

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA OTROVOM OPNOKRILCA

MARTA NAVRATIL^{1,2}, IRENA IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ^{1,2,3}

Alergija na ubod opnokrilca može biti po život opasna alergijska reakcija. Sistemske alergijske reakcije se javljaju s učestalošću od 7,5% u odraslih i 3,4% u djece. Budući da je opasnost od sistemske reakcije stalni rizik, neophodna je prevencija što podrazumijeva stalnu dostupnost simptomatskih lijekova - držanje autoinjektora adrenalina, antihistaminika i kortikosteroida te uvelike utječe na kvalitetu života bolesnika. Jedini oblik liječenja koje učinkovito smanjuje rizik budućih sistemskih reakcija je specifična imunoterapija otrovom opnokrilca. U radu su prikazane najnovije smjernice u dijagnostici i liječenju alergije na otrov opnokrilca te je raspravljena učinkovitost, sigurnost i isplativost specifične imunoterapije na opnokrilce.

Deskriptori: ALERGENSKI PRIPRAVCI, ALERGIJA NA UBOD OPNOKRILCA, ANAFILAKSIJA, SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA OTROVOM OPNOKRILCA

UVOD

Ubodi opnokrilaca su česti, jer prema literaturi 56,6 - 94,5% opće populacije barem je jedanput u životu zadobilo ubod pčele, ose ili stršljena (1). Alergija na otrov opnokrilca je potencijalno po život opasno stanje ako uslijedi ubod pčele, ose ili stršljena (2). Jedna četvrtina svih smrti od anafilaksije je uzrokovana alergijom na otrov opnokrilaca (3-5).

Rizik anafilaksije nakon uboda je veći u odraslih (3%) nego kod djece (manje od 1%) zbog veće izloženosti ubodima, prisutnih komorbiditeta i upotrebe lijekova (2, 6). Strah od budućih teških sistemskih reakcija uvelike narušava kvalitetu života. Osnovni pojmovi vezani uz alergiju na otrov opnokrilca prikazani su u Tablici 1.

ROD OPNOKRILACA
(HYMENOPTERA)

U red opnokrilaca (Hymenoptera) spadaju Apidae: pčele medarice (Apis mellifera) i bumbari (Bombus), i Vespidae: obične ose (Vespula vulgaris), europski stršljeni (Vespa crabro), te potporodica Polistinae (Polistes dominulus, P. gallicus). U Tablici 2 je prikazan rod opnokrilaca s porodicama i glavnim alergenima.

Križna reaktivnost unutar porodice je vrlo visoka (između otrova pčele i bumbara je 53%, ose i stršljena 95% te otrova pčela i ose 50%) što je važno zbog tumačenja nalaza in vitro obrade (npr. dvostruko pozitivan nalaz specifičnog IgE (sIgE) i nepouzdana anamneza) ali i zbog odabira alergenskog pripravka za specifičnu imunoterapiju (SIT) (bolesnici alergični na otrov stršljena primaju SIT otrovom ose) (7).

REAKCIJE NA UBOD
OPNOKRILCA

Najčešće je riječ o lokalnim reakcijama koje su uobičajene i kod subkutane primjene SIT-a i očituju se bolnošću, crvenilom i otokom na mjestu uboda te traju obično do 24 h ili najduže par dana. Velike lokalne reakcije su one kod kojih

je otok promjera ≥ 10 cm, traje dulje od 24 h, i može biti praćen sistemskim upalnim simptomima (opće loše osjećanje, treskavica, vrućica i glavobolja). Te reakcije mogu biti IgE i ne-IgE posredovane, a učestalost se kreće kod odraslih od 2,4-26,4%, djece 19% i pčelara 38%. Sistemske anafilaktičke reakcije su najčešće IgE posredovane, ali mogu biti i posljedica izravnog toksičnog oslobađanja medijatora iz mastocita kod mastocitoze. Blage sistemske reakcije su generalizirane kožne reakcije (crvenilo, urtikarija, angioedem osim angioedema jezika i grkljana). Kod umjereno teških reakcija, izraženi su blagi do umjereno teški dišni, kardiovaskularni i/ili gastrointestinalni (GI) simptomi (slabost, dispneja, mučnina). Teške sistemske reakcije se očituju gubitkom svijesti, kardijalnim i/ili respiratornim arestom (8). Prema epidemiološkim studijama učestalost samoprijavljenih teških sistemskih reakcija u Europi se kreće od 0,3 do 7,5% u odraslih i do 3,4% u djece (9, 10). Neuobičajene reakcije su toksične i ne-IgE posredovane imunološke reakcije: simptomi slični serumskoj bolesti - vrućica, artralgijske, aurtikarija/angioedem, limfadenopatija, neurološki simptomi (periferna neuropatija, poliradikulomijelitis kao kod Guillain-Barre-ovog sindroma, ekstrapiramidni sindrom, akutni diseminirani

