

Hautarzt 2021 · 72:760–769  
<https://doi.org/10.1007/s00105-021-04872-8>  
 Angenommen: 9. Juli 2021  
 Online publiziert: 17. August 2021  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2021



# Allergen-Immuntherapie: Facts und FAQs

V. Mortasawi · W. Pfützner

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Marburg, Marburg, Deutschland

## In diesem Beitrag

- **Allergenimmuntherapie bei gleichzeitig bestehenden anderen Erkrankungen**  
 Verhalten bei Asthma bronchiale? • Allergenimmuntherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen? • Allergenimmuntherapie bei Mastozytose – was ist zu bedenken? • Allergenimmuntherapie bei Autoimmunerkrankungen? • Kann eine Allergenimmuntherapie bei neoplastischem Geschehen erfolgen? • Ist eine Allergenimmuntherapie bei HIV-Infektion möglich? • Was ist im Zusammenhang mit COVID-19-Infektionen zu beachten?
- **Allergenimmuntherapie und Medikamenteneinnahme**  
 Wie ist bei Einnahme von  $\beta$ -Blockern oder ACE-Hemmern vorzugehen? • Vorgehen bei Gabe von Immunsuppressiva, immunmodulierenden Arzneimitteln (Biologika), Impfungen
- **Allergenimmuntherapie bei Schwangerschaft**  
 Gibt es Einschränkungen für die AIT im Falle einer Schwangerschaft?
- **Nebenwirkungen**  
 Was kann man bei einer nicht vertragenen Allergenimmuntherapie tun?



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

## Zusammenfassung

Die Allergenimmuntherapie (AIT) ist – neben der oft nicht suffizient durchzuführenden Allergenmeidung – die einzige kausale Therapie Ig(Immunglobulin)E-vermittelter Allergien gegen Aeroallergene und Hymenoptergifte. Sie kann je nach Allergen als subkutane Injektion (subkutane Immuntherapie [SCIT]) oder über eine sublinguale Applikation (sublinguale Immuntherapie [SLIT]) erfolgen, kürzlich wurde zudem auch ein Verfahren zur oralen Immuntherapie zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie zugelassen. Neben der korrekten Indikationsstellung (positive Anamnese und Diagnostik einer IgE-vermittelten Allergie, Allergenkarrenz nicht ausreichend möglich) sind mögliche Kontraindikationen und Risikofaktoren zu beachten. Zudem kann es unter einer AIT zu – potenziell auch lebensgefährlichen – Nebenwirkungen kommen. Im Folgenden sollen häufig gestellte Fragen und Fakten zur Entscheidungsfindung für die Durchführung und zum Risikomanagement der AIT beleuchtet und unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage diskutiert werden.

### Schlüsselwörter

Allergie · Hymenoptergiftallergie · Risikofaktoren · Subkutane Immuntherapie · Sublinguale Immuntherapie

Die Allergenimmuntherapie (AIT; auch als Hyposensibilisierung oder spezifische Immuntherapie bezeichnet) ist eine bereits seit Langem gut etablierte Therapie zur kausalen Behandlung Ig(Immunglobulin)E-vermittelter Allergien. Aufgrund der langjährigen umfangreichen Erfahrungswerte in der Anwendung der AIT sowohl als SCIT (subkutane Immuntherapie) als auch als SLIT (sublinguale Immuntherapie) sind DermatologInnen mit dieser Therapieform gut vertraut. Allerdings ändert sich auch die Faktenlage zur AIT aufgrund neuer Evidenzen beständig, insbesondere was den Umgang mit Komorbiditäten und -medikationen sowie das Management von Komplikationen angeht. Daher kann es patienten- und situationsbezogen immer wieder zu Fragen über das adäquate Verhalten bei der Anwendung der AIT kommen. Fakten und Fragen zur AIT – damit beschäftigt sich dieser Beitrag anhand ausgewählter, häufig vorgebrachter Beispiele.

## Allergenimmuntherapie bei gleichzeitig bestehenden anderen Erkrankungen

### Verhalten bei Asthma bronchiale?

Eine AIT kann – zusätzlich zu einer adäquaten symptomatischen Therapie – im Rahmen der Sekundärprävention den Krankheitsverlauf eines Asthma bronchiale (AB) positiv beeinflussen [66]. Die Einleitung einer AIT ist vom Zustand der klinischen Kontrolle des AB abhängig: Bei unkontrolliertem, schwerem AB wird von einer AIT abgeraten, da schwere, potenziell fatale Reaktionen im Rahmen der AIT möglich sind [5]. Ein kontrolliertes AB hingegen stellt keine Kontraindikation dar [12, 17]. Zur Einschätzung der Therapiekontrolle kann beispielsweise ein Asthma-Kontroll-Test™ (GlaxoSmithKline GSK Hamburg, Deutschland) durchgeführt werden, der für PatientInnen ab dem 12. Lebensjahr geeignet ist (■ Abb. 1; [41]).

Hier steht eine Anzeige.



