

Skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów

Informacje, które mogą być ważne dla lekarza i pacjenta

Dr hab. n. med.
**Marita Nittner-
Marszalska¹**

Lek.
**Małgorzata Gillert-
Smutnicka²**

Lek.
Mateusz Tabin²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych
Geriatriczki i Alergologii AM we
Wrocławiu

Kierownik kliniki:
Prof. dr hab. n. med Bernard
Panaszek

² Studia doktoranckie, AM we
Wrocławiu

T E R A P I A

The effectiveness and safety of hymenoptera venom immunotherapy. Vital information for doctors and patients

S U M M A R Y

Exposition to hymenoptera venom can lead to local and/or systemic allergic reactions in sensitive individuals. For a long time attempts have been made to establish the risk factors of hypersensitive reactions to hymenoptera venom (HV), especially of its most serious type - anaphylactic shock. According to the current state of knowledge, features such as old age, male sex, tryptase serum concentrations exceeding the norm, previous allergic reactions to bee venom and treatment with angiotensin convertase enzyme inhibitors (ACE-I) can be conducive to allergic reactions. In view of the above mentioned risks, we have been on the lookout for effective and safe therapeutic methods that can protect HV sensitive patients from allergic reactions in the case of hymenoptera venom re-exposition. Venom immunotherapy (VIT) is the only successful therapeutic option for those with a positive history of systemic allergic reactions. The effectiveness of desensitization varies from 84.2 pc to 97.3 pc according to different authors. Divergent numbers of successful treatments result from different protocols of immunization, heterogeneous groups of patients and a number of environmental factors modifying the

immunological response. Furthermore, the attempts to assess the successful rate of desensitization are based on numerous scales which often refer to a subjective assessment of allergic reaction symptoms in the case of re-exposition to allergens. Thus, there is a need for an objectivization and unification of adverse allergic reactions' classification systems. It is also important to specify positive and negative predictive factors of allergic reactions, to establish safety of immunotherapy methods and to ensure their effectiveness in preventing unwanted immunological responses. Undisputed predictive factors of the VIT induction phase complications are: bee venom desensitization, above normal range tryptase serum concentrations in groups of patients undergoing wasp VIT and coexistence of mastocytosis or related mast cell disorders.

Ekspozycja na jad owadów błonkoskrzydłych u osób predysponowanych może wyzwolić miejscową i/lub systemową reakcję alergiczną. Od dawna podejmuje się próby określania czynników ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych, w tym jej najcięższej postaci – wstrząsu anafilaktycznego. Z dotychczasowych analiz wynika, że większym ryzykiem wystąpienia poekspozycyjnej anafilaksji obciążone są osoby starsze, płci męskiej, z ponadnormatywnymi stężeniami tryptazy, uczulone na jad pszczoły oraz stosujące blokery konwertazy angiotensyny. Jednocześnie poszukuje się skutecznych i bezpiecznych metod terapeutycznych, które uchronią przed wystąpieniem reakcji alergicznej w przypadku reekspozycji na jad owada błonkoskrzydłego. Immunoterapia jadem owadów błonkoskrzydłych (VIT, ang. venom immunotherapy) jest jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla osób z dodatnim wywiadem w kierunku systemowej reakcji alergicznej. Skuteczność odczulania według różnych autorów sięga 84,2-97,3%. Różnice te wynikają z zastosowania alternatywnych protokołów odczulania, niejednorodności grup badanych oraz szeregu czynników środowiskowych modyfikujących odpowiedź immunologiczną. Ponadto próby oceny skuteczności immunoterapii bazują na licznych skalach, które nierzadko odwołują się do subiektywnej oceny nasilenia cech reakcji alergicznej w przypadku ponownej ekspozycji na alergen. Stąd wynika potrzeba obiektywizacji i unifikacji systemów klasyfikacyjnych wystąpienia niepożądanych reakcji alergicznych. Ważne jest również określenie pozytywnych i negatywnych czynników rokowniczych immunoterapii, określenie bezpieczeństwa poszczególnych metod oraz ich skuteczności w zapobieganiu wystąpieniu niepożądanego odpowiedzi immunologicznej. Bezdyskusyjne czynniki predykcyjne powikłań fazy indukcji VIT to: odczulanie jadem pszczoły, podwyższony poziom tryptazy u osób odczulanych jadem osy oraz współistnienie mastocytozy lub innej choroby z kręgu zespołów aktywacji mastocytów.