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klinika za pedijatriju

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet u Osijeku

³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Marta Navratil, dr. med., specijalist pedijatrije

Klinika za dječje bolesti Zagreb

10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: marta.navratil@gmail.com

Tablica 1.
Osnovni pojmovi

Specifična imunoterapija (SIT)	Ponavljano davanje specifičnog alergena osobi koja je na njega alergična (IgE-posredovana senzitivizacija) kako bi se postiglo dugotrajno poboljšanje simptoma i smanjila alergijska reakcija nakon ponovnog izlaganja istom alergenu. Upotrebljavaju se još i nazivi: hiposenzibilizacija, alergenska imunoterapija ili liječenje alergenskim vakcinama.
Vodeni pripravak otrova opnokrilca	Liofilizirani otrov otopljen (uz prisutnost albumina) u otapalu fiziološke otopine.
Depot pripravak otrova opnokrilca	Pripravak otrova adsorbiran na aluminijev-hidroksid ili L-tirozin.
Pročišćeni pripravak otrova opnokrilca	Pripravak otrova kod kojeg su uklonjene iritativne nisko-molekularne komponente <1000 Dalton.
Specifična imunoterapija otrovom opnokrilca (VIT)	SIT kod koje se subkutanim injekcijama apliciraju preparati koji sadrže otrov opnokrilca kako bi se spriječile sistemske reakcije nakon uboda.

Kratice: SIT - specifična imunoterapija; VIT - engl. Venom Immunotherapy (specifična imunoterapija otrovom opnokrilca).

encefalomijelitis - ADEM), glomerulonefritis, akutni alergijski intersticijski nefritis, hemolitička anemija, trombocitopenija (7). Prema literaturi incidenција fatalnih ishoda je 0,03-0,48/milijun stanovnika godišnje, no smatra se da je taj broj podcijenjen zbog neprepoznatih uboda kod nerazjašnjenih uzroka smrti (7, 11). Naime, prema Schwartzu i sur. 23% ispitanika umrlih iznenadnom smrću na otvorenom prostoru od kraja svibnja do početka rujna je imalo pozitivan sIgE na otrov opnokrilca, a čak 40-85% s fatalnim ishodom je imalo dokumentiranu anafilaktičku reakciju u povijesti bolesti (11). Rizik anafilaksije je veći kod odraslih nego u djece zbog povećane izloženosti, komorbiditeta i češćeg korištenja lijekova što je i razlog različitih kriterija prilikom postavljanja indikacije za SIT otrovom opnokrilca (Tablica 2) (2). U odraslih osoba koje su imale sistemske reakcije nakon uboda insekta uz dokaz sIgE, rizik buduće sistemske reakcije se kreće od 35% do 60%, a u djece

do 30% (12-14). Kod djece koja su imala samo kožne simptome nakon uboda insekta, rizik buduće sistemske reakcije je svega 10% uz napomenu da će većina tih reakcija biti ograničena samo na kožu (15). Alergija na otrov pčele predstavlja veći rizik budućih sistemskih reakcija od alergije na ubod ose ili stršljena (7). Rizikni čimbenici za anafilaktičku reakciju su kratki interval između uboda, veći broj uboda, senzitivizacija na otrov drugih opnokrilaca, težina prethodnih reakcija, dob (osobito odrasli i starije osobe; 60% reakcija u djece su blage), kardiovaskularna bolest, uzimanje beta-blokatora, vrsta insekta (pčela i stršljen), bolesnici s bazično povišenom triptazom u serumu i bolesnici s mastocitozom (7, 13).