<b>1. Wie oft hat Sie Ihr Asthma in den letzten 4 Wochen daran gehindert, auf der Arbeit, in der Schule/Studium so viel zu erledigen wie sonst?</b>				
Immer (1)	Meistens (2)	Manchmal (3)	Selten (4)	Nie (5)
<b>2. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen an Kurzatmigkeit gelitten?</b>				
Mehr als einmal am Tag (1)	Einmal am Tag (2)	3-6x/Woche (3)		
Ein- oder zweimal/Woche (4)	Überhaupt nicht (5)			
<b>3. Wie oft sind Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihren Asthma-Beschwerden (pfeifendes Atemgeräusch, Kurzatmigkeit, Engegefühl oder Schmerzen in der Brust) nachts wach geworden oder morgens früher als gewöhnlich erwacht?</b>				
4 oder mehr Nächte pro Woche (1)	2 oder 3 Nächte pro Woche (2)	Einmal pro Woche (3)		
Einmal pro Woche oder weniger (4)	Überhaupt nicht (5)			
<b>4. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Notfallmedikament zur Inhalation (Spray, Vernebler wie z.B. Salbutamol) eingesetzt?</b>				
3-mal oder öfter am Tag (1)	1 oder 2x/Tag (2)	2-3x/Woche (3)		
1x/Woche oder weniger (4)	Überhaupt nicht (5)			
<b>5. Wie gut hatten Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Asthma unter Kontrolle?</b>				
Überhaupt nicht (1)	Schlecht (2)	Etwas (3)	Gut (4)	Völlig (5)
<b>Punkte Gesamt</b>				

**Abb. 1** ◀ Asthma-Kontroll-Test™ (GlaxoSmithKline GSK Hamburg, Deutschland). Bei einer Summe von 20 bis 25 Punkten gilt das Asthma als kontrolliert, bei 16 bis 19 Punkten als teil-kontrolliert, bei weniger Punkten als unkontrolliert. (Nach [41])

### Allergenimmuntherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen?

Selbst schwere kardiovaskuläre Erkrankungen stellen bei – auch älteren – PatientInnen mit Hymenopterengift(HG)-Allergie keine zwingende Kontraindikation für die Durchführung einer AIT dar. Eine Risikoabwägung ist hierbei sinnvoll, da die AIT in der Regel gut vertragen wird und das Risiko einer tödlichen Stichreaktion bei diesen PatientInnen ohne AIT deutlich erhöht ist [34]. Vor Einleitung sollte die Krankheit stabilisiert sein, der mögliche notfallmäßige Einsatz eines Adrenalinautoinjektors ist mit der/dem behandelnden Kardiologin/en in jedem Fall zu besprechen [45]. Bei einer Allergie gegen Aeroallergene, insbesondere wenn sich diese nur in einer Rhinokonjunctivitis allergica (RCA) äußert, empfiehlt sich bei PatientInnen mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, nochmals eine dies berücksichtigende Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen [32, 34, 35, 45]. In einer 10-jährigen vergleichenden dänischen Beobachtungsstudie an 18.841 SCIT- und 428.484 konventionell behandelten AllergikerInnen zeigte sich, dass die AIT-therapierte Gruppe eine signifikant niedrigere Rate an akuten myokardialen Infekten aufwies, wobei das Alter als „confounding factor“ berücksichtigt worden war, nicht jedoch das Vorliegen vorbekannter koronarer Herzerkrankungen [35].

### Allergenimmuntherapie bei Mastozytose – was ist zu bedenken?

Eine Mastozytose kann insbesondere bei Hymenopterengift(HG)-Allergien das Auftreten schwerer anaphylaktischer Reaktionen begünstigen [8, 65], weshalb eine AIT dringend empfohlen wird [9], selbst wenn ein IgE-vermittelter Mechanismus nur vermutet werden kann [48]. Zumeist wird diese gut vertragen [7, 59], lediglich bei einzelnen MastozytosepatientInnen wurden vermehrt AIT-abhängige Nebenwirkungen beschrieben [23, 52]. Da bis zu 20% aller HG-Allergiker eine AIT-induzierte Allergentoleranz in einem Untersuchungszeitraum von bis zu knapp 30 Jahren wieder verlieren können [1] und PatientInnen mit Mastozytose bei Verlust der AIT-vermittelten HG-Toleranz sehr schwer verlaufende Stichreaktionen erleiden können, sollte eine HG-AIT daher über einen verlängerten Zeitraum, ggf. sogar lebenslang durchgeführt werden [6, 10, 22, 47, 61]. Zudem kann eine Erhöhung der AIT-Erhaltungsdosis auf 200 µg HG/Injektion erwogen werden [25, 50]. Das gleiche Vorgehen wird für HG-Allergiker mit einer Serummastzelltryptase  $\geq 11,4$  µg/l empfohlen, die insbesondere bei schwereren anaphylaktischen Stichreaktionen auf eine systemische Mastozytose abgeklärt werden sollten [3, 47, 70].

### Allergenimmuntherapie bei Autoimmunerkrankungen?

Autoimmunerkrankungen (AIE) stellen in Abhängigkeit von der vorliegenden Erkrankung und von der Einschätzung der jeweiligen, sich hierzu äussernden Expertengremien eine relative oder eine absolute Kontraindikation für eine AIT dar [2, 20, 46, 67]. Bei schwerer aktiver, therapierefraktärer AIE wird von der Einleitung einer AIT grundsätzlich abgeraten. Bei sich in Remission befindenden AIE erscheint eine AIT-induzierte Reaktivierung sehr unwahrscheinlich. So sind nur einzelne Fälle erneuter Symptome einer früheren AIE unter AIT beschrieben, wobei der kausale Zusammenhang spekulativ bleibt, sodass es nicht gerechtfertigt erscheint, diesem Patientenkollektiv insgesamt eine AIT vorzuenthalten, insbesondere bei der Therapie von HG-AllergikerInnen mit potenziell vital bedrohlichen Stichreaktionen [16, 32]. Hier sollte gemeinsam mit der betroffenen Person und der/dem die AIE behandelnden Ärztin/Arzt eine entsprechende Entscheidung getroffen werden, die neben Krankheitsaktivität und Verlauf der AIT auch das Ausmaß und den Schweregrad der Allergie und der hierdurch auf die Lebensführung gegebenen Einschränkungen berücksichtigt. Ähnlich wie für Impfungen gegen Infektionserreger sollte zumindest nicht generell davon ausgegangen werden, dass eine AIT oder die mit dieser verabreichten Adjuvantien derart in das Immunge-

