

ENDOTIPOVI I KLINIČKE MANIFESTACIJE ALERGIJE NA OTROV HYMENOPTERA

Reakcije na ubode Hymenoptera mogu se podijeliti na različite endotipove, kao što su fiziološka reakcija na ubod kod zdravih osoba, alergijske reakcije posredovane IgE i T stanicama, reakcija na ubod kod pacijenata s poremećajima mastocita, asimptomatska senzibilizacija i toksične ili neobične reakcije.

Reakcija na ubod kod zdravih osoba / Efekti toksičnog otrova

Između 56,6% i 94,5% opće populacije navodi da ih insekt iz reda Hymenoptera (opnokrilaca) ubode barem jednom u životu. Normalna reakcija uboda sastoji se od bola i upale (otok, crvenilo i svrab) i nije opasna. Međutim, masovni napadi s brojnim ubodom, na primjer od strane afričkih pčela, mogu biti opasni po život ljudi zbog toksičnosti otrova. U rijetkim slučajevima, pojedinačni ubod u orofaringealnoj regiji može izazvati kritičnu opstrukciju disajnih puteva kod nealergičnih osoba kao posljedica lokalnog otoka.

IgE-posredovane sistemske reakcije

Kod alergičnih osoba, već jedan ubod može dovesti do teških i fatalnih reakcija.

Simptomi teških reakcija mogu biti blagi (generalizirani kožni simptomi kao što su urtikarija ili angioedem), umjereni (npr. dispneja, gastrointestinalni simptomi ili vrtoglavica) ili teški (npr. nesvjestica, anafilaktički šok, respiratorni ili srčani zastoj). Treba napomenuti da ne postoji neophodna korelacija između težine reakcija na ubod u dva različita vremena. Najgori scenario, anafilaksa, karakteriše zahvatanje najmanje dva organska sistema. Najčešće zahvaćeni organi su koža i sluznica, a zatim kardiovaskularni sistem. Gastrointestinalni simptomi se javljaju kod jedne trećine pacijenata.

Prijavljeno je da je 0,7% do 2% svih slučajeva anafilaksije smrtonosno i da se anafilaktički smrtni slučajevi od uboda insekata javljaju u većini slučajeva unutar 15-20 minuta nakon uboda.

Simptomi teške reakcije obično počinju 10 do 30 minuta nakon uboda, ali mogu nastati i brže (npr. kod osoba koje pate od poremećaja mastocita) ili sporije (1-4 h), iako su manje opasni po život u posljednjem slučaju. Ozbiljnost simptoma može biti pojačana različitim rizikom i kofaktorima kao što su poremećaji mastocita, fizički napor, muški spol ili starija dob.

IgE posredovane reakcije kod pacijenata s pratećim poremećajima mastocita

Poremećaji mastocita, kao što je mastocitoza, uobičajeni su kofaktori teških alergijskih reakcija na otrove Hymenoptera. Mastocitoza je klonalni, neoplastični i heterogeni (kožni, sistemski i rijetki podtipovi) poremećaj karakteriziran proliferacijom i nakupljanjem mastocita u koži, koštanoj srži i drugim tkivima. Mastocitoza često uključuje somatsku mutaciju c-kit D816V i povišene osnovne razine serumske triptaze. Prevalencija mastocitoze može biti visoka i do 7,9% u pacijenata s alergijom na ubod, što je značajno više nego u opštoj populaciji. Uz veću incidenciju, također postoje uvjerljivi dokazi o snažnoj povezanosti poremećaja mastocita s povećanom ozbiljnošću anafilaksije izazvane ubodom. Anafilaktičke reakcije u pacijenata sa sistemskom mastocitozom karakterizirane su u većini slučajeva odsutnošću angioedema i eritema te prevladavanjem kardiovaskularnih simptoma, poput hipotenzije, što dovodi do gubitka svijesti. Važno je da su negativni sIgE i negativni kožni testovi prijavljeni u do 15% pacijenata sa sistemskom mastocitozom i historijom sistemske reakcije na ubode insekata. Razine sIgE između 0,1 i 0,35 kUA/l trebale bi se smatrati relevantnima u pacijenata s jasnom kliničkom slikom bez obzira na prisutnost bolesti mastocita. Imunoterapija može biti manje zaštitna u bolesnika s teškim početnim sistemskim reakcijama, mastocitozom i/ili povišenom serumskom triptazom (>11,4 ng/ml). Stoga, iz sigurnosnih razloga, treba je produžiti u tih bolesnika; ostaje nejasno treba li je davati doživotno ili nakon kojeg trajanja liječenje treba prekinuti.

