

# Immunoterapia w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych

## Venom immunotherapy

Marita Nittner-Marszalska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### STRESZCZENIE

Immunoterapia alergenowa (*allergen immunotherapy* – AIT) u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami alergii na jad owadów (*Hymenoptera venom allergy* – HVA) znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej spowodowanej kolejnym użądleniem owada danego gatunku lub owada o homologicznym składzie jadu, a także poprawia jakość życia tych pacjentów. Immunoterapia alergenowa w HVA jest także korzystna z punktu widzenia farmakoekonomiki. Leczenie zaleca się pacjentom z objawami HVA stanowiącymi zagrożenie życia. W pewnych okolicznościach, takich jak wysoki stopień ekspozycji na użądlenia, współistnienie chorób zwiększających ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu kolejnej reakcji i/lub ograniczony dostęp do pomocy lekarskiej, immunoterapia alergenowa jadem owadów (*venom immunotherapy* – VIT) może być wskazana u pacjentów z objawami HVA niestanowiącymi zagrożenia życia. Kwalifikacja do VIT odbywa się na podstawie kryteriów klinicznych i badań diagnostycznych potwierdzających obecność sIgE skierowanych przeciwko jadom owadów. Diagnostyka molekularna może być pomocna w diagnostyce HVA oraz umożliwia odróżnienie faktycznego podwójnego uczulenia, tj. uczulenia zarówno na jad pszczoły, jak i jad osy, od tzw. pozornego uczulenia spowodowanego obecnością sIgE skierowanych przeciwko alergenom jadu pszczoły i osy o budowie homologicznej. Immunoterapia alergenowa jadem owadów jest bezwzględnie przeciwwskazana w niekontrolowanej astmie, aktywnej fazie choroby autoimmunologicznej i nowotworowej, u dzieci poniżej 2. roku życia oraz zespole nabytego niedoboru odporności (AIDS). Niedozwolone jest rozpoczynanie VIT w ciąży. Zaleca się oznaczenie podstawowego stężenia tryptazy (*baseline serum tryptase* – bsT) w surowicy u pacjentów z ciężkimi reakcjami HVA. Sugeruje się oznaczenie bsT ponownie przed planowanym zakończeniem VIT. Zalecane są ocena stanu zdrowia u pacjentów kwalifikowanych do VIT, przeprowadzenie u wszystkich kwalifikowanych do VIT rutynowych badań diagnostycznych, takich jak elektrokardiogram, badanie rentgenograficzne i podstawowe badania laboratoryjne, oraz badań szczegółowych (np. spirometria, ocena funkcji nerek i wątroby) w wybranych grupach pacjentów obciążonych dodatkowymi schorzeniami. Powikłania w przebiegu VIT są częstsze w fazie indukcji niż w fazie podtrzymującej szczepień, a ich częstość jest zbliżona do częstości występowania powikłań podczas immunoterapii alergenami wziewnymi. Leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) i  $\beta$ -adrenolityków nie są obecnie uznawane za czynnik ryzyka wystąpienia powikłań immunoterapii jadem, jednak mogą utrudniać ich leczenie. Stosowanie leków z obu wymienionych grup podczas VIT musi być rozpatrywane indywidualnie na podstawie oceny ryzyka nasilenia objawów choroby podstawowej po ich odstawieniu. Standardowy czas trwania VIT wynosi 3–5 lat. Nie zaleca się rutynowego wykonywania punktowych testów skórnych (SPT) i testów śródskórnych (IDT) oraz oceny miana sIgE w surowicy przed podjęciem decyzji o zakończeniu VIT, ponieważ żadne z badań diagnostycznych (poza testem ekspozycyjnym, w tym testem prowokacji z żywym owadem) nie przesądza o tolerancji klinicznej na jad.

### SŁOWA KLUCZOWE

alergia na jad owadów błonkoskrzydłych, immunoterapia jadem owadów, tryptaza, adrenalina do samodzielnego podania.

**ABSTRACT**

Allergen immunotherapy (AIT) in patients with moderate and severe allergic symptoms to insect venom (*Hymenoptera* venom allergy – HVA) significantly reduces the risk of severe reactions to subsequent sting and improves the patient's quality of life. Allergen immunotherapy in HVA is also advantageous for pharmacoeconomic reasons. Allergen immunotherapy is recommended for HVA patients with life threatening reactions to sting. The therapy can be recommended for subjects with non-life threatening reactions in cases such as: high-risk exposure to sting (e.g. beekeepers), concomitance of diseases increasing the risk of severe reactions to subsequent stings, and/or limited access to specialized medical care. Qualification for VIT is based on clinical criteria and diagnostic tests confirming the presence of sIgE to insect venom. Molecular diagnosis can be helpful in HVA diagnosis. Venom immunotherapy is absolutely contraindicated in uncontrolled asthma, active phases of autoimmune and neoplastic diseases, AIDS, and in children under two years of age. Venom immunotherapy must not be started in pregnancy. In patients with severe HVA reactions, baseline serum tryptase (bsT) test should be performed. It is recommended that bsT test should be performed again before the planned completion of VIT. Patients qualified for VIT should undergo a general medical examination. Complications in the course of VIT are more frequent in the induction than the maintenance phase and their frequency is similar to that of the occurrence of complications in inhalant allergen immunotherapy.