schehen eingreifen, dass es zu einer Verschlechterung oder gar Induktion einer AIE kommt [4, 63]. Dies gilt insbesondere für therapeutisch gut eingestellte organspezifische AIE wie beispielsweise Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis und rheumatoide Arthritis [42, 45, 61]. Kommt es unter einer bereits eingeleiteten AIT zum erstmaligen Auftreten oder zur Reaktivierung einer AIE, ist unter Abwägung des Nutzens und der potenziellen Risiken zu entscheiden, die AIT zu unterbrechen oder ganz zu beenden [42].

### Kann eine Allergenimmuntherapie bei neoplastischem Geschehen erfolgen?

Die Durchführung einer AIT bei vorbekanntem neoplastischem Geschehen (NG) wird kontrovers diskutiert, in einigen Leitlinien werden NG als relative, in anderen als absolute Kontraindikationen für eine AIT angesehen [16, 46]. Deutliche Evidenzen hierzu fehlen, so wird u. a. diskutiert, ob die Inhibition Th2-medierter Immunmechanismen einen Einfluss auf die Ausbildung von Tumoren nehmen könnte [46], wobei zu bedenken ist, dass die AIT eine zielgerichtete, auf das jeweils eingesetzte Allergen fokussierende Modulation allergenspezifischer Th2-Immunität zur Folge hat [38]. In den deutschsprachigen Leitlinien stellt ein NG kein zwingendes Ausschlusskriterium für eine AIT dar [35, 46]. Hier sollte eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der möglichen Folgen einer nicht mittels AIT behandelten Allergie (insbesondere bei HG-Allergie, AB, Vorliegen einer Mastozytose, schwerwiegenden Anaphylaxien in der Vergangenheit) und des vorliegenden NG erfolgen [45, 49]. Nach Möglichkeit sollte die Einleitung einer AIT in einer Remission und nach der Phase des höchsten Progressionsrisikos erfolgen [48].

### Ist eine Allergenimmuntherapie bei HIV-Infektion möglich?

Eine AIT kann auch bei einer HIV („human immunodeficiency virus“)-Infektion wirksam sein [58], wobei das Vorliegen einer derartigen Infektion als relative Kontraindikation zu betrachten ist. Bei einer (unter antiretroviraler Therapie) adäquat

kontrollierten Erkrankung (keine schwerwiegenden Symptome, CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von >200/μg/l unter zunächst monatlicher und nach 3 Monaten 1-maliger Kontrolle pro Quartal) kann eine AIT daher durchaus in Abhängigkeit vom Ausmaß der allergischen Beschwerden erwogen werden.

### Was ist im Zusammenhang mit COVID-19-Infektionen zu beachten?

Eine AIT sollte bei bestehenden Infekten weder eingeleitet noch im Rahmen der Fortsetzungstherapie appliziert werden. Bei PatientInnen mit durchgemachter COVID-19-Infektion oder negativem PCR (Polymerasekettenreaktion)-Test sowie bei Symptombefreiheit nach Risikokontakten können nach klinischer Untersuchung SCIT und SLIT fortgesetzt werden. Wurde eine COVID-19-Infektion jedoch nachgewiesen oder besteht Verdacht auf eine Infektion, ist die AIT zunächst auszusetzen [28].

### Allergenimmuntherapie und Medikamenteneinnahme

#### Wie ist bei Einnahme von β-Blockern oder ACE-Hemmern vorzugehen?

Die Einnahme von β-Blockern galt aufgrund möglicher begünstigter obstruktiver Atemwegsreaktionen, eines befürchteten erhöhten Risikos schwerer verlaufender AIT-bedingter Anaphylaxien und geringerer Effizienz einer zu deren Behandlung erforderlichen Adrenalingabe als Kontraindikation für die Einleitung einer AIT [31, 68]. In diversen Studien konnten diese Annahmen jedoch nicht bestätigt werden [14, 51, 60]. Entgegen der vorherigen Meinung geht man ebenfalls nicht mehr von einem erhöhten Adrenalinbedarf bei einer AIT-induzierten Anaphylaxie unter β-Blocker-Einnahme aus [24, 69]. Eine Therapie mit β-Blockern gilt deshalb für die Durchführung einer AIT bei der HG-Allergie nicht mehr als Kontraindikation, wobei nach Möglichkeit kardioselektive β-Blocker zum Einsatz kommen sollten [45, 61].

Ebenso stellt die Einnahme von β-Blockern für die SLIT bei aerogenen Allergien (AA) inzwischen keine Kontraindikation

mehr dar, wobei präparatespezifische Ausnahmen möglich und entsprechend den Herstellerangaben in der Fachinformation zu beachten sind [30, 57].

### » Die Therapie mit β-Blockern ist für die Durchführung einer AIT bei HG-Allergie keine Kontraindikation

Bei einer AIT mit AA müssen ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)-Hemmer nicht grundsätzlich abgesetzt werden [42, 45]. Divergierende Daten liegen zu möglichen Auswirkungen der Einnahme von ACE-Hemmern bei HG-Allergie vor, die aufgrund ihres pharmakologischen Wirkungsprofils mit dem Bradykininmetabolismus interferieren [44]. So zeigt eine retrospektive Studie von 2009 eine Assoziation mit schwereren anaphylaktischen Stichreaktionen bei HG-AllergikerInnen [51]. Außerdem wurde ein negativer Effekt auf die Wirksamkeit der HG-AIT und demzufolge eine Umstellung auf Alternativmedikationen diskutiert [45, 53]. Neuere Daten belegen allerdings keine nachteiligen Auswirkungen einer ACE-Hemmer-Therapie auf die HG-AIT, selbst in Kombination mit β-Blockern, sodass diese keine absolute Kontraindikation für die AIT darstellt [59, 60, 62].