DIJAGNOSTIKA ALERGIJE NA OTROV OPNOKRILACA

U dijagnostici alergije na ubod insekta, kao i kod postavljanja indikacije za SIT, od velike važnosti su sljedeći anamnestički podaci: broj i datum kada

su uslijedili ubodi opnokrilca, vrsta i težina reakcije, razmak između uboda i početka pojave simptoma, liječenje, mjesto uboda, nalaz žalca u mjestu uboda, okolina i aktivnost u vrijeme uboda, rizikni čimbenici za tešku reakciju, druge alergije. U dijagnostici alergije na otrov insekta potrebno je učiniti: kožni ubodni test i intradermalni test otrovom insekta, odrediti sIgE i triptazu u serumu te učiniti test aktivacije bazofilnih granulocita. Za kožni ubodni test koristimo koncentracije od 0,01 do 100 µg/L alergenskog pripravka, a poznato je da mu je osjetljivost manja od intradermalnog testa. Kod intradermalnog testa uštrcavamo 0,02 ml alergenskog pripravka koncentracije 0,001-1 µg/L u kožu volarne strane podlaktice. Osjetljivost testa je ≥90% za koncentracije 1 µg/L. Rezultat kožnog testa očitavamo kao pozitivan ili negativan, a veličina urtike ne kolireira s težinom eventualne buduće sistemske reakcije nakon uboda insekta (16-18). SIgE se određuje na kompletan alergen

Tablica 2.
Porodica Hymenoptera (2)

Opnokrilci	Alergen
Porodica pčela (Apidae):	
- Pčela medarica (<i>Apis mellifera</i>)	Fosfolipaza A2 (Api m1; 12-15% suhe težine pčele), hijaluronidaza (Api m2), melitin (Api m4) Api m6, i kisela fosfataza (api m3). 50-140 µg alergena po ubodu.
- Bumbari (<i>Bombus</i> sp.)	Fosfolipaza A2 (Bom p1), proteaza (bom p4), hijaluronidaza, kisela fosfataza. 10-30 µg alergena po ubodu.
Porodica osa (Vespidae):	
- Obična osa (<i>Vespa vulgaris</i>)	Fosfolipaza A1 (Ves v1, 6-14% suhe težine ose), hijaluronidaza (Ves v2) i antigen 5 (Ves v5). 1,7-3,1 µg alergena po ubodu.
- Europski stršljen (<i>Vespa crabro</i>)	Nepoznato, količina otrova u jednoj vrećici je 260 µg (2).

otrova i na alergenske komponente (i208 i i209) i to najmanje 2-6 tjedana nakon uboda (optimalno 4-6 tjedana). Asimptomatska senzitivizacija na opnokrilce (dokazana nalazom pozitivnog sIgE) se nalazi u 27-40% odrasle populacije (17, 18). Rizik sistemske reakcije nakon uboda opnokrilca je 0,6-0,8% u djece i do 3% u odraslih što govori u prilog niske pozitivne prediktivne vrijednosti sIgE u otkrivanju klinički značajne alergije na opnokrilce u općoj populaciji (19). Određivanje sIgE nije indicirano u djece koja nisu imala alergijsku reakciju nakon uboda opnokrilca niti u slučaju poznate alergije na opnokrilce u obitelji. Nadalje, određivanje sIgE nije indicirano u slučaju lokalne reakcije nakon uboda opnokrilca i u većini slučajeva izolirane kožne sistemske reakcije (urtikarija/angioedem), jer je poznato da je rizik budućih sistemskih reakcija u ovim slučajevima 7-10% i većina će ih također biti ograničena na kožu (19). Svaka povišena koncentracija sIgE se smatra pozitivnim nalazom i stupanj pozitiviteta ne može predvidjeti težinu buduće sistemske reakcije, iako korelira s učestalošću sistemskih reakcija u studijama s provokacijskim ubodom. Kombinacija kožnog testa i sIgE otkriva 95% bolesnika koji će imati sistemsku reakciju nakon uboda insekta. Kožni ubodni test i/ili sIgE na otrov insekta može biti lažno negativan u slučaju da je obrada učinjena u prvih nekoliko tjedana (4-6 tjedana) nakon ubodnog incidenta (20, 21). Preporuča se odrediti bazičnu koncentraciju triptaze u serumu koja je povišena kod bolesnika sa sistemskom mastocitozom, ali može ukazivati i na opasnost od teške anafilaktičke reakcije i kod bolesnika koji nemaju mastocitozu. Rijetko bolesnici s anafilaksijom nakon uboda insekta mogu imati negativan kožni test i negativan nalaz sIgE (21). U tom slučaju potrebno je isključiti okultnu mastocitozu mjerenjem koncentracije bazične triptaze te ponoviti obradu (kožni test i sIgE) za 3-6 mjeseci (22, 23). Za to vrijeme savjetuje se nošenje autoinjektora adrenalina (AAI) i izbjegavanje opnokrilca. Specifični IgG ukazuje na izloženost alergenu i ne koristi se rutinski u dijagnostici niti praćenju učinkovitosti specifične imunoterapije otrovom opnokrilca (VIT) (7). Test aktivacije bazofilnih granulocita (eng. Ba-