Asimptomatska senzibilizacija

Zanimljivo je da prisustvo sIgE ne znači nužno klinički relevantnu alergiju na otrov. Između 9% i 29% populacije je senzibilizirano na otrove Hymenoptera bez prethodne kliničke historije reakcije uboda. Za većinu ovih pacijenata je vjerovatno da je senzibilizacija asimptomatska i da stoga nema klinički značaj. Međutim, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost reakcije na

budući ubod. Do danas nema dostupnih indikacija o tome kako efikasno upravljati ovim slučajevima.

Velike lokalne reakcije

Velike lokalne reakcije se definišu edemom, eritemom i pruritusom i pretpostavlja se da su IgE-ovisna alergijska reakcija kasne faze koja prati lokalno regrutovanje i aktivaciju Th2 ćelija, eozinofila, bazofila i drugih leukocita. Većina studija nalazi pozitivne kožne testove na otrove ili venom-sIgE kod 70% – 80% pacijenata sa velikim lokalnim reakcijama. Pokazalo se da samo nekoliko pacijenata razvijaju teže reakcije kada ih ponovo ubode isti insekt. Međutim, nedavna studija je pokazala da se teške reakcije javljaju češće nakon prethodne velike lokalne reakcije.

Neobične reakcije

Pored dobro opisanih alergijskih reakcija na ubode Hymenoptera, mogu se pojaviti razne izuzetno rijetke i neobične reakcije. Primjeri su manifestacije slične serumskoj bolesti, trombocitopenična purpura, hemolitička anemija, Schönlein-Henoch purpura, Guillain-Barréov sindrom, vaskulitis, glomerulonefritis i neurološke komplikacije povezane s demijelinizacijom. Patogeneza većine ovih neobičnih reakcija ostaje nejasna, ali može uključivati toksične, autoimune i reakcije preosjetljivosti tipa II i III.

FENOTIPOVI KOD ALERGIJE NA OTROVE HYMENOPTERA

Različiti fenotipovi IgE posredovane alergijske reakcije na ubod Hymenoptera mogu se opisati prema dobi početka, toku i ozbiljnosti bolesti, profilima senzibilizacije i odgovoru na terapiju.

Čini se da su sistemske reakcije uboda insekata rijetke kod djece, u rasponu između 0,9%-3,4% za blage sistemske i 0,5%-0,9% za teške sistemske reakcije. Međutim, prema Evropskom registru za anafilaksu, HVA je drugi najčešći uzrok teških reakcija kod djece (20,2%) nakon alergije na hranu. Većina studija na pedijatrijskoj grupi otkriva dominaciju kožnih simptoma

(60% slučajeva) i dispneje u toku anafilaksije kod dece u odnosu na odrasle kod kojih se češće javljaju kardiovaskularni simptomi. Stariji pacijenti češće razvijaju teške sistemske reakcije, a stopa smrtnosti je veća nego kod djece i mladih odraslih. Ovo može biti posljedica činjenice da je kardiovaskularni sistem kod djece efikasniji u odnosu na odrasle, pa postoji čak i mogućnost samoograničavanja anafilaktičkih reakcija. Međutim, kod djece koja nisu liječena imunoterapijom i koja imaju istoriju umjerenih do teških sistemskih reakcija, rizik od budućih reakcija ostaje čak 40% nakon 1 do 9 godina, i čak 30% u godinama 10-20 nakon anafilakse.

Alergijske reakcije mogu zahvatiti jedan ili više organskih sistema (tj. kožni, respiratorni, gastrointestinalni, neurološki i kardiovaskularni sistem), dok je istovremeno zahvaćanje dva ili više organskih sistema tokom akutnog alergijskog događaja preduvjet za dijagnozu anafilakse.

Predloženo je nekoliko klasifikacija za procjenu stepena ozbiljnosti anafilakse, od kojih svaka ima ograničenja. Razlog zašto neki senzibilizirani subjekti razvijaju blage sistemske simptome, dok drugi imaju teške, čak i smrtonosne sistemske reakcije, nije u potpunosti shvaćen, iako je poznato nekoliko faktora rizika. Kombinacija nekoliko pratećih faktora, koji uključuju okolišne, genetske i individualne faktore, može objasniti pojavu reakcije kod pojedinačnih pacijenata. Faktori rizika za teške sistemske reakcije u odrasloj populaciji povezani sa pacijentom su starija životna dob, poremećaji klonalnih mastocita i/ili povišena bazalna serumska triptaza i prateće respiratorne ili srčane bolesti. Dostupni podaci o potencijalnim efektima beta-blokatora i/ili inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) kod koegzistirajuće alergije na otrov su neuvjerljivi; potrebne su dalje studije kako bi se procijenio uticaj specifičnih kardiovaskularnih komorbiditeta. Faktori rizika i kofaktori za teške sistemske reakcije nakon uboda Hymenoptera kod djece identificirani su u atopiji (astma, alergijski rinitis i atopijski ekcem). Štaviše, težina reakcije je takođe povezana sa težinom astme.