### Vorgehen bei Gabe von Immunsuppressiva, immunmodulierenden Arzneimitteln (Biologika), Impfungen

Die Applikation von Immunsuppressiva stellt keine Kontraindikation für eine AIT dar, vielmehr stellt sich die Frage, ob eine Wirksamkeit gegeben ist. Immunologische Daten zum Einfluss von Glukokortikosteroiden auf eine Toleranzinduktion sind divergent und zeigen sowohl mögliche positive (beispielsweise Stimulation von regulatorischen T-Zellen und IL [Interleukin]-10-Sekretion) [19, 21, 64] als auch negative Einflüsse (beispielsweise Hemmung dendritischer Zellen, regulatorischer T-Zellen, Stimulation von Th2-Zellen) [15, 27]. Klinische Studiendaten liegen hierzu in Bezug auf die AIT nicht vor. Allerdings gibt es etliche Untersuchungen zum Einfluss einer Glukokortikoidtherapie auf Impfungen, sodass die hieraus resultierenden Empfehlun-

<b>Tab. 1</b> Ausgewählte Risikofaktoren für systemische Reaktionen bei einer Allergenimmuntherapie (AIT). (Mod. nach [42, 49])
Vorherige anaphylaktische Reaktionen nach subkutaner Immuntherapie (SCIT) oder sublingualer Immuntherapie (SLIT)
Unkontrolliertes, schweres Asthma bronchiale
Mastzellerkrankungen
Unzureichend eingestellter Hypertonus, Hyperthyreoidismus
Situative Faktoren: z. B. starke körperliche Belastung, Stress, Alkoholkonsum, Infekte
Klinische Allergiesymptome/natürliche Allergenexposition zum Zeitpunkt der AIT
Starke Sensibilisierung gegen das zur AIT verabreichte Allergen
Überdosierung des Allergens, falsche Dosierung bei Produktwechsel/ Intervallüberschreitung
Falsche Injektionstechnik

gen auch für die Administration einer AIT als aussagekräftig angesehen werden könnten [18]. Diesen folgend, sollte auch bei einer längerfristigen ( $\geq 4$  Wochen) systemischen Gabe von  $< 15\text{--}20$  mg Prednisonäquivalent pro Tag in der Regel eine AIT-vermittelte Toleranzinduktion möglich sein. Nur sehr wenig indirekte Hinweise – basierend auf Untersuchungen zu Vakzinierungen und Immunantworten gegen Infektionserreger – finden sich in der verfügbaren Literatur zu den möglichen Effekten anderer Immunsuppressiva auf den Erfolg einer AIT. So lässt sich vermuten, dass eine AIT auch bei gleichzeitiger Therapie mit Methotrexat oder Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ -Inhibitoren (wohl nicht mehr aber bei deren Kombination) bzw. Hydroxychloroquin wirksam sein könnte [33, 40].

### » Die Applikation von Immunsuppressiva stellt keine Kontraindikation für eine AIT dar

Die Frage, inwiefern sonstige immunmodulierende Arzneimittel wie die unterschiedlichen Biologika mit einer AIT interferieren, lässt sich nicht auf Basis von entsprechenden Studiendaten beantworten. Hier sind ggf. Einzelfallentscheidungen zu treffen unter Berücksichtigung des jeweiligen Wirkungsprofils. So können insbesondere IgE-inhibierende Antikör-

per wie der Anti-IgE-Blocker Omalizumab (Xolair<sup>®</sup>, Novartis, Basel, Schweiz) oder möglicherweise auch die Th2-Immunität modulierende Biologika sogar supportive Effekte für die Toleranzinduktion beispielsweise durch Prävention anaphylaktischer Reaktionen (so insbesondere bei AIT von HG-Allergien oder AB) haben [36, 43]. Vorsicht ist bei erst kürzlich zugelassenen Arzneimitteln dieser Wirkstoffklassen empfohlen, da die jeweiligen immunologischen Effekte noch nicht unbedingt vorhersehbar sind [42, 48, 68]. Die Applikation der Biologika sollte, ähnlich wie bei Impfungen (einschließlich Vakzinierung mit COVID-19-Impfstoffen), möglichst in einem 7-tägigen Abstand zur AIT-Gabe erfolgen. Eine SLIT-Administration kann unter Berücksichtigung der präparatespezifischen Herstellerempfehlungen auch in einem kürzeren Intervall zur Biologikaverabreichung erfolgen [29].