**KEY WORDS**

*Hymenoptera* venom allergy, insect venom immunotherapy, tryptase, adrenaline autoinjector.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

Marita Nittner-Marszalska, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Skłodowskiej-Curie 66, 50-369 Wrocław, e-mail: marmarsz@gmail.com

**WSTĘP**

Immunoterapia jadem (*venom immunotherapy* – VIT) os i pszczoł (*Apidae*, *Vespidae*) jest jedyną metodą radykalnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji systemowej po użądleniu przez owady (*Hymenoptera venom allergy systemic* – HVA-SYS) tych gatunków. Stwierdzenie to dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych, u których wcześniej wystąpiła systemowa lub uogólniona reakcja alergiczna po użądleniu [1]. Skuteczność immunoterapii jadem, określająca odsetek pacjentów chronionych immunologicznie po przeprowadzeniu VIT zgodnie z rekomendacjami, jest wyższa od skuteczności immunoterapii alergenami powietrzno pochodnymi i wynosi 91–96% u pacjentów leczonych jadem osy oraz 77–84% u pacjentów leczonych jadem pszczoły [2, 3]. Immunoterapia jadem poprawia również jakość życia pacjentów z alergią na jad owadów (*Hymenoptera venom allergy* – HVA) w większym stopniu niż metody farmakologiczne stosowane profilaktycznie w tej grupie chorych [4]. Immunoterapię alergenami jadów cechuje wysoki profil bezpieczeństwa, a jej dodatkowymi zaletami są korzyści farmakoekonomiczne udokumentowane u osób poddanych VIT z powodu umiarkowanych i ciężkich reakcji HVA-SYS [5].

Immunoterapia jadem powinna być bezwzględnie i bezzwłocznie zalecana pacjentom z zależnymi od IgE reakcjami nadwrażliwości stanowiącymi zagrożenie życia (HVA-SYS III°–IV° wg klasyfikacji Muellera) [1, 6] (tab. 1). Immunoterapia jadem może też być zalecana niektórym pacjentom z reakcjami systemowymi niestanowiącymi zagrożenia życia, u których występują szczególne okoliczności, takie jak ponadprzeciętnie wysokie narażenie na użądlenia przez owady (patrz szczegółowe kryteria kwalifikacji do VIT) [1, 6] (tab. 1). W obu grupach pacjentów przed podjęciem VIT należy wykluczyć występowanie bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia.

Każdego kandydata do VIT należy poinformować pisemnie o korzyściach i ryzyku leczenia, o rygorze pozostawania pod kontrolą lekarza przez 30–60 minut od wykonania iniekcji preparatem jadu oraz o planowanym czasie trwania VIT. Przed podjęciem immunoterapii pacjenci powinni podpisać dokument świadomej zgody na leczenie i zaakceptować warunki tego leczenia.

W przeciwieństwie do leczenia alergii atopowej (alergiczny nieżyt nosa, astma), w HVA stosowana jest jedynie immunoterapia iniekcyjna. Immunoterapia podjęzykowa jadem nie jest rekomendowana i pozostaje w tym wskazaniu leczeniem eksperymentalnym.

## KWALIFIKACJA DO IMMUNOTERAPII JADEM

Kwalifikacja do VIT wymaga spełnienia jednocześnie dwóch kryteriów: klinicznego i immunologicznego (tab. 2).

### KRYTERIA KLINICZNE

Bezwzględny wskazaniem klinicznym do VIT są stanowiące zagrożenie życia HVA-SYS III°–IV°, które przebiegają z objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego i/lub z reakcjami ze strony układu oddechowego (np. obrzęk krtani, skurcz oskrzeli), niezależnie od wieku pacjenta (dopuszcza się w tym przypadku możliwość zastosowania VIT między 2. a 5. rokiem życia) [1, 6, 7].

Względny wskazaniem do VIT są alergiczne reakcje systemowe, które nie stwarzają zagrożenia dla życia, takie jak pokrzywka i/lub obrzęk naczynioruchowy (HVA-SYS I°–II° wg klasyfikacji Muellera). Kwalifikacja pacjentów z HVA-SYS I°–II° do immunoterapii jadem może być rozważana, gdy w tej grupie pacjentów występują dodatkowe okoliczności, takie jak obniżona jakość życia spowodowana lękiem przed kolejnymi użądleniami przez owady, ponadprzeciętny stopień narażenia na użądlenia, współistnienie chorób zwiększających ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu kolejnej reakcji i/lub ograniczony dostęp do pomocy lekarskiej [1, 6]. W takiej sytuacji najnowsze wytyczne amerykańskie nie rekomendują, ale dopuszczają możliwość kwalifikacji do VIT zarówno dzieci, jak i dorosłych z HVA-SYS I°–II°, podczas gdy nowe wytyczne europejskie dopuszczają tylko kwalifikację osób dorosłych (w obu przypadkach odmiennie od dotychczasowych wytycznych). Stanowisko ekspertów europejskich przyjmują-

**TABELA 1.** Stopnie ciężkości alergii na jad owadów błonkoskrzydłych wg Muellera i wsp. [1]

Stopień	Objawy po użądleniu
0	rozległa reakcja miejscowa (obrzęk > 10 cm trwający > 24 godziny)
I	pokrzywka, świąd
II	dowolny objaw z wymienionych powyżej oraz co najmniej dwa z wymienionych poniżej: obrzęk Quinckego (jako pojedynczy objaw kwalifikuje do II°), uczucie ucisku w klatce piersiowej, nudności, wymioty, biegunka, bóle kolkowe w jamie brzusznej, zawroty głowy
III	dowolny objaw z wyżej wymienionych oraz co najmniej dwa z wymienionych poniżej: duszność (jako pojedynczy objaw kwalifikuje do III°), świszczący oddech (jako pojedynczy objaw kwalifikuje do III°), świst krtaniowy (jako pojedynczy objaw kwalifikuje do III°) oraz zaburzenia połykania, osłabienie, poczucie zagrożenia życia, niepokój
IV	dowolny objaw z wymienionych powyżej oraz co najmniej dwa z wymienionych poniżej: obniżenie ciśnienia tętniczego <sup>a</sup> , omdlenie, utrata przytomności, nietrzymanie moczu i stolca, sinica