sophil Activation Test, BAT) sastoji se u aktivaciji bazofilnih granulocita iz pune krvi ispitanika alergenom koji se veže za specifični IgE na bazofilnom granulocitu. Mjeri se ispoljavanje određenih aktivacijskih biljega na površini bazofilnog granulocita, npr. CD63, CD203c (24). BAT je pozitivan u $\frac{2}{3}$ bolesnika sa sumnjom na alergiju na otrov opnokrilca koji imaju negativan kožni ubodni test i sIgE (25). Također je koristan i u otkrivanju klinički značajnog alergena u slučaju nejasne anamneze i nalaza dvostruko pozitivnih sIgE protutijela (26). Međutim, za sada se test ipak koristi pretežno u istraživačke svrhe.

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA OTROVOM OPNOKRILCA

VIT je najučinkovitiji oblik specifične imunoterapije. To je ujedno i jedini oblik liječenja alergije na otrov opnokrilca koji učinkovito prevenira buduće sistemske reakcije nakon uboda u 77-84% bolesnika alergičnih na otrov pčele i 91-96% bolesnika alergičnih na otrov ose (27-30). VIT je indiciran kod djece i odraslih s anamnezom sistemske, po život opasne, alergijske reakcije nakon uboda opnokrilca i dokazanom senzitivizacijom na otrov kožnim ubodnim testom, sIgE ili BAT-om (Tablica 3). Liječenje VIT-om se može razmotriti i kod odraslih bolesnika s generaliziranom

kožnom reakcijom i povećanom izloženosti (profesionalni pčelari) i/ili narušenom kvalitetom života (31). Slučajan nalaz senzitivizacije na otrov opnokrilca u bolesnika koji nisu imali tešku sistemsku reakciju nije indikacija za VIT. Ovaj oblik liječenja nije indiciran niti kod bolesnika s neuobičajenim reakcijama nakon uboda. Rizik budućih sistemskih reakcija kod bolesnika s velikom lokalnom reakcijom je nizak (0,8-7%) (14, 32, 33). Čak i bolesnici s ponavljanim velikim lokalnim reakcijama nemaju indikaciju za VIT zbog niskog rizika budućih sistemskih reakcija (34, 35). No, budući da VIT smanjuje veličinu i trajanje jakih lokalnih reakcija, može se razmotriti kod bolesnika s kompliciranim velikim lokalnim reakcijama (36). Apsolutne i relativne kontraindikacije za VIT su prikazane u Tablici 4.

SIT se sastoji od dvije faze: faze povećavanja doze ("build up") i faze održavanja. U prvoj fazi se različitim protokolima - polaganim "cluster" ili konvencionalnim (tijekom nekoliko tjedana do mjeseci), brzim "rush" ili ultra brzim "ultra-rush" (kroz nekoliko dana ili sati) nastoji postići doza održavanja od 100 µg koja u većine bolesnika ima zaštitni učinak. Uputno je slijediti službene protokole proizvođača alergenskih pripravaka i svakako povećati oprez i individualizirati pristup kod bolesnika

Tablica 3.
Indikacije za specifičnu imunoterapiju otrovom opnokrilca kod djece i odraslih (7, 37)

Reakcija na ubod opnokrilca	SPT/sIgE	VIT
Djeca:		
Sistemska ali ne po život opasna reakcija: generalizirana urtikarija, angioedem, crvenilo, svrbež	Poz/Neg	Ne
Sistemska po život opasna reakcija: mogući kožni simptomi uz dišne (laringospazam i bronhospazam) i kardiovaskularne (hipotenzija i šok) simptome	Poz	Da
Odrasli:		
Sistemska	Neg	Ne
Sistemska	Poz	Da
Djeca i odrasli:		
Normalne lokalne reakcije	Poz/Neg	Ne
Velike lokalne reakcije	Poz/Neg	Ne

Kratice: SPT - engl. Skin Prick Test (kožni ubodni test); sIgE - specifični imunoglobulin E; POZ - pozitivan; NEG - negativan; VIT - engl. Venom Immunotherapy (specifična imunoterapija otrovom opnokrilca).

