malo je raziskav, ki so preučevale napovedni dejavnik tveganja za težavnost alergijske reakcije po čebeljem, osjem in sršenjem piku. V pregledu raziskav pravzaprav ni nobene, ki bi ovrednotila alergijo po piku čmrlja. V naš sistematični pregled smo uvrstili raziskave, ki so imele zelo različno velikost opazovane populacije. Zavedamo se, da so nekatere raziskave bolj verodostojne zaradi večjega števila opazovanih bolnikov kot pa tiste, ki so proučevale dejavnik tveganja za razvoj alergijske reakcije po piku žuželke na zelo majhni populacijski skupini.

Dobre strani raziskave so predvsem to, da smo osvetlili, kateri dejavniki tveganja se nakazujejo kot pomembni za

razvoj težje ali lažje sistemske ter lokalne reakcije in ovrednotili njihove pomanjkljivosti pri zdravljenju. Ker se kakovost življenja ogroženih bolnikov lahko močno zmanjša, je raziskava lahko dobra osnova za promocijo zdravja na področju alergije za čebelji in osji pik.

4.3 Pomen rezultatov za javnozdravstveno stroko in možnosti nadaljnega raziskovanja

Vsi napor v zvezi z opredelitvijo napovednega dejavnika za alergične osebe za pik kožekrilca so namenjeni za boljše kakovost življenja prizadete osebe, zmanjšano obolevnost in ne nazadnje za zmanjšano smrtnost, ki je posledica najhujše alergijske reakcije – anafilaktičnega šoka. Tako za večino bolnikov kot tudi za njihove družine je anafilaktična reakcija po piku čebele ali ose zelo travmatična. Znanstveniki so ugotovili, da se bolnikom z anafilaktično reakcijo po piku žuželke kakovost življenja močno zmanjša, še posebej zaradi čustvenega stresa, ki je povezan s stalnim strahom in čuječnostjo v običajnem življenju (40). Zanesljiv napovedni dejavnik tveganja za resnost alergijske reakcije bi zagotovo pomagal zdravnikom pri promociji zdravja in boljši kakovosti življenja ljudi, alergičnih za pik žuželke. Poseben pristop pri promociji zdravja potrebujejo čebelarji. V nekaterih državah že izvajajo preventivne ukrepe za njihovo pravilnejše obnašanje: navodila za znižanje izpostavljenosti pikom čebel, samozdravljenje v nujnih primerih, premislek

o imunoterapiji s strupom čebel itd. (41)

Nadaljnje raziskave bi se morale usmeriti v razjasnitev naravnega poteka alergijske bolezni po piku žuželke, za osvetlitev celostnega razvoja dejavnikov tveganja in pravilno odločitev za nadaljnje zdravljenje z imunoterapijo, saj se bolniki včasih preveč ali premalo diagnosticirajo.

5 Zaključek

Trenutno še ni opredeljenega napovednega dejavnika, ki bi z gotovostjo napovedal težavnost alergijske reakcije. Znani pa so že nekateri dejavniki tveganja (etiologija, spol, starost, anamneza sistemske reakcije, ponoven pik v intervalu dveh mesecev, frekvenca pikov, atopija, genska predispozicija, sistemska mastocitoza), o katerih je dobro spregovoriti tudi v splošni populaciji pri preprečenju alergijskih reakcij po piku ose ali čebele. Promocija zdravja o naravnem poteku bolezni in o učinkih imunoterapije na podlagi znanstvenih izsledkov bi nedvomno izboljšala kakovost življenja bolnikov, ki jih pestijo tovrstne težave.

6 Spletna priloga

Priloga 1: Znanstvene raziskave, ki so proučevale napovedni dejavnik, ki bi verodostojno pokazal težje sistemske alergijske reakcije (anafilaksijo), oziroma blažje ali velike lokalne alergijske reakcije po piku ose, čebele ali sršena. Datoteka je dostopna na spletni povezavi: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2973>.

Literatura

1. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(7):834-8. DOI: [10.1046/j.1365-2222.1998.00313.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00313.x) PMID: 9720817

2. Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):287-302. DOI: [10.1016/j.iac.2015.01.007](https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.01.007) PMID: 25841552
3. Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy.* 1997;52(1):51-7. DOI: [10.1111/j.1398-9995.1997.tb02545.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb02545.x) PMID: 9062629
4. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(8):1069-74. DOI: [10.1046/j.1365-2222.1999.00614.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00614.x) PMID: 10457110
5. Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy.* 1997;52(6):680-1. DOI: [10.1111/j.1398-9995.1997.tb01056.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb01056.x) PMID: 9226070
6. Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt 1):331-4. DOI: [10.1016/S0091-6749\(05\)80011-9](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(05)80011-9) PMID: 1527317
7. 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(6):372-7. DOI: [10.1111/j.1398-9995.1996.tb00144.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb00144.x) PMID: 8837658
8. Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(2):261-72. DOI: [10.1016/j.iac.2007.03.008](https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.03.008) PMID: 17493502
9. Niedoszytko M, Majkovic M, Chełmińska M, et al. Quality of life, anxiety, depression and satisfaction with life in patients treated with insect venom immunotherapy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2012;29(2):74-9.
10. Niedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, Golden DB. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):365-81. DOI: [10.1016/j.iac.2014.02.004](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.02.004) PMID: 24745680
11. Confino-Cohen R, Melamed S, Goldberg A. Debilitating beliefs, emotional distress and quality of life in patients given immunotherapy for insect sting allergy. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(12):1626-31. DOI: [10.1046/j.1365-2222.1999.00656.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00656.x) PMID: 10594538
12. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):434-42. DOI: [10.1016/j.jaci.2008.10.049](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.049) PMID: 19117599
13. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(8):1144-50. DOI: [10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x) PMID: 10931122
14. Košnik M, Marčun R. Dogovor o obravnavi anafilaksije [cited 2020 Apr 15]. Available from: <http://www.szum.si/media/uploads/files/ANAFILAKSIJA%20BROSURA.pdf>.
15. Brzyski P, Cichocka-Jarosz E, Tobiasz-Adamczyk B, et al. Theoretical validity and reliability of Vespide Quality of Life Questionnaire in Polish adolescents with Hymenoptera venom allergy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2012;29(1):8-13.
16. Niedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, Golden DB. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):365-81. DOI: [10.1016/j.iac.2014.02.004](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.02.004) PMID: 24745680
17. Čebelarska zveza Slovenije [cited 2018 Apr 15]. Available from: <http://www.czs.si/content/A1>.
18. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. 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(3):275-80. DOI: [10.1159/000329856](https://doi.org/10.1159/000329856) PMID: 22042301
19. 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(6):412-8. DOI: [10.1111/j.1398-9995.1989.tb04172.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1989.tb04172.x) PMID: 2802114
20. 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(8):647-60. DOI: [10.1111/j.1365-2222.1993.tb01791.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1993.tb01791.x) PMID: 8221268
21. Golden DB, Lawrence ID, Hamilton RH, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt 1):386-93. DOI: [10.1016/S0091-6749\(05\)80019-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(05)80019-3) PMID: 1527321
22. PubMed MEDLINE [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
23. Parker JL, Santrach PJ, Dahlberg MJ, Yunginger JW. Evaluation of Hymenoptera-sting sensitivity with deliberate sting challenges: inadequacy of present diagnostic methods. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69(2):200-7. DOI: [10.1016/0091-6749\(82\)90100-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(82)90100-2) PMID: 7056951
24. Blaauw PJ, Smithuis LO. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75(5):556-62. DOI: [10.1016/0091-6749\(85\)90029-6](https://doi.org/10.1016/0091-6749(85)90029-6) PMID: 3989140
25. Kampelmacher MJ, van der Zwan JC. Provocation test with a living insect as a diagnostic tool in systemic reactions to bee and wasp venom: a prospective study with emphasis on the clinical aspects. *Clin Allergy.*

- 1987;17(4):317-27. DOI: [10.1111/j.1365-2222.1987.tb02021.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1987.tb02021.x) PMID: 3621550
26. Pucci S, Antonicelli L, Bilò MB, Garritani MS, Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 1994;49(10):894-6. DOI: [10.1111/j.1398-9995.1994.tb00796.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1994.tb00796.x) PMID: 7710003
 27. van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(2 Pt 1):151-9. DOI: [10.1053/ai.1994.v94.a54889](https://doi.org/10.1053/ai.1994.v94.a54889) PMID: 8064067
 28. Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy*. 1995;50(10):800-5. DOI: [10.1111/j.1398-9995.1995.tb05052.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1995.tb05052.x) PMID: 8607561
 29. Blaauw PJ, Smithuis OL, Elbers AR. The value of an in-hospital insect sting challenge as a criterion for application or omission of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(1):39-47. DOI: [10.1016/S0091-6749\(96\)70224-5](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70224-5) PMID: 8765816
 30. Annala IT, Karjalainen ES, Annala PA, Kuusisto PA. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77(5):423-7. DOI: [10.1016/S1081-1206\(10\)63342-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63342-X) PMID: 8933782
 31. Annala IT, Annala PA, Mörsky P. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(5):473-7. DOI: [10.1016/S1081-1206\(10\)63234-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63234-6) PMID: 9164360
 32. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwiterovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6 Pt 1):760-6. DOI: [10.1016/S0091-6749\(97\)70270-7](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70270-7) PMID: 9438483
 33. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):897-901. DOI: [10.1067/mai.2001.114706](https://doi.org/10.1067/mai.2001.114706) PMID: 11344359
 34. Celikel S, Karakaya G, Yurtsever N, Sorkun K, Kalyoncu AF. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(5):180-4. DOI: [10.1157/13094024](https://doi.org/10.1157/13094024) PMID: 17064646
 35. Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, et al. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy*. 2010;65(7):919-23. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2009.02302.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02302.x) PMID: 20121769
 36. 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(2):222-8. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2010.02470.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02470.x) PMID: 20880144
 37. Richter AG, Nightingale P, Huissoon AP, Krishna MT. Risk factors for systemic reactions to bee venom in British beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(2):159-63. DOI: [10.1016/j.ana.2010.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ana.2010.11.005) PMID: 21277518
 38. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1635-43.e1. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.10.046](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.046) PMID: 24365141
 39. Šelb J, Bidovec Stojković U, Bajrović N, Kopač P, Eržen R, Zidarn M, et al. Limited ability of recombinant Hymenoptera venom allergens to resolve IgE double sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):2118-20. DOI: [10.1016/j.jaip.2018.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.045) PMID: 29802909
 40. Oede Ebrling JN, De Monchy JG, Brouwer JL, et al. Development and validation of the vespidae allergy quality of life questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:162-70. DOI: [10.1067/mai.2002.120552](https://doi.org/10.1067/mai.2002.120552)
 41. Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):343-7. DOI: [10.1097/01.all.0000173783.42906.95](https://doi.org/10.1097/01.all.0000173783.42906.95) PMID: 15985817