<sup>a</sup>Kryteria obniżenia ciśnienia tętniczego w zależności od wieku: 0–1 lat < 70 mm Hg, 2–10 lat < 70 mm Hg + wiek w latach × 2, powyżej 10 lat < 90 mm Hg.

ce sztywną granicę wieku (powyżej 18 lat) za kryterium kwalifikacji do VIT pacjentów z objawami HVA ograniczonymi do skóry i błon śluzowych wydaje się dyskusyjne. Każdorazowo o kwalifikacji do VIT powinna decydować

**TABELA 2.** Aktualne wskazania do immunoterapii jadem u dorosłych i dzieci wg Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) oraz Amerykańskiej Akademii Alergologii, Astmy i Immunologii (AAAAI) [1, 6]

Typ reakcji	Wynik badań diagnostycznych (SPT/IDT/sIgE)	VIT EAACI/ VIT AAAAI
objawy ze strony układu krążenia i oddechowego zagrażające życiu (III° i IV° wg Muellera)	(+)	tak/tak
	(-)	nie/nie
pokrzywka, objawy ograniczone do skóry u dorosłych	(+)	tak/nie <sup>a</sup>
	(-)	
pokrzywka, objawy ograniczone do skóry u dzieci	(+)	nie/nie <sup>a</sup>
	(-)	nie/nie
rozległa reakcja miejscowa	(+)	nie/nie <sup>b</sup>
	(-)	nie
reakcja nietypowa	(+)	nie
	(-)	nie

SPT – punktowe testy skórne, IDT – testy śródskórne, VIT – immunoterapia jadem owadów, <sup>a</sup>VIT może być rozważana pod warunkiem występowania szczególnych okoliczności, takich jak duży stopień narażenia, wysoki poziom lęku przed kolejnymi użądleniami, <sup>b</sup>VIT nie jest konieczna u pacjentów z rozległymi odczynami miejscowymi, jednak można rozważyć ten typ leczenia u pacjentów ze szczególnie wysokim stopniem narażenia i bardzo ciężkim przebiegiem reakcji poużądleniowej.

kompleksowa ocena stanu pacjenta uwzględniająca ryzyko kolejnego użądlenia, nawrotowość objawów, dostęp do pomocy lekarskiej, czynniki psychologiczne oraz okoliczności zdrowotne.

Immunoterapia jadem nie ma uzasadnienia u pacjentów z miejscowymi odczynami alergicznymi po użądleniu, niezależnie od ich rozległości i uciążliwości, ponieważ wyniki badań dowodzą, że ryzyko wystąpienia HVA-SYS w tej grupie jest bardzo małe (0,8–7%), a u osób z kilkukrotnymi reakcjami miejscowymi ekstremalnie niskie [6]. Pacjenci z miejscowymi reakcjami poużądleniowymi nie mają wskazań także do diagnostyki z jadem owadów [1]. Podobną opinię prezentują eksperci amerykańscy, z tym jednak wyjątkiem, że uwzględniają możliwość kwalifikacji do VIT osób z bardzo nasilonymi zależnymi od IgE reakcjami miejscowymi, które są zawodowo ekspozowane na wielokrotne użądlenia (np. pszczelarze) [6].

Immunoterapia jadem nie może być zalecana pacjentom, u których po użądleniu wystąpiły objawy nietypowe dla reakcji z nadwrażliwości, m.in. neurologiczne (zapalenie nerwów, zespół Guillaina i Barrégo), hematologiczne, nefrologiczne lub objawy reakcji toksycznej (tab. 3) [1, 6–8].

### KRYTERIA IMMUNOLOGICZNE

Immunoterapia jadem może być wdrożona wyłącznie w przypadku potwierdzenia obecności sIgE skierowanych przeciwko alergenom jadu. Spełnieniem kryterium immunologicznego będącego podstawą do kwalifikacji do VIT jest dodatni wynik punktowego testu skórniego (SPT) z jadem w stężeniu 100–300 µg/ml i/lub testu śródskórnego (IDT) z jadem w stężeniu do 1 µg/ml. Do VIT kwalifikuje również obecność sIgE dla jadu w surowicy w mianie powyżej 0,35 kU/l. U chorych na mastocytozę stwierdzono, że stężenie 0,17 kU/l jest wystarczające do kwalifikacji do

VIT. W nielicznych przypadkach (u ok. 3% pacjentów), pomimo występowania po użądleniu typowych, systemowych objawów nadwrażliwości, wyniki standardowych badań diagnostycznych są ujemne. Wówczas kolejnym etapem diagnostycznym jest ocena swoistych IgE dla komponentów alergenowych poszczególnych jadów (*component resolved diagnosis* – CRD). Dotychczas w diagnostyce molekularnej dostępne są: Api m 1, 2, 3, 4, 5, 10 (ImmunoCAP: Api m 1, 2, 3, 10; test FABER Api m 4), test ISAC Api m 1, 2, 3, 10 oraz Ves v 1, 5 (ImmunoCAP, ISAC).