Tablica 4.
Apsolutne i relativne kontraindikacije za VIT

Komorbiditet	Opaska	Referenca
VIT se preporuča kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, ali osnovna bolest mora biti stabilizirana.	Bolesnici s kardiovaskularnim bolestima i alergijom na opnokrilce imaju veći rizik smrti od uboda.	38
Terapija beta blokatorima se može nastaviti ali bolesnici moraju biti upoznati s mogućim rizicima.	Bolesnici na terapiji beta blokatorima nemaju veću učestalost anafilaksije ali bolesnici s kardiovaskularnim bolestima i alergijom na otrov opnokrilca imaju veći rizik teških sistemskih reakcija nakon uboda.	39, 40
Terapija ACE inhibitorima se može nastaviti ali bolesnici moraju biti upoznati s mogućim rizicima.	Jedna studija je pokazala veći rizik od teških sistemskih reakcija kod neliječenih bolesnika na terapiji ACE inhibitorima.	39, 41
VIT se može preporučiti i bolesnicima s malignim bolestima, ako je osnovna bolest stabilna ili u remisiji.		42
VIT se može preporučiti i bolesnicima s organ specifičnim autoimunim bolestima, ako je osnovna bolest stabilizirana.		Mišljenje stručnjaka
VIT se ne preporuča bolesnicima s aktivnim, multisistemskim autoimunim bolestima.		Mišljenje stručnjaka
Terapija MSO inhibitorima nije kontraindikacija za VIT ali se preporuča oprez kod upotrebe adrenalina.	Terapija adrenalinom uzrokuje tešku hipertenziju i tahikardiju.	Mišljenje stručnjaka
VIT je indiciran kod djece mlađe od 5 godina samo u slučaju teških reakcija i kada je moguća suradnja.	Nizak rizik teških sistemskih reakcija.	43
Inicijacija VIT-a se ne preporuča tijekom trudnoće, ali se može nastaviti ako je dobra tolerancija.		44, 45
VIT se preporuča bolesnicima sa sistemskom mastocitozom jer je siguran i učinkovit.	Mastocitoza je rizik za alergiju na opnokrilce i za teške sistemske reakcije. Bolesnici uglavnom dobro toleriraju VIT, ali neželjene reakcije su češće. VIT je manje djelotvoran kod bolesnika sa teškom sistemskom reakcijom i mastocitozom i/ili povišenom triptazom. Preporuča se produljeno liječenje.	46, 47

Kratice: VIT - engl. Venom ImmunoTherapy (specifična imunoterapija otrovom opnokrilca); ACE - angiotenzin konvertirajući enzim; MSO - enzim monoaminooksidaze.

s teškim reakcijama. Prilikom promjene vrste alergenskog pripravka preporuča se slijediti standardni protokol za inicijalnu terapiju. Zaštita od budućih sistemskih reakcija se postiže kod većine bolesnika unutar tjedan dana od postizanja doze održavanja (37). U drugoj fazi, doza održavanja se ponavlja u pravilnim razmacima svakih 4-6-8 tjedna tijekom 3-5 godina (31). Preporučena doza održavanja od 100 µg odgovara suhoj tvari otrova koja se nalazi u 2 uboda pčele odnosno 5 uboda ose (48). Doza održavanja od 200 µg se preporuča u slučaju sistemске alergijske reakcije nakon uboda opnokrilca tijekom SIT-a u fazi održavanja dozom od 100 µg te kod profesionalne izloženosti (pčelari) ili kumulativno povećanog rizika za neuspjeh terapije (49, 50). Razmak između doza održavanja je 4-6 tjedana za vodene preparate i 6-8 tjedana za depot preparate. Injekcije se daju svaka 4 tjedna tijekom prve godine, svakih 6 tjedana tijekom druge godine, i

svakih 8 tjedana od treće do pete godine (37). Produljenje intervala davanja na 3 mjeseca ne smanjuje učinkovitost VIT-a u slučaju da je potrebna zbog doživotne terapije i ekonomskih razloga (51-53). S obzirom da ne postoje literaturni podaci o bolesnicima s mastocitozom i teškom inicijalnom sistemskom reakcijom, preporuča se oprez u takvih bolesnika kod produljenja intervala na 3 mjeseca (31). Produljenje intervala na 6 mjeseci ne pruža zadovoljavajuću zaštitu u bolesnika alergičnih na otrov pčele (54).