Nittner-Marszalska M.: Skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów. *Alergia*, 2014, 3: 8-12

Nadwrażliwość na jad owadów błonkoskrzydłych (HVA ang. hymenoptera venom allergy) jest rozpoznawana wówczas, gdy u pacjenta wystąpi co najmniej jedna reakcja alergiczna po użądleniu przez pszczołę, osę, szerszenia i/lub trzmiela. Najczęściej objawy alergii występują po pierwszym, rzadziej po kolejnym bezobjawowym użądleniu (drugim, trzecim i następnym).

Jak wynika z naszych doświadczeń reakcja alergiczna może się jednak zdarzyć już po pierwszym kontakcie z owadem. Jak więc w tym ostatnim przypadku doszło do uczulenia? Poza „zapomnianym” użądleniem z przeszłości, pierwszym kontaktem z jadem może być teoretycznie kontakt z niektórymi produktami pszczelimi i akupunktura z użyciem jadu pszczoły. [1]

Gdy reakcja alergiczna po użądleniu przez owada ogranicza się do objawów miejscowych (LL) pacjent nie budzi „zainteresowania” alergologa, który ocenia ryzyko wystąpienia systemowych objawów alergicznych (SYS) po kolejnej ekspozycji jako nieznaczne, sięgające od 5 do maksymalnie 15% [2]. Być może będziemy mogli precyzyjniej określić stopień zagrożenia pacjentów z reakcjami LL, po publikacji wyników prospektywnego i wielośrodkowego badania, które toczy się właśnie w Europie pod auspicjami EAACI i zakłada ocenę ryzyka rozwoju reakcji systemowej u osób, które po użądleniu prezentowały wyłącznie objawy alergicznej reakcji miejscowej.

Jeśli po użądleniu przez owada wystąpi reakcja SYS wówczas wiemy, że u 40-60%, a nawet wg nowych danych nawet u 75% takich osób należy się liczyć z ponownym wystąpieniem takiej lub cięższej reakcji przy ponownym użądleniu. [3]

Ryzyko wystąpienia kolejnej reakcji alergicznej po użądleniu wiąże się nierozdzielnie z ryzykiem kolejnego użądlenia. Należy zatem odpowiedzieć na pytanie jak duża jest szansa, że pacjent zachowujący środki ostrożności po przebytej reakcji alergicznej spowodowanej przez pszczołę lub osę, zostanie ponownie użądlny i to przez ten sam gatunek owada? Wystąpienie kolejnego użądlenia zależy przede wszystkim od stopnia ekspozycji, a zatem klimatu, zawodu czy hobby (pszczelarstwo, ogrodnictwo). Na podstawie dotychczasowych obserwacji można się obawiać, że powtórnie użądlnych będzie od 32-58% dzieci i 65-77% dorosłych z rozpoznaniem HVA. [4] Dokładnych danych na temat stopnia narażenia dzieci z wywiadem ciężkiej reakcji alergicznej po użądleniu przez osę i pszczołę dostarcza badanie Strizkego i wsp. [5] W tym projekcie oceniano 83 dzieci poddanych VIT z powodu alergii na jad owadów. Badanie przeprowadzono w okresie 7,7 lat od momentu zakończenia VIT. Aż 45 (56%) z pacjentów było użądlnych przez owada odpowiedzialnego za poprzednią reakcję, a niektóre z dzieci były żądlnone wielokrotnie, bo łącznie w całej grupie doszło do 108 „połnych” użądleń. Z tej samej publikacji dowiadujemy się, że szansa na kolejnego użądlenie jest tym większa im młodsze jest dziecko, a dzieci młodsze prezentują łagodniejsze objawy podczas kolejnej reakcji poużądleniowej niż dzieci starsze.

Oszacowanie ryzyka kolejnej reakcji alergicznej u pacjenta z HVA

Co oprócz przebytej w wywiadzie reakcji alergicznej na jad owadów wpływa na ryzyko wystąpienia anafilaksji po użądleniu przez owada?