Zaletami wykorzystania CRD w kwalifikacji do immunoterapii jadem owadów są:

- 1) uzupełnienie rutynowej diagnostyki HVA o metodę oceniającą profil uczuleniowy pacjenta; dotychczas wiadomo, że wśród pacjentów z alergią na jad pszczoły sIgE przeciwko Api m 1 stwierdza się u ok. 72%, przeciwko Api m 1 + Api m 10 u ok. 86%, przeciwko Api m 1 + Api m 10 + Api m 5 + Api m 3 u ok. 91%, a przeciwko Api m 1 + Api m 10 + Api m 5 + Api m 3 + Api m 2 u ok. 93% pacjentów [9];
- 2) możliwość stwierdzenia uczulenia na główne alergeny jadu pszczoły i osy, których reprezentacja w preparacie jadu stosowanym do rutynowej diagnostyki może być niedostateczna dla uzyskania dodatniego wyniku (np. zbyt niska zawartość składowych Api m 3 i Api m 10); wytyczne EAACI i AAAAI nie precyzują, czy możliwa jest kwalifikacja do VIT pacjenta, który ma ujemne wyniki sIgE dla pełnego składu jadu, a obecne sIgE dla jednego z komponentów; według polskich ekspertów możliwa jest kwalifikacja do VIT pacjentów z jednoznacznym wywiadem reakcji HVA i jednoznacznie dodatnim wynikiem testu CRD na alergeny jadu pszczoły lub osy, tzn.:
  - w przypadku reakcji po użądleniu przez pszczołę obecność sIgE przeciwko co najmniej jednemu z alergenów jadu pszczoły: Api m 1, Api m 3, Api m 4, Api m 10,

**TABELA 3.** Symptomatologia innych niż anafilaksja reakcji po użądleniu przez owady [8]

Typ reakcji	Symptomatologia
reakcje nietypowe, które mogą występować odrębnie lub towarzyszyć alergicznemu objawom miejscowym lub systemowym, pojawiające się w ciągu kilku godzin do kilku dni po użądleniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy krążeniowe: kardiomiopatia, zaburzenia rytmu, ostry zespół wieńcowy (z wyjątkiem zespołu Kounisa i takotsubo, które są stwierdzane w przebiegu anafilaksji i spowodowane stresem oraz hipotensją)</li> <li>• objawy neurologiczne: udar, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie nerwów obwodowych, objawy demielinizacyjne, miastenia, poliradikulopatia, napad drgawkowy, psychoza</li> <li>• inne: zespół nerczycowy, choroba Schönleina i Henocha, choroba posurowicza</li> </ul>
reakcje toksyczne występujące po licznych użądleniach	niewydolność wielonarządowa z objawami zasłabnięcia, wymiotami, biegunką, obrzękiem płuc, objawami psychotycznymi, zaburzeniami widzenia, hemolizą, rabdomiolizą, trombocytopenią, hemoglobinurią i niewydolnością nerek
reakcje występujące po użądleniu w gałkę oczną	objawy od łagodnego zapalenia spojówek, zapalenia błony naczyniowej, zapalenia rogówki, do nagłej ślepoty; uszkodzenie rogówki w efekcie użądlenia może skutkować ciężkim stanem zapalnym, ropniem soczewki, częściową atrofią tęczówki, zaćmą, uszkodzeniem nerwu wzrokowego

- w przypadku reakcji po użądleniu przez osę obecność sIgE przeciwko co najmniej jednemu z alergenów jadu osy Ves v 1 lub Ves v 5,
  - obecność uczulenia na jeden z alergenów jadu pszczoły i osy o budowie homologicznej (Api m 2/Ves v 2, Api m 5/Ves v 3, Api m 12/Ves v 6) nie może przesądzać o uczuleniu na jad pszczoły lub osy, ponieważ budzi obawę o reakcje krzyżowe na alergeny jadu o budowie homologicznej,
  - warunkiem włączenia VIT jest w tych przypadkach posiadanie wyciągu jadu o zawartości alergenu lub alergenów, na które pacjent ma uczulenie w teście CRD, w stężeniu analogicznym jak w jadzie naturalnym;
- 3) zróżnicowanie pomiędzy uczuleniem na jad pszczoły, uczuleniem na jad osy, w tym faktycznym i pozornym podwójnym uczuleniem na oba jady:
- o uczuleniu wyłącznie na jad pszczoły świadczy dodatni wynik CRD dla komponentów jadu pszczoły: Api m 1 i/lub Api m 2, i/lub Api m 3, i/lub Api m 4, i/lub Api m 5, i/lub Api m 10 i ujemny wynik CRD dla komponentów jadu osy: Ves v 1 i Ves v 5,
  - o uczuleniu wyłącznie na jad osy świadczy dodatni wynik CRD jadu osy z Ves v 1 i/lub Ves v 5 oraz nieobecność przeciwciał dla Api m 1–10,
  - o faktycznym podwójnym uczuleniu na jad zarówno pszczoły, jak i osy świadczy dodatni wynik CRD dla składowych jadu pszczoły: Api m 1 i/lub Api m 2, i/lub Api m 3, i/lub Api m 4, i/lub Api m 5, i/lub Api m 10, oraz jadu osy: Ves v 1 i/lub Ves v 5,
  - o pozornym podwójnym uczuleniu na jad zarówno pszczoły, jak i osy świadczy dodatni wynik testów z jadem pszczoły i osy oraz dodatni wynik CRD z jedną z par komponentów: Api m 2/Ves v 2, Api m 5/Ves v 3, Api m 12/Ves v 6, pomiędzy którymi występuje krzyżowa reaktywność wynikająca z homologii ich budowy, przy braku przeciwciał przeciwko co najmniej jednej z pozostałych molekuł alergenowych jadu pszczoły i/lub osy,
  - o pozornym uczuleniu na jad pszczoły lub osy, na które wskazywałby dodatni wynik testów z jadem pszczoły lub jadem osy (alergeny obu jadów zawierają reszty CCD), świadczy obecność sIgE przeciwko resztom CCD i jednocześnie ujemny wynik testu CRD z rekombinowanymi molekułami alergenowymi jadu pszczoły i/lub osy (wolne od reszt CCD); pacjenci z pozornym uczuleniem, które następuje w wyniku obecności wyłącznie przeciwciał sIgE przeciwko CCD, nie mają objawów klinicznych HVA; jak uważa się obecnie, ten typ przeciwciał nie ma żadnego znaczenia klinicznego.