Provođenje SIT-a tijekom 5 godina pruža dugoročnu zaštitu (55, 56). U slučaju blagih i umjerenih reakcija na ubod opnokrilca, može biti dovoljna i 3-godišnja terapija, no provođenje SIT-a samo 1 ili 2 godine dovodi do relapsa u 22-27% bolesnika (57-59). Doživotna terapija se treba razmotriti u bolesnika s teškim inicijalnim sistemskim reakcijama, bolesnika sa sistemskim reakcijama

za vrijeme VIT-a i bolesnika alergičnih na otrov pčele koji imaju visok rizik budućih uboda.

Alergenski pripravci

Trenutno su dostupni slijedeći alergenski pripravci za subkutanu imunoterapiju otrovom opnokrilca: vodeni pripravci (pročišćeni i nepročišćeni) i pripravci s aluminijevim hidroksidom (tzv. depot pripravci) (60). Vodeni pripravci su prihvatljivi za ultra rush, rush, cluster i konvencionalni protokol kao i za terapiju održavanja. Purificirani pripravci adsorbirani na aluminijev hidroksid se upotrebljavaju za cluster i konvencionalni protokol te za održavanje. Moguće je i SIT započetu vodenim pripravcima prevesti u terapiju depot preparatima (61). Primjena depot preparata je povezana s manje lokalnih reakcija od vodenih preparata /pripravaka (62). Pročišćeni

vodeni preparati uzrokuju manje lokalne reakcije od nepročišćenih vodenih preparata (63). Prema preglednom članku Incorvariae i sur. u kojem je razmatrana učestalost sistemskih reakcija tijekom SIT-a otrovom pčele i ose nije nađena značajna razlika u učestalosti neželjenih sistemskih reakcija kod primjene depot pripravaka i vodenih pripravaka (učestalost sistemskih reakcija otrovom pčele je bila 25,1%, a ose 5,8%, razlika između pročišćenih i nepročišćenih vodenih pripravaka nije razmatrana) (64). Komparativna studija primjene pripravka otrova pčele pokazala je manje sistemskih reakcija tijekom build-up faze rush protokola kod primjene pročišćenih vodenih pripravaka u odnosu na nepročišćene (65).

Učinkovitost, sigurnost i isplativost VIT-a

Iako je od prve primjene SIT-a otrovom insekta prošlo više od 40 godina, ovaj oblik liječenja se još uvijek ne provodi u svim zemljama Europe. Najčešće dileme su vezane uz učinkovitost, sigurnost i isplativost SIT-a. Učinkovitost VIT-a je razmatrana u preglednom članku Boylea i suradnika koji je uključio 6 randomiziranih kontroliranih studija i 1 kvazi-randomiziranu kontroliranu studiju (66). Učestalost sistemske reakcije nakon uboda insekta kod bolesnika koji su proveli VIT prema preporukama je bila 2,7% (3/113), a kod bolesnika koji nisu proveli VIT je bila 39,8% (37/93). Nadalje, u Huntovoj randomiziranoj kontroliranoj studiji učestalost sistemskih reakcija nakon ponovne ekspozicije kod bolesnika koji su proveli SIT otrovom opnokrilca je bila 5,3% dok je kod bolesnika koji su primali placebo bila 58,3% (67). Kontrolirana studija Goldena i suradnika na 512 djece je pokazala dugoročnu učinkovitost VIT-a 3,5 g nakon završene IT: od 512 djece s alergijom na ubod insekta, 43% je zadobilo ubod u periodu od 18 godina. Učestalost sistemskih reakcija u skupini djece liječene VIT-om (srednja vrijednost trajanja VIT-a 3,5 g) je bila 3% (2/64), a u skupini neliječene djece je bila 17% (19/111, $p=0,007$). Učestalost sistemskih reakcija u skupini djece s anamnezom prijašnje umjerene do teške reakcije je bila kod liječenih 5% (2/43), a neličenih 32%, (7/22 $P=0,007$) (14).