### Allergenimmuntherapie bei Schwangerschaft

#### Gibt es Einschränkungen für die AIT im Falle einer Schwangerschaft?

In den bisherigen Studien gab es keine Hinweise für ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höheres Anaphylaxierisiko oder eine herabgesetzte Wirksamkeit bei Fortsetzung einer bereits bis zur Erhaltungsdosis erfolgreich eingeleiteten und gut vertragenen AIT während einer Schwangerschaft [32, 54, 55]. Vielmehr kann die AIT sogar einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf bei gleichzeitig vorliegendem AB erzielen [55]. Auch wird das Risiko anaphylaktischer Reaktionen – mit potenziell schwerwiegenden Auswirkungen auch auf den Embryo bzw. Fötus – nach Insektenstichen bei Fortsetzung einer HG-AIT gesenkt [54]. Allerdings wurde auch darüber spekuliert, ob der Th2-modulierende Effekt einer AIT (wiewohl ja allergenspezifisch) sich von daher negativ auf den Verlauf einer Schwangerschaft auswirken könne, da diese durch ein primär Th2-gewichtetes Immunprofil der Schwangeren geprägt ist, um einer „Abstoßung“ des allogenen Fötus vorzubeugen [11]. Studien bei HG-Allergikerinnen haben allerdings kein erhöhtes Risiko für kongenitale Malformationen, Frühgeburtlichkeit oder Aborte unter

einer AIT gezeigt [37, 54], wenngleich es Einzelberichte beispielsweise zur vorzeitigen Entbindung aufgrund einer Plazentalösung unter einer bereits vor Schwangerschaft eingeleiteten und gut vertragenen HG-AIT gibt [39]. In der Regel wird daher insbesondere bei einer HG-Allergie die Fortführung einer bereits eingeleiteten AIT empfohlen, wobei Nutzen und Risiken (potenzielle Gefährdung der Schwangeren und des ungeborenen Kindes bei anaphylaktischen Reaktionen im Rahmen einer natürlichen oder AIT-abhängigen Allergenexposition) mit der Betroffenen und ggf. auch mit behandelnder/m Gynäkologin/en zu besprechen sind [56]. Die Einleitung einer AIT in der Schwangerschaft, gleich ob als SLIT oder als SCIT, wird allerdings in den meisten Leitlinien nicht empfohlen [45, 46, 49, 61], wenngleich insbesondere Letztere für individuelle Einzelfälle einer lebensbedrohlichen Insektengiftallergie als optional möglich diskutiert wird, gestützt auf sehr limitierte Daten ohne Hinweis auf maternale oder fetale Komplikationen [46].

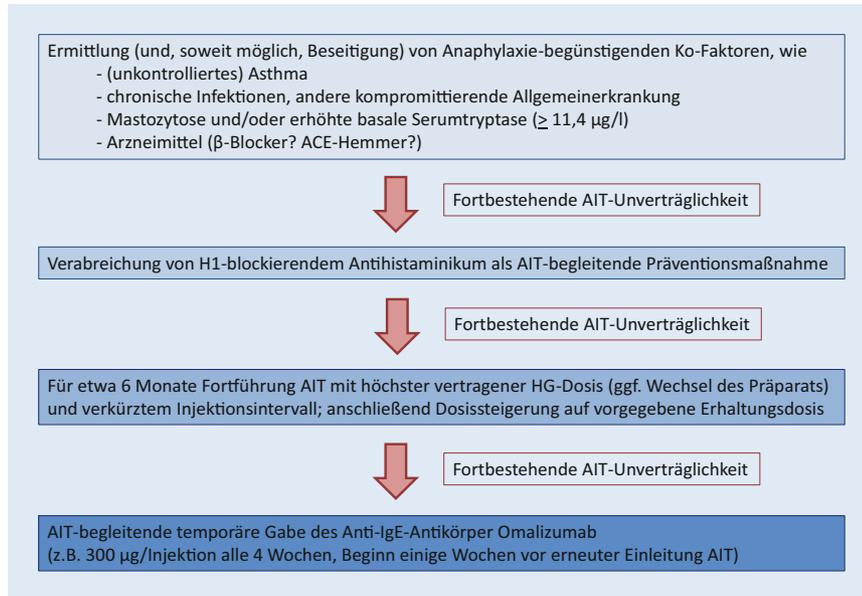
### Nebenwirkungen

#### Was kann man bei einer nicht vertragenen Allergenimmuntherapie tun?

Bei manchen PatientInnen kommt es – v. a. im Rahmen der Einleitung einer AIT gegen HG – zu Nebenwirkungen aufgrund einer allergischen Reaktion gegen das applizierte Allergen bei (noch) nicht stabiler bzw. (situationsbedingt) temporär verminderter Allergentoleranz. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass dies für die konventionelle SCIT in etwa 0,1% aller Injektionsbesuche der Fall ist, wobei in 97% nur geringe Beschwerden auftraten und in ca. 0,06% aller SLIT-Administrationen bei 0,0014% schwere Reaktionen [26]. Begünstigende Risikofaktoren wurden insbesondere für SCIT-bedingte Nebenwirkungen ermittelt, hierzu gehören unter anderem das verwendete Allergen (insbesondere Bienengift), symptomatisches AB, Mastozytose bzw. Mastzelltryptase im Serum von  $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$ , höheres Patientenalter ( $> 40$  Jahre), chronische Infektionen sowie situative/Summationsfaktoren wie Infekte, Anstrengung/Stress, Hitze (beispiels-

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 2** ▲ Vorgehen bei wiederholten systemischen Reaktionen auf Allergenimmuntherapie (AIT) mit Hymenopterengift. ACE Angiotensin-Converting-Enzyme, HG Hymenopterengift, IgE Immunglobulin E. (Nach [43, 48])

weise Saunabesuch) und Alkohol (■ Tab. 1; [6, 42, 48]). Es sollte daher bei wiederholten Unverträglichkeitsreaktionen nach Vorliegen derartiger Kofaktoren, insbesondere einer bis dahin möglicherweise noch unentdeckten Mastozytose, oder einem („versteckten“) Infektfokus gefahndet werden (■ Abb. 2).