W przypadku ujemnych wyników testów skórnych i serologicznych kwalifikacja do VIT może się opierać na wynikach testów komórkowych, takich jak test aktywacji

bazofilów (*basophil activation test* – BAT) z oceną ekspresji jego powierzchniowych markerów lub test CAST (*Cellular Allergen Stimulation Test*) [6]. Szerokie wykorzystanie tych ostatnich procedur ograniczone jest ich kosztem, dostępem jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach oraz koniecznością wykonania badania niemal bezpośrednio po pobraniu materiału.

#### PRÓBA PROWOKACYJNA Z ŻYWYM OWADEM

W rutynowej diagnostyce alergii na jad owadów i kwalifikacji do VIT nie ma zastosowania próba prowokacyjna z żywym owadem. Nawet w przypadku braku identyfikacji gatunku owada będącego sprawcą reakcji alergicznej za właściwsze należy uznać prowadzenie immunoterapii dwoma jadami, tj. osy i pszczoły, niż prowokację z żywym owadem nieleczzonej osoby, która przeżyła reakcję alergiczną zagrażającą życiu.

#### OCENA PODSTAWOWEGO STĘŻENIA TRYPTAZY W SUROWICY PRZED ROZPOCZĘCIEM IMMUNOTERAPII JADEM

Przed rozpoczęciem VIT zaleca się oznaczenie podstawowego stężenia tryptazy w surowicy (bsT). Badanie to należy bezwzględnie wykonać u osób z wywiadem anafilaksji po użądleniu przez owada (ok. 25% z nich ma podwyższony wynik bsT), u pacjentów z HVA i wywiadem anafilaksji spowodowanej innymi alergenami lub z HVA i wywiadem anafilaksji o nieustalonej przyczynie (tzw. idiopatycznej). Podwyższony wynik stężenia bsT (powyżej 11,4 ng/ml) nakazuje obserwację, a następnie diagnostykę w kierunku chorób z mono- lub poliklonalną proliferacją mastocytów. Podwyższone stężenie bsT, zdaniem większości autorów, wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań podczas VIT i gorszą skuteczność VIT [10–13]. Rozpoznanie choroby z kręgu mastocytozy i/lub podwyższone stężenie bsT u osób z HVA-SYS III°–IV° powinno skutkować wydłużeniem czasu trwania immunoterapii, a zdaniem części ekspertów także zwiększeniem dawki jadu w fazie podtrzymującej immunoterapii [1, 6]. Argumentem przemawiającym za taką decyzją są dowody na zwiększenie efektywności VIT po zwiększeniu dawki podtrzymującej u pacjentów z niepowodzeniem immunoterapii prowadzonej standardową dawką podtrzymującą jadu; przeciwko niej może świadczyć zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań podczas VIT. Z obserwacji klinicznych wynika, że pacjenci z mastocytozą i pacjenci z podwyższonym stężeniem bsT w surowicy leczeni dawką podtrzymującą 200 µg tolerują VIT bez powikłań. Jednak z danych europejskiej sieci ośrodków zajmujących się mastocytozą wynika, że wśród kilkuset pacjentów z mastocytozą i HVA poddanych VIT



większość jest leczona dawką podtrzymującą jadu o wartości 100 µg.

Ocena stężenia bsT jest również wskazana u pacjentów z reakcjami systemowymi o łagodniejszym przebiegu w wywiadzie, chociaż częstość występowania nieprawidłowych wyników bsT w tej grupie jest niska. Podwyższony wynik stężenia bsT u tych pacjentów przemawia za ich kwalifikacją do VIT.

Przy interpretacji wyniku stężenia bsT należy pamiętać, że prawidłowy wynik badania nie wyklucza mastocytozy. W każdym przypadku pacjenta z HVA wymagana jest szczegółowa ocena skóry i na tej podstawie rozważenie potrzeby poszerzenia diagnostyki, np. o ocenę szpiku.

Sugerowana jest także ponowna ocena stężenia bsT przy podejmowaniu decyzji o zakończeniu VIT.

## PRZECIWSKAZANIA DO IMMUNOTERAPII JADEM

Immunoterapia jadem jest bezwzględnie przeciwwskazana w zespole nabytego niedoboru odporności (AIDS). Inne przeciwwskazania bezwzględne mają charakter czasowy. Należą do nich: ciąża, niekontrolowana astma, aktywna faza choroby autoimmunologicznej i nowotworowej oraz wiek poniżej 2. roku życia (tab. 4) [14].

Przeciwwskazaniem względnym do VIT są w świetle najnowszych rekomendacji: częściowo kontrolowana astma, wielonarządowe choroby autoimmunologiczne, choroba nowotworowa o stabilnym przebiegu i w remisji, wiek poniżej 5. roku życia, zaburzenia poznawcze i psychiczne ograniczające szanse pacjentów na regularne i bezpieczne leczenie, przewlekłe zakażenia, niedobory odporności, zakażenie wirusem HIV w stadium A i B oraz leczenie immunosupresyjne [14].

Kontrowersje budzi kontynuowanie przyjmowania leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) przez pacjentów poddawanych VIT. Według ekspertów

sekcji immunoterapii alergicznej EAACI z 2015 r. stosowanie leków z tej grupy jest dozwolone podczas VIT [14]. Eksperti sekcji immunoterapii jadem owadów EAACI w wytycznych z 2017 r. podtrzymują to stanowisko z zastrzeżeniem, że pacjent powinien być poinformowany o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem ACEI podczas VIT [1]. Przeciwnie eksperci amerykańscy wyrażają opinię, że stosowanie każdego leku potencjalnie zwiększającego ryzyko wystąpienia powikłań podczas VIT (ACEI, β-adrenolityki, α-adrenolityki, inhibitory MAO, inhibitory reniny, blokery AT-1) lub utrudniającego leczenie powikłań VIT powinno być zaniechane podczas immunoterapii [6]. Nie udowodniono, aby odstawienie ACEI 24 godziny przed iniekcją jadu wpływało na bezpieczeństwo VIT. Ze względu na powyższe opinie wydaje się rozsądne, aby wszystkie wymienione leki odstawić przed VIT, jeśli ich stosowanie nie jest konieczne lub gdy leczenie może być kontynuowane za pomocą preparatów o porównywalnych właściwościach farmakologicznych i wartości w leczeniu poszczególnych schorzeń (np. ACEI w terapii niepowikłanego nadciśnienia można zastąpić innym lekiem hipotensyjnym; przeciwnie stosowanie ACEI w terapii przewlekłej niewydolności serca powinno być kontynuowane podczas VIT).