W ostatnich latach zdefiniowano kilka czynników obciążających pacjentów rozwojem ciężkiej reakcji alergicznej, a są to: podwyższony poziom w surowicy tryptazy (> 11.4 mcg/L, który występuje u 10% pacjentów z HVA) i obciążenie chorobami: mastocytozą układową i skórą, zespołem aktywacji mastocytów, czy zespołem monoklonalnej aktywacji mastocytów. Czynnikiem obciążającym jest dodatkowo wiek, określany w piśmiennictwie jako „starszy”, ale bez podania tej granicy która zagraża cięższym przebiegiem reakcji alergicznej. [6] Wyniki badania Rueff i wsp. przeprowadzonego pod egidą EAACI dowodzą dodatkowo, że ryzyko reakcji anafilaktycznej po użądleniu jest większe dodatkowo: u osób uczulonych na jad osy, mężczyzn i u osób leczonych lekami nadciśnieniowymi z grupy blokerów konwertazy angiotensyny (ACEI) [7] podczas gdy

wyniki innych autorów nie potwierdzają, aby płeć, leczenie ACEI miało być czynnikiem predykcyjnym ciężkości reakcji poużądleniowej. [6]

Cały ten wstęp prowadzi do wniosku, że pacjentom, którzy przebyli systemową reakcją alergiczną grozi kolejna reakcja SYS, a niektórym z nich, obciążonym cechami wymienionymi powyżej, nawet ciężka reakcja alergiczna. Jedynym rozwiązaniem dla tej licznej grupy chorych jest immunoterapia jadem. Oferując to leczenie musimy wiedzieć jakie są jego walory i ograniczenia.

Skuteczność VIT

Skuteczność VIT oceniano wielokrotnie w ciągu trwającej 30 lat historii tego leczenia. O jego efektach możemy wnosić na podstawie m.in. wyników dwóch przeglądów systematycznych, jednej metanalizy, badań wielośrodkowych i wielu badań jednośrodkowych opartych o ocenę mniejszych grup chorych. [8, 9, 10, 11, 12]

Wniosek ze wszystkich tych badań jest wspólny: skuteczność VIT jest niepodważalna. Przedmiotem kontrowersji może być tylko wielkość efektu definiowanego jako protekcja pacjenta po VIT przed wystąpieniem reakcji alergicznej po reekspozycji na użądlenie.

W metaanalizie 6 randomizowanych badań opublikowanej w bazie Cochrane w 2012 roku skuteczność VIT wykazano o 97,3% leczonych. [8] W opublikowanych rok później wielośrodkowym badaniu Rueff i wsp. opartym o prospektywną ocenę dorosłych pacjentów poddanych prowokacji z jadem (N=154) lub ocenianych na podstawie ich relacji z przebiegu użądlenia polnego (N=203) udokumentowano, że po VIT chronionych jest 93,8% pacjentów. [10] W tym też badaniu wykazano, że zgodnie z poprzednimi przekonaniem, VIT jest mniej skuteczny u leczonych jadem pszczoły niż jadem osy natomiast żaden z innych analizowanych czynników (poziom tryptazy, stosowanie ACEI, betablokerów, wiek, płeć) nie miał wpływu na efekty leczenia. W innych badaniach wskaźniki skuteczności oceniane odrębnie dla odczulanych jadem pszczoły i osy wykazały skuteczność u 85 % odczulanych jadem pszczoły i około 95% jadem osy [11,12,16]. W omawianym już badaniu Stritzke i wp., VIT zapewniał ochronę 84,4% dzieciom leczonym jadem pszczoły i 94,1% dzieciom odczulanym jadem osy. [5] Można zatem sądzić, że skuteczność VIT jest porównywalna w grupie dzieci i dorosłych.

Powracając do problemu czynników predykcyjnych niepowodzenia VIT, w kolejnym badaniu Rueff i wsp., retrospektywnym, opartym o ocenę wyniku próby prowokacyjnej wykonanej u pacjentów po zakończeniu VIT wykazano, że czynnikami predykcyjnymi niepowodzenia leczenia jest: leczenie ACEI, leczenie jadem pszczoły, wystąpienie powikłań w trakcie VIT i BTC>20 mcg/L i/lub rozpoznanie mastocytozy. Natomiast wiek (poniżej i powyżej 45 roku życia), płeć, poziom tryptazy, leczenie betablokerami i innymi lekami stosowanymi w nadciśnieniu nie mają związku z wynikiem leczenia. [13]