Mono- i multi-senzibilizacija

Pacijenti sa istorijom teških reakcija mogu pokazati pozitivne rezultate testa sa jednim, dva ili više otrova u dijagnostičkoj obradi. Naročito kada pacijent ne može identificirati insekta koji izaziva alergiju, ove dvostruke ili višestruke senzibilizacije osporavaju odluke u vezi s

odgovarajućom terapijskom strategijom jer mogu biti rezultat prave primarne alergije na više od jednog otrova, unakrsne reaktivnosti između otrova ili asimptomatske senzibilizacija. Samo u prvom slučaju se preporučuje imunoterapija sa svim relevantnim otrovima, dok je za druge scenarije dovoljan tretman sa primarnim senzibilizirajućim otrovom. Na sreću, postoje dijagnostički alati, koji u mnogim slučajevima omogućavaju razlikovanje primarne alergije i unakrsne reaktivnosti.

Pacijenti otporni na imunoterapiju

Iako je imunoterapija efikasan kurativni tretman kod većine pacijenata alergičnih na otrov Hymenoptera, u nekim slučajevima nije u stanju da izazove imunološku toleranciju. Do danas su razlozi neuspjeha liječenja tokom imunoterapije ostali nejasni.

Pacijenti otporni na lijekove

Refraktorna anafilaksa (koja ne reagira na liječenje s najmanje dvije doze od minimalno 300 mg adrenalina) je rijedak oblik reakcije preosjetljivosti opasne po život s visokim mortalitetom. Nedostaju sveobuhvatni podaci o njegovoj definiciji, prevalenci i faktorima rizika. Iako su studije pokazale povezanost između upotrebe beta-blokatora (ili višestrukih antihipertenzivnih lijekova) i povećane težine anafilakse (bez obzira na okidač), o čemu svjedoči povećana uključenost organa i prijem u bolnicu, još nije utvrđeno da li uzimanje beta-blokatora utiče na broj potrebnih doza adrenalina, tako da nije moguće identifikovati određeni fenotip koji ne reaguje na terapiju adrenalinom u slučaju anafilakse, uključujući anafilaksiju otrova.

REFERENCES

Alvarez-Twose I, Bonadonna P, Matito A, Zanotti R, Gonzalez-de-Olano D, Sanchez-Munoz L, et al. Systemic mastocytosis as a risk factor for severe Hymenoptera sting-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 131 (2):614–5.

Alvarez-Twose I, Gonzalez de Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Esteban-Lopez MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* (2010) 125(6):1269–78 e2.

Alvarez-Twose I, Gonzalez-de-Olano D, Sanchez-Munoz 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.

Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2002) 2(4):341–6.

Arzt L, Bokanovic D, Schrautzer C, Schwarz I, Laipold K, Aberer W, et al. Questionable diagnostic benefit of the commercially available panel of bee venom components. *Allergy* (2017) 72(9):1419–22.

Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2008) 8(4):330–7.

Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* (2009) 39(10):1467–76.

Bilo MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* (2019) 51(6):244–58.

Blanca M, Garcia F, Miranda A, Carmona MJ, Garcia J, Fernandez J, et al. Determination of IgE antibodies to *Polistes dominulus*, *Vespula germanica* and *Vespa crabro* in sera of patients allergic to vespids. *Allergy* (1991) 46 (2):109–14.

Blank S, Bilo MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy* (2018) 48(4):354–64.

Blank S, Etzold S, Darsow U, Schiener M, Eberlein B, Russkamp D, et al. Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. *Hum Vaccin Immunother* (2017) 13(10):2482–9.

Blank S, Pehlivanli S, Methe H, Schmidt-Weber CB, Biedermann T, Horny HP, et al. Fatal anaphylaxis following a hornet sting in a yellow jacket venom-sensitized patient with undetected monoclonal mast cell activation syndrome and without previous history of a systemic sting reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2019) 8(1):401-3.e2.

Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep* (2016) 16 (1):5.

Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* (2009) 123(3):680–6.

Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* (2004) 114(2):371–6.

Bucher C, Korner P, Wuthrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2001) 1(4):361–5.

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(7):668–74.

Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am* (2015) 35(2):287–302.

Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* (2007) 27(2):261–72.

Golden DB. Large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2015) 3(3):331–4.

Gonzalez-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy* (2011) 3(5):637–51.

Grant JA, Rahr R, Thueson DO, Lett-Brown MA, Hokanson JA, Yunginger JW. Diagnosis of *Polistes* wasp hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* (1983) 72(4):399–406.

Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE Analyses in the Diagnostic Algorithm for Allergic Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2015) 3 (6):833–40; quiz 41-2.

Hoffman DR. Fatal reactions to hymenoptera stings. *Allergy Asthma Proc* (2003) 24(2):123–7.

Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents—data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* (2011) 22(6):568–74.

Jakob T, Muller U, Helbling A, Spillner E. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2017) 17 (5):363–72.

Lange J, Cichocka-Jarosz E, Marczak H, Krauze A, Tarczon I, Swiebocka E, et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2016) 116(3):225–9.

Leimgruber A, Lantin JP, Frei PC. Comparison of two in vitro assays, RAST and CAP, when applied to the diagnosis of anaphylactic reactions to honeybee or yellow jacket venoms. Correlation with history and skin tests. *Allergy* (1993) 48(6):415–20.

Mathew A, Chrispal A, David T. Acute myocardial injury and rhabdomyolysis caused by multiple bee stings. *J Assoc Physicians India* (2011) 59:518–20.

Smoley BA. Oropharyngeal hymenoptera stings: a special concern for airway obstruction. *Mil Med* (2002) 167(2):161–3.

Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T, et al. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy* (2016) 71(5):651–60.

Mingomataj EC, Bakiri AH, Ibranji A, Sturm GJ. Unusual reactions to hymenoptera stings: what should we keep in mind? *Clin Rev Allergy Immunol* (2014) 47(1):91–9.

Reisman RE. Unusual reactions to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2005) 5(4):355–8.

Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* (2005) 60(4):443–51.

Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* (1966) 3(4):331–3.

Muller S, Rafei-Shamsabadi D, Jakob T. Tricky cases in in-vitro diagnostics of hymenoptera venom allergy. *Hautarzt* (2014) 65(9):780–1, 4-90.

Muraro A, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Cardona V, Clark A, Eller E, et al. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. *Allergy* (2018) 73(9):1792–800.

Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* (2014) 69(8):1026–45.

Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to Insect Venom Allergens: Role of Molecular Diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* (2015) 15(5):527.

Schrautzer C, Bokanovic D, Hemmer W, Lang R, Hawranek T, Schwarz I, et al. Sensitivity and specificity of Hymenoptera allergen components depend on the diagnostic assay employed. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 137 (5):1603–5.

Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* (2001) 357(9258):752–6.

Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy* (2015) 13:21.

Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp* (2004) 257:116–28; discussion 28-32, 57-60, 276-85.

Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* (1992) 90(3 Pt 1):335–9.

Rindsjo E, Scheynius A. Mechanisms of IgE-mediated allergy. *Exp Cell Res* (2010) 316(8):1384–9.

Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* (1977) 1(8009):466–9.

Rudders SA, Banerji A, Katzman DP, Clark S, Camargo CA Jr. Multiple epinephrine doses for stinging insect hypersensitivity reactions treated in the

Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, 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(5):1047–54.

Rueff F, Przybilla B, Muller 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 (4):216–25.

Ruiz-Leon B, Navas A, Serrano P, Espinazo M, Labrador-Horrillo M, Monsalve RI, et al. Successful adaptation of bee venom immunotherapy for a monosensitized patient to Api m 10. *J Invest Allergol Clin Immunol* (2020) 30(4):296–8.

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second

National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* (2006) 47(4):373–80.

Schiener M, Eberlein B, Moreno-Aguilar C, Pietsch G, Serrano P, McIntyre M, et al. Application of recombinant antigen 5 allergens from seven allergy- relevant Hymenoptera species in diagnostics. *Allergy* (2017) 72(1):98–108.

Seismann H, Blank S, Braren I, Greunke K, Cifuentes L, Grunwald T, et al. Dissecting cross-reactivity in hymenoptera venom allergy by circumvention of alpha-1,3-core fucosylation. *Mol Immunol* (2010) 47(4):799–808.

Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* (2017) 140(6):1485–98.

Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* (2020) 75(3):535–45.

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.

Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* (2018) 73(4):744–64.

Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* (2007) 37(6):435–53.

Vos B, van Anrooij B, van Doormaal JJ, Dubois AEJ, Oude Elberink JNG. Fatal Anaphylaxis to Yellow Jacket Stings in Mastocytosis: Options for Identification and Treatment of At-Risk Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2017) 5(5):1264–71.

Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* (2012) 67(5):691–8

Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy* (2018) 73(6):1322–30.

Centar za Kliničku Imunologiju sa Alergologijom
Maršala Tita 2
Sarajevo 033/222-555
062/836-806

Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* (2014) 69(10):1397–404.

Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Clinical features of children with venom allergy and risk factors for severe systemic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* (2013) 160(3):313–21.