Immunoterapia jadem nie powinna być rozpoczynana w ciąży, nie powinna być też kontynuowana w fazie indukcji VIT wg protokołu konwencjonalnego i klasterowego [1, 6]. Dopuszczalne jest natomiast prowadzenie dalej tolerowanej bez powikłań fazy podtrzymującej VIT podczas ciąży. Kontynuując fazę podtrzymującą VIT w ciąży, należy rozważyć zalety i ryzyko takiego postępowania. Niewątpliwą zaletą prowadzenia dalej VIT w ciąży jest istotne zmniejszenie ryzyka anafilaksji w wyniku użądlenia, co jest szczególnie istotne u kobiet o wysokim stopniu ekspozycji na użądlenia (np. rodzina pszczelarzy). Wadą kontynuowania immunoterapii w ciąży jest ryzyko wystąpienia powikłań podczas VIT, które mogą niekorzystnie wpłynąć

**TABELA 4.** Przeciwwskazania do immunoterapii jadem owadów wg Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) [14]

Przeciwwskazania względne	Przeciwwskazania bezwzględne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• częściowo kontrolowana astma</li> <li>• choroby autoimmunologiczne w stabilnym okresie</li> <li>• nowotwory złośliwe</li> <li>• dzieci poniżej 5. roku życia</li> <li>• zakażenie HIV (stadium A i B) – CD4+ &gt; 200/µl</li> <li>• choroby psychiczne i zaburzenia poznawcze</li> <li>• przewlekłe zakażenia</li> <li>• niedobory odporności</li> <li>• stosowanie leków immunosupresyjnych</li> <li>• stosowanie leków z grupy ACEI*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niekontrolowana astma</li> <li>• aktywna faza chorób autoimmunologicznych niereagujących na leczenie</li> <li>• ciąża (faza wstępna immunoterapii jadem owadów)</li> <li>• dzieci poniżej 2. roku życia</li> <li>• AIDS</li> </ul>

\*Rozbieżność w opiniach ekspertów EAACI 2017 r. oraz ekspertów AAAAI 2017 r. – komentarz w tekście.

na przebieg ciąży i stan płodu. Należy jednak podkreślić, że w fazie podtrzymującej szczepień jadem powikłania są bardzo rzadkie. Brakuje danych o niekorzystnym wpływie VIT na przebieg ciąży, porodu i stan dziecka.

Choroby układu krążenia po optymalizacji ich leczenia oraz rak podstawnokomórkowy skóry wśród chorób nowotworowych nie są przeciwwskazaniem do rozpoczęcia VIT.

### TECHNIKA IMMUNOTERAPII JADEM – PROTOKOŁY, DAWKI, CZAS TRWANIA ORAZ KRYTERIA PRZERWANIA IMMUNOTERAPII

Przed rozpoczęciem VIT konieczna jest szczegółowa ocena stanu zdrowia pacjenta zakwalifikowanego do leczenia. Zaleca się, obok badań podmiotowego i przedmiotowego, wykonanie podstawowych badań, takich jak EKG, RTG klatki piersiowej, badania laboratoryjne parametrów stanu zapalnego (morfologia, CRP). W zależności od uzyskanych wyników wskazane jest pogłębienie diagnostyki np. o spirometrię, ocenę funkcji nerek i/lub wątroby.

Immunoterapię jadem rozpoczyna faza wstępna (indukcji VIT), podczas której następuje stopniowy wzrost dawek szczepionki, począwszy od dawki 1 µg jadu [15–18]. W przypadku pacjentów o dużej reaktywności klinicznej dawka wstępna jest ustalana indywidualnie i wynosi 0,001–0,1 µg jadu. Dawka jadu jest zwiększana do osiągnięcia standardowej dawki podtrzymującej o wartości 100 µg jadu. W chwili osiągnięcia dawki podtrzymującej pacjent wykazuje tolerancję kliniczną (skuteczność bieżąca, krótkotrwała). Skutkiem kontynuowania szczepień przez kolejne 3–5 lat jest skuteczność długoterminowa (wieloletnia).

Faza indukcji VIT może być realizowana za pomocą protokołów szybkich (*ultra-rush*, *rush*), przyspieszonych (*cluster*) lub wolnych (konwencjonalne). Różnica między nimi polega na czasie osiągnięcia dawki podtrzymującej, który wynosi odpowiednio: 3,5 godziny, 2–3 dni, 6–8 tygodni i 16–20 tygodni. Wymienione protokoły różni też częstość występowania powikłań, które są najrzadsze w protokole konwencjonalnym [6, 15, 19, 20].