W ocenach skuteczności VIT przedstawionych powyżej wykorzystuje się bądź: ocenę przebiegu kolejnego naturalnego użądlenia (nazywanego też „polnym”) lub ocenę przebiegu próby prowokacyjnej z żywym owadem. Każda z tych metod ma dobre i złe strony. Jeżeli w ocenie skuteczności VIT polegamy na przebiegu użądlenia polnego to z jednej strony jest najbardziej miarodajna metoda, bo oparta o ocenę użądlenia, które miało miejsce w naturalnych warunkach („real life”), w nie wyselekcjonowanej grupie pacjentów tj. zdrowych, przeziębionych, spoconych, zmęczonych, leczonych różnymi typami preparatów etc. Z drugiej strony musimy się liczyć z brakiem obiektywizmu pacjentów, którzy mogą zarówno przeszacować jak niedoszacować ciężkość objawów, które wystąpiły po użądleniu. Dodatkowo ocena może być zaburzona przez leki zażywane przez pacjentów bezpośrednio po użądleniu. Użądlenie prowokacyjne pozwala na bardzo obiektywną ocenę reakcji pacjenta na użądlenie, a monitorowanie jego przebiegu

pozwała zachować warunki bezpieczeństwa. Jego mankamentem jest selekcja pacjentów do tej procedury wykluczająca: chorych, leczonych etc. Słabością wszystkich badań oceniających skuteczność VIT jest brak grupy kontrolnej tj osób z HVA, ale nie poddanych immunoterapii jadem. Etyka nie pozwala prowadzić takich badań.

TABELA 1 Stopnie ciężkości reakcji anafilaktycznej wg Muellera

stopień	objawy
LL	świąd w miejscu użądlenia o średnicy > 10cm, trwający >24h
SYS I	uogólnione świąd i pokrzywka, złe samopoczucie, niepokój
SYS II	jakikolwiek z SYS I plus 2 lub więcej z następujących: obrzęk naczynioruchowy (również jako jedyny), ucisk w klatce piersiowej, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zawroty głowy
SYS III	jakikolwiek z SYS I i II plus 2 lub więcej z następujących: duszność, świszczący oddech, stridor (również jako jedyne), dysfagia, dysartria, chrypka, osłabienie, splątanie, uczucie zbliżającego się zagrożenia
SYS IV	jakikolwiek z SYS II i III plus 2 lub więcej z następujących: spadek ciśnienia tętniczego krwi, zapaść, utrata przytomności, nietrzymanie moczu i stolca, sinica

TABELA 2 Stopnie ciężkości reakcji anafilaktycznej wg Ringa i Messmera. Klasyfikacja oparta jest na najcięższym objawie, żaden z objawów nie jest obligatoryjny

stopień	skóra	przewód pokarmowy	układ oddechowy	układ krążenia
I	świąd, rumień, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	-	-	-
II	świąd, rumień, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	nudności, skurcze	rhinitis, chrypka, duszność	-
III	świąd, rumień, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	wymioty, defekacja	obrzęk krtani, bronchospazm,	wstrząs

			sinica	
IV	świąd, rumień, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy	wymioty, defekacja	zatrzymanie oddechu	zatrzymanie krążenia

TABELA 3 Stopnie ciężkości reakcji anafilaktycznej wg WAO

Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Objawy z 1 układu*	Objawy z co najmniej 2 układów	Astma (<40% PEF lub spadek FEV1, bez odpowiedzi na wziewne bronchodilatory)	zaburzenia oddychania z lub bez utraty przytomności	śmierć
Skóra	lub	lub	lub	
uogólniony świąd, pokrzywka, rumień, uczucie gorąca**	astma (kaszel, świsty, spłycenie oddechu (<40% PEF lub spadek FEV1, odpowiedź na wziewne bronchodilatory)	lub	lub	
lub	lub	obrzęk naczyńioruchowy krtani, warg, języka z lub bez stridoru	sercowo-naczyniowe	
obrzęk naczyńioruchowy (nie krtani, języka, warg)	przewód pokarmowy		spadek ciśnienia z lub bez utraty przytomności	
lub	skurcz żołądka, wymioty, biegunka			
GDO	lub			
katar (kichanie, świąd nosa, zatkanie nosa)	inne			
lub	skurcze macicy			
uczucie „przeszkody” w gardle				
lub				
kaszel (postrzegany jako pochodzący z górnych dróg oddechowych)				
lub				

spojówki			
zaczerwienienie spojówek, świąd, łzawienie			
lub			
inne			
nudności, metaliczny posmak w ustach, ból głowy			

Pacjenci mogą mieć również uczucie nieuchronnie zbliżającej się śmierci, zwłaszcza w stopniu 2, 3 lub 4