» **Primäres Ziel ist, eine Dosis zu erreichen, die gut vertragen wird und ausreichend hoch ist**

Bei erhöhtem Risiko oder gehäuften Auftreten derartiger Reaktionen ohne Nachweis bzw. Eliminationsmöglichkeit eines hierfür verantwortlichen Triggers (z. B. Mastozytose, Bienengiftallergie) ist zur Verbesserung der AIT-Verträglichkeit eine präventive Therapie mit oralen Antihistaminika – in einfacher Tagesdosis 30–60 min vor Allergenapplikation – möglich. Die Wirksamkeit der AIT wird hierdurch nicht beeinträchtigt [13, 49]. Zudem ist die applizierte Allergendosis bis auf eine komplikationslos vertragene zu reduzieren, um sie dann – ggf. in einem langsameren Aufdosierungsschema – wieder zu steigern. Sollte die empfohlene Erhaltungsdosis aufgrund fortgesetzter Reaktionen nicht erreicht werden können, kann möglicherweise mit einer niedrigeren, tolerierten Dosis die AIT fortgeführt

werden, wobei hierüber Rücksprache mit einem allergologischen Zentrum gehalten werden sollte, da unter einer gewissen Dosis möglicherweise keine immunologische Wirksamkeit mehr besteht. Primäres Ziel ist insbesondere bei der HG-Allergie, eine Dosis zu erreichen, die zwar gut vertragen wird, aber auch ausreichend hoch für eine anhaltende Allergentoleranz ist, was bedeutet, dass diese sogar bei wiederholter Reaktion auf die übliche Erhaltungsdosis über dieser liegen sollte [47]. Um dies zu erreichen, kann bei fehlendem Ansprechen oder Erfolg der zuvor beschriebenen Maßnahmen bzw. (wiederholten) schwereren anaphylaktischen Reaktionen eine (temporäre) Off-label-Gabe des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab erwogen werden (■ Abb. 2). So konnten in verschiedenen Studien, insbesondere bei PatientInnen mit HG-Allergie oder AB und nebenwirkungsbedingten Einschränkungen einer AIT-Behandlung, eine erfolgreiche Aufdosierung und Fortführung einer AIT nach vorheriger Einleitung einer Omalizumab-Therapie erzielt werden. Hierbei wurden z. T. unterschiedliche Dosierungs- und Applikationsschemata für die Gabe von Omalizumab verwendet, das in der Regel nach einigen Wochen oder Monaten einer gut vertragenen AIT dann wieder abgesetzt werden konnte [43].

**Fazit für die Praxis**

- Die Allergenimmuntherapie (AIT) stellt die einzig wirksame und in der Regel gut verträgliche, kausale medikamentöse Therapie Ig(Immunglobulin)E-vermittelter Allergien dar.
- Zu beachten sind allerdings mögliche absolute und relative Kontraindikationen, Interferenzen mit Komorbiditäten oder zusätzlich eingenommenen Medikationen sowie potenzielle (individuelle) Risiken und Nebenwirkungen. Hier ist das Wissen um deren Vermeidung bzw. Handhabung im Falle von medizinischen Komplikationen essenziell für ein optimales Patientenmanagement.
- Im Zweifelsfall oder bei Unklarheiten sollten allerdings stets auch weitere Expertisen beispielsweise durch Kontakt von Herstellern der AIT-Präparate oder von allergologischen Kompetenzzentren eingeholt werden.

**Korrespondenzadresse**



© Fotostudio Adrian Sandha, Marburg

**Dr. V. Mortasawi**

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Marburg  
Baldingerstr., 35043 Marburg, Deutschland  
v.mortasawi@gmail.com

**Einhaltung ethischer Richtlinien**

**Interessenkonflikt.** V. Mortasawi gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. W. Pfützner erhielt Forschungsförderung von Biomary AG und ALK Abelló sowie Beraterhonorare von ALK-Abelló und Thermo Fisher.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Literatur**

1. Adelmeyer J, Pickert J, Pfützner W, Möbs C (2021) Langfristige Auswirkungen der Allergen-Immuntherapie mit Hymenopterengift auf den klinischen Verlauf, immunologische Parameter