Podczas fazy podtrzymującej VIT w regularnych odstępach czasu podawana jest zwykle dawka jadu o wartości 100 µg, co stanowi ekwiwalent użądlenia przez 2 pszczoły lub co najmniej 5 os. Propozycja kontynuowania VIT u dzieci za pomocą dawki 50 µg nie zyskała szerokiej akceptacji. Dawka podtrzymująca może być zwiększona do 200 µg jadu, co zapewnia wyższy stopień ochrony immunologicznej. Dawkę podtrzymującą o tej wartości należy rozważyć w przypadku nieskuteczności VIT (objawy alergiczne podczas użądlenia polnego pomimo tolerancji dawki podtrzymującej szczepionki w wartości 100 µg jadu) lub sumowania się czynników wysokiego

ryzyka jego niepowodzenia. Do grupy pacjentów z wysokim ryzykiem niepowodzenia VIT należą osoby:

- z mastocytozą lub pierwotnymi zespołami aktywacji mastocytów,
- z podwyższonym stężeniem bsT,
- z ciężkimi, nawrotowymi reakcjami anafilaktycznymi w wywiadzie,
- obciążone schorzeniami sercowo-naczyniowymi,
- o bardzo wysokim narażeniu na użądlenia, np. pszczelarze,
- z powikłaniami podczas VIT [9, 11, 21, 22].

Zwiększenie dawki podtrzymującej jadu powinno być każdorazowo rozpatrywane indywidualnie.

W Polsce dostępne są dwa rodzaje preparatów jadu owadów – roztwory wodne oraz wyciągi jadu adsorbowane na wodorotlenku glinu (tzw. szczepionki *depot*). Roztwory wodne jadu mogą być stosowane w fazie zarówno indukcji (niezależnie od rodzaju protokołu), jak i podtrzymującej VIT (co 4–6 tygodni). Szczepionki *depot* znajdują zastosowanie w fazie wstępnej protokołu konwencjonalnego i protokołu *cluster* oraz w fazie podtrzymującej leczenia (co 6–8 tygodni). Po zakończeniu fazy indukcji VIT możliwa jest zmiana szczepionki będącej wyciągiem wodnym jadu na szczepionkę typu *depot*. Eksperti EAACI sugerują stosowanie szczepionek jadu: w pierwszym roku VIT co 4 tygodnie, w drugim roku co 6 tygodni, w kolejnych latach co 8 tygodni (dotyczy tylko szczepionek *depot*). Rekomendacje producentów szczepionek ograniczają dalsze wydłużanie okresu pomiędzy iniekcjami jadu sugerowane przez niektórych ekspertów. W zakresie wysokodawkowego VIT (dawka podtrzymująca jadu powyżej 100 µg lub szczepienie jednoczesne dwoma jadami, tj. 200 µg) autorzy stanowiska EAACI dotyczącego VIT sugerują, aby stosować roztwory wodne lub aby jedna z dawek lub szczepionek była roztworem wodnym, a druga formą *depot*. Podobnie w przypadku szczepienia trwającego powyżej 5 lat wskazane jest zastosowanie roztworu wodnego jadu [1]. Ma to służyć zmniejszeniu stężenia glinu potencjalnie ulegającego gromadzeniu w organizmie w przebiegu niestandardowego dawkowania szczepionek zawierających adiuwant z glinem. Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* – EMA) wskazuje, że jeśli szczepionki z adiuwantem zawierającym glin są stosowane w rekomendowanym przedziale dawek i typowym czasie leczenia, nie zachodzi obawa o ryzyko gromadzenia się glinu.

Czas trwania VIT powinien wynosić co najmniej 3 lata, optymalnie 5 lat, ponieważ skuteczność dłuższego leczenia jest wyższa niż trwającego krócej. U pacjentów z ryzykiem niepowodzenia VIT należy rozważyć wydłużenie terapii. W związku z brakiem danych dotyczących optymalnego czasu trwania VIT u osób zagrożonych niepowodzeniem leczenia, przede wszystkim u pacjen-

tów z mastocytozą, zaleca się leczenie trwające przez całe życie [23]. Wydłużenie czasu trwania VIT powinno być każdorazowo rozpatrywane indywidualnie.

Kryteria przerwania VIT nie zostały jednoznacznie ustalone. Zakończenie leczenia po 3 latach może być rozważane, gdy nie występują czynniki ryzyka niepowodzenia VIT oraz gdy są dowody na bezobjawową tolerancję użądlenia polnego lub gdy wynik próby prowokacyjnej z żywym owadem jest ujemny. Rzetelna ocena przebiegu użądlenia polnego jest możliwa tylko w przypadku identyfikacji owada sprawcy. Zalety i ograniczenia próby prowokacji z żywym owadem zostały omówione w innym opracowaniu. W tym miejscu należy jednak podkreślić, że badanie to nie ma charakteru rutynowego i nie jest zalecane wszystkim pacjentom podczas VIT i po jej zakończeniu.

Ponieważ żadne z badań diagnostycznych (poza testem prowokacji z żywym owadem) nie przesądza o tolerancji klinicznej na jad, eksperci EAACI nie zalecają wykonywania żadnych badań diagnostycznych przed podjęciem decyzji o zakończeniu immunoterapii. Podejmując decyzję o zakończeniu VIT, nie należy się kierować redukcją wielkości odczynu w testach skórnych (SPT/IDT), zmniejszeniem stężeń sIgE, sIgG4, sIgG1, wynikiem testu BAT ani wynikiem testu ELIFAB (*enzyme-linked immunosorbent facilitated antigen binding*) [1].

## BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII JADEM

Podczas VIT mogą wystąpić powikłania zarówno miejscowe, jak i systemowe. Powikłania systemowe stwierdza się u 8–20% pacjentów poddanych VIT, pojawiają się one 3–6-krotnie częściej podczas immunoterapii jadem pszczoły niż jadem osy, częściej podczas fazy wstępnej niż podtrzymującej VIT, nieznacznie częściej w przebiegu szybkich (*ultra-rush* lub *rush*) niż wolnych protokołów indukcji. Za istotne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań systemowych uznaje się mastocytozę i podwyższone stężenie bST [18, 23, 24]. Pomimo sprzecznych wyników dotychczasowych badań leki z grupy ACEI i  $\beta$ -adrenolityki nie są uznawane obecnie za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia powikłań immunoterapii jadem, co nie zmienia faktu, że mogą one utrudniać leczenie tych powikłań.