Uwaga! Dzieci z anafilaksją rzadko zgłaszają uczucie nieuchronnie zbliżającej się śmierci a zmiana ich zachowania (nadmierny spokój, poirytowanie, roztrzęsienie) może być sygnałem rozpoczynającej się anafilaksji

* każdy stopień oparty jest na ciężkości i objawach z danego układu. Układ definiowany jest tako: skóra, spojówki, górne drogi oddechowe, dolne drogi oddechowe, układ pokarmowy, sercowo-naczyniowy i inne. Reakcja z pojedynczego układu takiego jak: skóra, spojówki lub górne drogi oddechowe ale nie astma ani układ pokarmowy, sercowo-naczyniowy klasyfikowany jest tako stopień 1. Objawy z więcej niż jednego układu lub astma, objawy z układu pokarmowego, sercowo-naczyniowego klasyfikowane są jako stopień 2 lub 3. Zaburzenia oddychania lub spadek wartości ciśnienia z lub bez utraty przytomności definiowane jest tako stopień 4, śmierć jako 5. Skala oparta jest o ocenę lekarza.

** Ta konstelacja objawów może ulec szybkiej progresji do cięższej reakcji.

*** Objawy występujące w ciągu pierwszych minut od iniekcji mogą być wyznacznikiem ciężkości anafilaksji. Średniego stopnia objawy mogą szybko ulec progresji do ciężkiej anafilaksji i śmierci.

Bezpieczeństwo VIT

VIT jest procedurą potencjalnie zagrażającą wystąpieniem objawów niepożądanych, które są najczęstsze we wstępnej fazie szczepień. Dla charakterystyki powikłań VIT ważne są ich trzy cechy: charakter, częstość i ciężkość. Powikłania podczas VIT, jak w przebiegu immunoterapii każdym innym alergenem, mogą być subiektywne lub obiektywne.

W grupie działań niepożądanych o charakterze obiektywnym występują, jak uważamy obecnie, wyłącznie alergiczne odczyny poszczepienne typu natychmiastowego. Nie odnotowano dotychczas powikłań o innym mechanizmie immunologicznym, powikłań toksycznych i odległych powikłań VIT.

Pierwsza grupa powikłań alergicznych to odczyny miejscowe o różnej rozległości i nasileniu (stąd określane jako „miejscowe” i „rozległe miejscowe”), które występują u około 50% odczulanych. Ich objawy są łagodne i ustępują samoistnie w czasie kilku, kilkunastu godzin nie wymagając leczenia. Dla zredukowania częstości i ciężkości tych objawów w praktyce zaleca się: premedykację lekami p/histaminowymi, zmianę rodzaju szczepionki (z roztworu wodnego na formę depot) lub w najbardziej opornych przypadkach zmianę protokołu szczepień i podzielnie dawki szczepionki na dwie porcje, podawane odrębnie.

Druga kategoria powikłań to alergiczne reakcje systemowe (SAR). Większość autorów raportuje ich występowanie w fazie indukcji VIT u kilkunastu procent odczulanych chociaż w pojedynczych badaniach ten odsetek wyższy [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. W opisie nasilenia SAR wykorzystywane są różne skale (Muellera [22], Ringa-Messmera [23] i najnowsza skala WAO [24] (Word Allergy Organization subcutaneous immunotherapy SAR grading system)). Mnogość systemów oceny ciężkości SAR utrudnia porównywanie wyników poszczególnych badań i orientację w rzeczywistej skali problemu. Wydaje się jednak, że i w tej grupie przeważają powikłania łagodne, o czym świadczy fakt, że tylko u 6-7% szczepionych konieczna jest interwencja farmakologiczna [14], a w niewielkim ich procencie zastosowano adrenalinę. [15, 17, 18, 19, 25, 26, 27, 28] Ten pogląd znajduje potwierdzenie w wynikach badań Stoevesandt i wsp., w którym wśród 818 cykli fazy indukcji VIT, w 28 przypadkach obserwowano SAR, ale tylko u 5 osób ciężkość reakcji wynosiła 2-4 stopnia wg 5 stopniowej skali WAO. [29]

Nie opisywano dotychczas zgonów w przebiegu VIT.