- und psychosoziale Aspekte. *AL* 44(02):139–150. <https://doi.org/10.5414/ALX02175>
2. Alvarez-Cuesta E, Beristain A (2003) Practical management of immunotherapy. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 43(5):301–309. [https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(03\)00194-1](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(03)00194-1)
  3. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, García-Montero A, Morgado JM, Orfao A, Escribano L (2012) 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* 157(3):275–280. <https://doi.org/10.1159/000329856>
  4. Ameratunga R, Gillis D, Gold M, Linneberg A, Elwood JM (2017) Evidence refuting the existence of autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Allergy Clin Immunol Pract* 5(6):1551–1555.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.033>
  5. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI (2006) Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 117(1):169–175. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.010>
  6. Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L (2019) Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 51(6):244–258. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.113>
  7. Bonadonna P, Zanotti R, Caruso B, Castellani L, Perbellini O, Colarossi S, Chilosi M, Dama A, Schiappoli M, Pizzolo G, Senna G, Passalacqua G (2008) Allergen specific immunotherapy is safe and effective in patients with systemic mastocytosis and hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol* 121(1):256–257. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.10.014>
  8. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U (2010) Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10(4):347–353. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833b280c>
  9. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, Rogkakou A, Escribano L, Alvarez-Twose I, Matito A, Vega A, Passalacqua G (2013) Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders. Efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1(5):474–478. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.06.014>
  10. Bonadonna P, Zanotti R, Paganì M, Bonifacio M, Scaffidi L, Olivieri E, Franchini M, Reccardini F, Costantino MT, Roncallo C, Mauro M, Boni E, Rizzi FL, Bilò MB, Marcarelli AR, Passalacqua G (2018) Anaphylactic reactions after discontinuation of hymenoptera venom immunotherapy. A clonal mast cell disorder should be suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6(4):1368–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.025>
  11. Bonadonna P, Mauro M, Preziosi D, Pravettoni V (2020) Pregnancy and hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 20(5):465–469. <https://doi.org/10.1111/all.14352>
  12. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al (2010) Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations. Document presented for the World Health Organization consultation on severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 126(5):926–938. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>
  13. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J (1997) Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to hymenoptera immunotherapy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 100(4):458–463. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70135-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70135-0)
  14. Brown SGA (2004) Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 114(2):371–376. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.029>
  15. Cain DW, Cidlowski JA (2017) Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 17(4):233–247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
  16. Calabria CW, Hauswirth DW, Rank M, Sher L, Larenas-Linnemann D (2017) American academy of asthma, allergy & immunology membership experience with venom immunotherapy in chronic medical conditions and pregnancy, and in young children. *Allergy Asthma Proc* 38(2):121–129. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4024>
  17. Calderón MA, Simons FER, Malling H-J, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P (2012) Sublingual allergen immunotherapy. Mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 67(3):302–311. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x>
  18. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG (2017) Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects. A comprehensive review: infectious complications and vaccination recommendations. *J Am Acad Dermatol* 76(2):191–198. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1240>
  19. Cari L, De Rosa F, Nocentini G, Riccardi C (2019) Context-dependent effect of glucocorticoids on the proliferation, differentiation, and apoptosis of regulatory T cells. A review of the empirical evidence and clinical applications. *Int J Mol Sci*. <https://doi.org/10.3390/ijms20051142>
  20. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, Nelson M, Weber R, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schulter DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D (2011) Allergen immunotherapy. A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 127(1):S1–S5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.034>
  21. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar S, Kumari S, Hu Z, Fraser IDC, Moir S, Tsang JS, Germain RN (2019) Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med* 216(2):384–406. <https://doi.org/10.1084/jem.20180595>
  22. Golden DBK (2010) Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10(4):337–341. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833bc0ba>
  23. González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MDAD, Vega A, García-Montero A, González-Mancebo E, Belver T, Herrero-Gil MD, Fernández-Rivas M, Orfao A, de la Hoz B, Castells MC, Escribano L (2008) Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 121(2):519–526. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.010>
  24. Hiatt WR, Wolfel EE, Stoll S, Nies AS, Zerbe GO, Brammell HL, Horwitz LD (1985) Beta-2 adrenergic blockade evaluated with epinephrine after placebo, atenolol, and nadolol. *Clin Pharmacol Ther* 37(1):2–6. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.2>
  25. Jarkvist J, Salehi C, Akin C, Gülen T (2020) Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders. IgG4 correlates with protection. *Allergy* 75(1):169–177. <https://doi.org/10.1111/all.13980>
  26. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, Cox L, Demoly P, Frew AJ, O’Hehir R, Kleine-Tebbe J, Muraro A, Lack G, Larenas D, Levin M, Nelson H, Pawankar R, Pfaar O, van Ree R, Sampson H, Santos AF, Du Toit G, Werfel T, van Gerth Wijk R, Zhang L, Akdis CA (2015) International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 136(3):556–568. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.047>
  27. Kerzerho J, Wunsch D, Szely N, Meyer H-A, Lurz L, Röse L, Wahn U, Akbari O, Stock P (2012) Effects of systemic versus local administration of corticosteroids on mucosal tolerance. *J Immunol* 188(1):470–476. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101405>
  28. Klimek L, Jutel M, Akdis C et al (2020) Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic. An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 75(7):1546–1554. <https://doi.org/10.1111/all.14336>
  29. Klimek L, Bergmann K-C, Brehler R, Pfützner W, Worm M, Hartmann K, Jakob T, Novak N, Ring J, Hamelmann E, Ankermann T, Schmidt SM, Untersmayr E, Hötzenecker W, Jensen-Jarolim E, Zuberbier T (2021) Praktischer Umgang mit allergischen Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe. *Allergo J* 30(3):22–43. <https://doi.org/10.1007/s15007-021-4773-1>
  30. Klimek L (2017) Allergenspezifische Immuntherapie: Gute Praxis und innovative Ansätze. *Dtsch Arztebl* 114(12):A-587–C-493
  31. Lang DM (1995) Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of beta-blockers. *Drug Saf* 12(5):299–304. <https://doi.org/10.2165/00002018-199512050-00002>
  32. Larenas-Linnemann DES, Hauswirth DW, Calabria CW, Sher LD, Rank MA (2016) American academy of allergy, asthma & immunology membership experience with allergen immunotherapy safety in patients with specific medical conditions. *Allergy Asthma Proc* 37(5):112–122. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3981>
  33. Ledford DK (2021) Allergen immunotherapy in patient receiving methotrexate. <https://www.aaaai.org/allergist-resources/ask-the-expert/answers/2021/allergen-immuno>. Zugriffen: 04.06.2021
  34. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW, Li JTC, Hagan JB, Manivannan V, Vukov SC, Campbell RL (2013) Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 131(4):1103–1108. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.011>
  35. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrøm SZ (2012) Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 129(2):413–419. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.007>
  36. Malipiero G, Melone G, Puggioni F, Pawankar R, Heffler E, Paoletti G (2021) Allergen immunotherapy and biologics in respiratory allergy. Friends or foes? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 21(1):16–23. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1658204>
  37. Metzger WJ, Turner E, Patterson R (1978) The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 61(4):268–272. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(78\)90202-6](https://doi.org/10.1016/0091-6749(78)90202-6)