Tolerancję VIT można poprawić, stosując leki przeciwhistaminowe. Udowodniono ich korzystne działanie w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów miejscowych i łagodnych, ograniczonych do skóry i błon śluzowych, objawów systemowych. Leki przeciwhistaminowe są zwykle podawane 1 do 2 godzin przed planowaną iniekcją preparatu jadu, w uzasadnionych przypadkach 2 razy dziennie.

W przypadku nawrotowych powikłań uniemożliwiających osiągnięcie podtrzymującej dawki jadu skuteczna może być premedykacja omalizumabem (wskazanie pozarejestrycyjne) [25].

## SKUTECZNOŚĆ DŁUGOTERMINOWA IMMUNOTERAPII JADEM

Precyzyjne dane na temat skuteczności długoterminowej VIT są bardzo skąpe. Wydaje się, że skuteczność długoterminowa jest wyższa w przypadku leczenia jadem osy w porównaniu z leczeniem jadem pszczoły. Niepowodzenie VIT odnotowano po 7–10 lat od jej zakończenia u 7–10,2% osób odczulanych jadem osy oraz u 16,2% pacjentów odczulanych jadem pszczoły [26, 27].

Immunoterapia jadem jest prawdopodobnie skuteczniejsza u dzieci niż u dorosłych. Tylko u 5% dzieci z HVA-SYS stwierdzono niepowodzenie VIT po 20 latach [28].

## ZAOPATRZENIE PACJENTA W ADRENALINĘ DO SAMODZIELNEGO PODANIA W TRAKCIE IMMUNOTERAPII JADEM I PO JEJ ZAKOŃCZENIU

Preparat adrenaliny do samodzielnej iniekcji zaleca się (wskazanie bezwzględne) następującym grupom pacjentów z HVA otrzymującym VIT [29]:

- pacjenci z systemowymi objawami alergii na jad owadów (HVA-SYS I°–IV°) oraz współistniejącą mastocytozą lub podwyższonym stężeniem bST – w trakcie immunoterapii jadem owadów i po jej zakończeniu,
- pacjenci z oddechowymi i/lub krążeniowymi objawami alergii na jad owadów (HVA III°–IV°) – w trakcie immunoterapii jadem,
- pacjenci z oddechowymi i/lub krążeniowymi objawami alergii na jad owadów (HVA III°–IV°), u których występują czynniki ryzyka niepowodzenia immunoterapii – po zakończeniu 5-letniej immunoterapii jadem.

Preparat adrenaliny w iniekcji może być przepisany (wskazanie względne) pacjentom z łagodnymi systemowymi objawami alergii na jad owadów (HVA I°–II°) z wysoką ekspozycją na użądlenia, będącym w trakcie VIT lub po jej zakończeniu, jeżeli skuteczność leczenia nie została potwierdzona bezobjawowym przebiegiem kolejnego użądlenia.

Eksperti EAACI za optymalne uważają wyposażenie każdego pacjenta spełniającego powyższe kryteria w dwa opakowania leku z adrenaliną (szczególnie istotne dla pacjentów z mastocytozą).

## PODZIĘKOWANIA

Autorka dziękuje dr hab. Ewie Cichockiej-Jarosz, dr hab. Marcie Chełmińskiej i dr. hab. Markowi Niedoszytko za krytyczną lekturę tekstu oraz wniesienie do niego cennych poprawek.



## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73: 744-64.
2. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529-35.
3. Rueff F, Vos B, Elberink JO, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 736-46.
4. Dhami S, Zaman H, Varga EM, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 342-65.
5. Hockenhull J, Elremeli M, Cherry MG, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Pharmedin® for the treatment of bee and wasp venom allergy. *Health Technol Assess* 2012; 16: III-IV, 1-110.
6. Golden DB, Demain J, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 28-54.
7. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, et al. Diagnosis and management of Hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1201-20.
8. Mingomataj EC, Bakiri AH, Ibrani AA, Sturm G. Unusual reactions to Hymenoptera stings: what should we keep in mind? *Clin Rev Allerg Immunol* 2014; 47: 91-9.
9. Köhler J, Blank S, Müller S, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honey bee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1383-9.
10. Niedoszytko M, deMonchy J, van Doormaal JJ, et al. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009; 64: 1237-45.
11. Rueff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 736-46.
12. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 474-8.
13. Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A. Hymenoptera venom immunotherapy while maintaining cardiovascular medication: safe and effective. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 411-6.
14. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897-909.
15. Alergia na owady. Nittner-Marszalska M (ed.). Wydawnictwo Mediton, Łódź 2016.
16. Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 620-4.
17. Roumana A, Pitsios C, Vartholomaios S, et al. The safety of initiating Hymenoptera immunotherapy at 1 microgram of venom extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 379-81.
18. Bousquet J, Menardo JL, Velasquez G, Michel FB. Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 1988; 61: 63-8.
19. Bousquet J, Müller UR, Dreborg S, et al. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1987; 42: 401-3.
20. Jutel M, Kowalski M, Kruszewski J, et al. Standards in allergology part IV. Specific allergen immunotherapy. *Allergol Rev* 2005; 2: 43-9.
21. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 298-305.
22. Muller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 702-9.
23. Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, et al. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009; 64: 1237-45.
24. Mosbech H, Mueller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000; 55: 1005-10.
25. Galera C, Soohun N, Zankar N, et al. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 225-9.
26. Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-12.
27. Golden DB. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 337-41.
28. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 668-74.
29. Bilò MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy* 2016; 71: 931-43.