Dla oszacowania „ryzyka indywidualnego” u pacjenta poddanego VIT konieczna jest znajomość czynników ryzyka SAR, czyli tych cech pacjenta z HVA, które czynią go bardziej zagrożonym wystąpieniem SAR niż określają to podane powyżej uśrednione wskaźniki.

• **Dotychczas wyodrębniono kilka bezdyskusyjnych czynników predykcyjnych powikłań fazy indukcji VIT, a są to: odczulanie jadem pszczoły, podwyższony poziom tryptazy u osób odczulanych jadem osy (> 11.4 mcg/l) i współistnienie mastocytozy lub innej choroby z tego kręgu zespołów aktywacji mastocytów.**

• **Czynnikami zwiększającymi ryzyko VIT jest zdaniem wielu autorów leczenie w trakcie VIT betablokerami oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI).**

Na temat tych ostatnich toczy się obecnie żywa dyskusja. ACEI wywierają efekty terapeutyczne przez hamowanie konwertazy angiotensyny. Blokując konwersję angiotensyny I w angiotensynę II, zmniejszają poziom angiotensyny II, hamują działanie aldosteronu i pobudliwość układu adrenergicznego. Dodatkowo powodują akumulację i przedłużenie okresu półtrwania bradykininy przez zwiększenie jej uwalniania, zwolnienie metabolizmu i degradacji. W przebiegu ich działania zwiększa się synteza prostacykliny i tlenku azotu (NO). Mechanizm działania tej grupy leków i obserwowane w przebiegu leczenia nimi objawy uboczne stwarzają teoretyczne podstawy do obaw o wpływ leczenia ACEI na bezpieczeństwo VIT.

O negatywnym wpływie ACEI na VIT mogło świadczyć kilka kazuistycznych publikacji wskazujących na związek pomiędzy objawami anafilaksji po użądleniu, a zażywaniem ACEI. Do podobnego wniosku mogły skłaniać publikacje Rueff i wsp. dowodzących ich wpływu negatywnego wpływu ciężkość reakcji poużądleniowej i skuteczność szczepień. [7, 10] Wszystkie te dane spowodowały, że w oficjalnym stanowisku EAACI zaleca się odstawienie ACEI przed planowanym VIT. W sprzeczności z powyższym stoją wyniki oba badania Stovesandt i wsp. które nie potwierdziły aby stosowanie ACEI miało wpływ na przebieg reakcji poużądleniowej ani bezpieczeństwo VIT [6, 29]. I ten problem czeka na

rozstrzygnięcie, którym może być wynik toczącego się, wieloośrodkowego badania grupy zainteresowania alergią na jad owadów EAACI.

Czy na wystąpienie SAR podczas VIT wpływa protokół szczepień, płeć oraz współistnienie chorób układu krążenia? Wielu znawców problemu twierdzi, że analogicznie jak w immunoterapii alergenami wziewnymi, protokoły szczepień wymuszające szybką progresję dawek szczepionki („rush” i „ultra-rush”) mogą zwiększać odsetek powikłań.

Koszty leczenia VIT

Wysokie koszty leczenia są powodem dla którego niektórzy Autorzy postulują, aby do VIT kwalifikować tylko tych pacjentów z HVA, którzy mają nieprzeciętnie wysoki stopień ekspozycji wynikający ze stylu życia lub przyczyn zawodowych. Dla pozostałych pacjentów z HVA o przeciętnym stopniu ekspozycji za wystarczające, autorzy uważają wyposażenie pacjentów z HVA w autostrykawkę z adrenaliną. Jak słusznie ripostuje Rueff i wsp. w opublikowanym w „Allergy” liście, nie można zaakceptować tego sposobu myślenia m.in dlatego, że nie udokumentowano aby posiadanie/ zastosowanie adrenaliny redukowało ryzyko wystąpienia systemowych objawów reakcji, zmniejszało lęk i poprawiało jakość życia u pacjentów z HVA [30]. Aspekty poprawy jakości życia są powszechnie akceptowane jako ważne dla praktyki VIT i stanowią jeden ze wskaźników oceny skuteczności VIT zarówno u dzieci jak u dorosłych [31,32]. □