38. Möbs C, Ipsen H, Mayer L, Słotoch C, Petersen A, Würtzen PA, Hertl M, Pfützner W (2012) Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 130(5):1108–1116.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.056>
39. Mock BA, Peiker G, Markert UR, Jäger L (2000) Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Insektengift in der Schwangerschaft. *Z Geburtshilfe Neonatol* 204(3):117–119. <https://doi.org/10.1055/s-2000-10207>
40. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J (2016) Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease. Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine* 83(2):135–141. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.08.008>
41. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB (2004) Development of the asthma control test. A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 113(1):59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
42. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A (2014) Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. S2k guideline of the German society for allergology and clinical immunology (DGAKI), the society for pediatric allergy and environmental medicine (GPA), the medical association of German allergologists (AeDA), the Austrian society for allergy and immunology (ÖGAI), the Swiss society for allergy and immunology (SGAI), the German society of dermatology (DDG), the German society of oto-rhino-laryngology, head and neck surgery (DGHNO-KHC), the German society of pediatrics and adolescent medicine (DGKJ), the society for pediatric pneumology (GPP), the German respiratory society (DGP), the German association of ENT surgeons (BV-HNO), the professional federation of paediatricians and youth doctors (BVJK), the federal association of pulmonologists (BDP) and the German dermatologists association (BVDD). *Allergo J Int* 23(8):282–319. <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0032-2>
43. Pfützner W, Schuppe M (2021) Use of biologics in allergen immunotherapy. *Allergol Select* 5:108–118. <https://doi.org/10.5414/ALX02206E>
44. Picolo G, Hisada M, Moura AB, Machado MFM, Sciani JM, Conceição IM, Melo RL, Oliveira V, Lima-Landman MTR, Cury Y, Konno K, Hayashi MAF (2010) Bradykinin-related peptides in the venom of the solitary wasp *Cyphomyia fulvognathus*. *Biochem Pharmacol* 79(3):478–486. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.08.020>
45. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodríguez del Río P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Ruëff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderón MA (2015) Clinical contraindications to allergen immunotherapy. An EAACI position paper. *Allergy* 70(8):897–909. <https://doi.org/10.1111/all.12638>
46. Pitsios C, Tsoumani M, Bilò MB, Sturm GJ, Rodríguez del Río P, Gawlik R, Ruëff F, Paraskevopoulos G, Valovirta E, Pfaar O, Calderón MA, Demoly P (2019) Contraindications to immunotherapy. A global

## Allergen immunotherapy: FAQs and facts

Allergen immunotherapy (AIT) is—when allergen avoidance is not sufficient—the only causative therapy of IgE-mediated allergies against aeroallergens and Hymenoptera venoms. Allergens can be administered by either subcutaneous injection (SCIT) or sublingual application (SLIT); furthermore, oral immunotherapy in food allergy was also recently approved. Besides correct indication (positive history and diagnostics of IgE-mediated allergy, insufficient allergen avoidance) particular attention has to be paid to potential contraindications and risks. Furthermore, unwanted side effects, which may be life-threatening, can occur. In the following, frequently asked questions (FAQs) and facts in regard to the decision-making process for the implementation as well as the risk management of AIT are discussed.

### Keywords

Allergy · Hymenoptera venom allergy · Risk factors · Subcutaneous injection immunotherapy · Sublingual immunotherapy

- approach. *Clin Transl Allergy* 9:45. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0285-4>
47. Przybilla B (2011) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespenstichallergie (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Arztverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI))
48. Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Räder H-C, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs T, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B (2011) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespenstichallergie. *Allergo J* 20(6):318–339. <https://doi.org/10.1007/BF03362543>
49. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al (2018) EAACI guidelines on allergen immunotherapy. Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 73(4):765–798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>
50. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B (2001) Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 108(6):1027–1032. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.119154>
51. Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeblerli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B (2009) 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* 124(5):1047–1054. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.027>
52. Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeblerli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Wüthrich B (2010) Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for hymenoptera venom allergy. The importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 126(1):105–111.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.025>
53. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chate-lain R, Dugas-Breit S, Horny H-P, Küchenhoff H, Linhardt A, Mastnik S, Sotlar K, Stretz E, Vollrath R, Przybilla B, Flaig M (2014) Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 44(5):736–746. <https://doi.org/10.1111/cea.12275>
54. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF (1990) Venom immunotherapy in the hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 85(4):709–712. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90188-a](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90188-a)
55. Shaikh WA, Shaikh SW (2012) A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy* 67(6):741–743. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02815.x>
56. Simons FER, Schatz M (2012) Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 130(3):597–606. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.035>
57. Smith DM, Coop CA, Freeman TM (2020)  $\beta$ -Blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors with sublingual immunotherapy. Are risks related to individual product safety profile? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 20(4):401–406. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000657>
58. Steiner UC, Furrer H, Helbling A (2009) Specific immunotherapy in a pollen-allergic patient with human immunodeficiency virus infection. *World Allergy Organ J* 2(4):57–58. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e31819bcae7>
59. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A (2014) Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy* 44(5):747–755. <https://doi.org/10.1111/cea.12276>
60. Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A (2015) Hymenoptera venom immunotherapy while maintaining cardiovascular medication. Safe and effective. *Ann Allergy Asthma Immunol* 114(5):411–416. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2015.03.001>
61. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G et al (2018) EAACI guidelines on allergen immunotherapy. Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 73(4):744–764. <https://doi.org/10.1111/all.13262>