Pracę nadesłano 2014.05.05

Zaakceptowano do druku 2014.05.07

Wkład pracy:
według kolejności autorów.
Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo: 1. Shin YS, Liu JN, Hur GY, Hwang EK, Nam YH, Jin HJ, Lee SM, Ye YM, Nahm DH, Park HS. Clinical features and the diagnostic value of component allergen-specific IgE in hymenoptera venom allergy. *Allergy, Asthma and Immunol Research*, 2012;4:284-289. 2. 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;90:335-339. 3. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JOB. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatric Allergy Immunol* 2010;21:1166-1170. 4. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children with and without venom immunotherapy. *New England Journal Med* 2004;351:668-74. 5. Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy*, 2013;43:950-955. 6. Stovesandt J, Hain J, Kersten A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:698-704. 7. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egge C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in 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;124:1047-1054. 8. Boyle RJ1, Elremeli M, Hockenhull J, Chery MG, Bulsara MK, Daniels M, Oude Elberink JN. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 2012;10; CD008838 9. Watanabe AS, Fonseca LAM, Galvão CES, Kalil J, Castro FFM. Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: Systematic review [Imunoterapia específica com venenos de Hymenoptera: Revisão sistemática] *Sao Paulo Medical Journal*, 2010;128(1):30-37. 10. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, Aberer W, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Campi P, Darsow U, Haeberli G, Hawranek T, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Schmid-Grendelmeier P, Severino M, Sturm GJ, Treudler R, Wüthrich B. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One*. 2013; 20;8:e63233 11. Goldberg A, Sheffer I, Panasoff J, Paitan Y, Confino-Cohen R. Immunotherapy with commercial venoms is efficacious for anaphylactic reactions to *Vespa orientalis* stings. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161:174-80. 12. Konstantinou GN1, Manoussakis E, Douladiris N, Hatzioannou A, Giavi S, Saxoni-Papageorgiou P, Papadopoulos NG. A 5-year venom immunotherapy protocol with 50 µg maintenance dose: safety and efficacy in school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:393-7. 13. Ruëff F1, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, Horny HP, Küchenhoff H, Linhardt A, Mastnik S, Sotlar K, Stretz E, Vollrath R, Przybilla B, Flaig M. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:736-46. 14. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher Ch, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy and Clin Immunol*, 20010;126:105-11. 15. Mosbech H, Mueller UR. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study *Allergy* 2000;1005-1010. 16. Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1231-1235. 17. Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen L, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1423-1429. 18. Sturm G, Kränke B, Rudolph Ch, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clinical Immunol*. 2002;110:928-933. 19. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:58-64. 20. Haye R, Liv Kari Dosen. Insect sting allergy. A study from 1980 to 2003 of patients who started treatment with venom immunotherapy between 1980 and 1998. *Clin Mol Allergy*; 2005;3:12. 21. Spoerl D, Bircher AJ, Scherer K. Safety profile of hymenoptera venom immunotherapy (VIT) in monosensitized patients: lack of new sensitization to nontreated insect venom. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:22-27. 22. Mueller U. Safety profile of hymenoptera venom immunotherapy (VIT) in monosensitized patients: lack of new sensitization to noDiagnosis and Treatment of Insect Sensitivity. *J Asthma*. 1966;3:331-333. 23. Ring J, Messmer M. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. 1977 24. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74. 25. Köhli-Wiesner A, Stahlberger L, Bieli Ch, Stricker T, Lauener R. Induction of specific immunotherapy with hymenoptera venoms using ultrarush regimen in

children: safety and tolerance. *J Allergy* 2012 p. 790910. 26. Cadario G, Marengo F, Ronghino E, Rossi R, Gatti B, Cantone R, Bona F, Pellegrino R, Feyles G, Puccinelli P, Burastero SE. Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14;127-133. 27. Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla P. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy* 2004;59;589-595. 28. Berchtold E, Maibach M, Müller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy*. 1992;22;59-65. 29. Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A. Risk stratification of systemic allergic reactions during Hymenoptera venom immunotherapy buildup phase. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12;244-255. 30. Rueff F, Bilo BM, Cichocka-Jarosz E. Immunotherapy for hymenoptera venom allergy: too expensive for European health care? *Allergy* 2013;68;407-8. 31. Cichocka-Jarosz E, Brzyski P, Tobiasz-Adamczyk B, Lis G, Pietrzyk JJ. Development of children's hymenoptera venom allergy quality of life scale (CHVAQoLS). *Clinical and Translational Allergy* 2014;1,3;25. 32. Niedożytko M, Majkiewicz M, Chełmińska M, Buss T, Gruchała Niedożytko M, Jassem E. Quality of life, anxiety, depression and satisfaction with life in patients treated with insect venom immunotherapy. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2012;2: 74–79.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)