Reisman i sur. su uspoređivali učinkovitost VIT-a na 3 skupine ispitanika: u skupini bolesnika koji su proveli VIT prema preporukama učestalost sistemskih reakcija je bila 1%, u skupini bolesnika koji su prijevremeno prekinuli VIT je učestalost bila 17%, a kod neličenih 35% (68). U već spomenutom članku Boyle i suradnici, našli su značajan, ali mali rizik sistemskih reakcija tijekom VIT-a. Naime, 9,3% bolesnika liječenih VIT-om je imalo sistemsku reakciju tijekom liječenja. Sistemske reakcije tijekom VITa otrovom pčele su češće u odnosu na VIT otrovom ose (14,2% vs 2,8%). Mosbach i sur. su zaključili da se sistemske reakcije javljaju u 20% bolesnika tijekom SIT-a (1,9% od svih injekcija tijekom build up faze i 0,5% od svih injekcija tijekom faze održavanja), ali su one obično blage (od 280 reakcija samo 1/3 reakcija je zahtijevala medicinsku intervenciju (6 bolesnika je primilo adrenalin intramuskularno ili putem inhalacije, a samo jedan bolesnik je imao hipotenziju i kolaps) (69). Stoevesnadt i sur. su istraživali učestalost sistemskih reakcija tijekom 818 build up ciklusa (5 rush ili 3 ultrarush). 673 od 818 ciklusa je prošlo bez komplikacija, objektivne alergijske reakcije su se javile u 3,4% ciklusa te je zabilježeno 0,6% srednjih do teških anafilaksija, uglavnom kod imunoterapije otrovom pčele (70). Konačno, pregledni članak u kojem je analizirana isplativost VIT-a je pokazao da je VIT isplativ samo u slučaju povećane izloženosti, odnosno kod bolesnika koji će zadobiti više od 5 uboda godišnje (pčelari) (trošak liječenja za istu kvalitetu života u skupini bolesnika liječenih VIT-om iznosio je £18.065.527, dok je u skupini bolesnika liječenih primjenom blokator histaminskih H1 receptora (H1) i autoinjektora adrenalina (AAI) po potrebi uz izbjegavanje opnokrilaca iznosio £7.627.835) (71).

Kratice:

AAI - autoinjektor adrenalina (Adrenalin Autinjector)
ACE - angiotenzin konvertirajući enzim
BAT - engl. Basophil Activation Test
EAACI - engl. European Academy for Allergy and Clinical Immunology
H1 - blokator histaminskih H1 receptora
IgE - imunoglobulin E (immunoglobulin E)
sIgE - specifični IgE (specific IgE)
MSO - enzim monoaminoooksidaza
SIT - specifična imunoterapija

SPT - engl. Skin Prick Test (kožni ubodni test)
VIT - engl. Venom Immunotherapy (specifična imunoterapija otrovom opnokrilca)

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 341-6.
2. Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 287-302.
3. Clark S, Camargo CA Jr. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 145-63.
4. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 434-42.
5. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144-50.
6. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini RA, Ingargiola A, Lombardi E, Vierucci A. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 834-8.
7. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005; 60 (11): 1339-49.
8. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res.* 1966; 3 (4): 331-3.
9. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8: 330-7.

10. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21: 1166-70.
11. Schwartz HJ, Squillace DL, Sher TH, Teigland JD, Yunginger JW. Studies in stinging insect hypersensitivity: postmortem demonstration of antivenom IgE antibody in possible sting-related sudden death. *Am J Clin Pathol*. 1986; 85 (5): 607-10.
12. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90 (3 Pt 1): 335-9.
13. van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94 (2 Pt 1): 151-9.
14. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med*. 2004; 351 (7): 668-74.
15. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF i sur. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med*. 1990; 323 (23): 1601-3.
16. Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG i sur. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 670.
17. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A i sur. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262: 240.
18. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B i sur. Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 261.
19. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA i sur. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 852.
20. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS i sur. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 897.
21. Reisman RE. Insect sting allergy: the dilemma of the negative skin test reactor. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 781.
22. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216.
23. Müller UR. Elevated baseline serum tryptase, mastocytosis and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 620.
24. McGowan EC, Saini S. Update on the Performance and Application of Basophil Activation test. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 101-9.
25. Žitnik SE, Vesel T, Avčien T, Šilar M, Košnik M, Korošec P. Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23 (2): 166-72.
26. Balzer L, Pennino D, Blank S i sur. Basophil activation test using recombinant allergens: highly specific diagnostic method complementing routine tests in wasp venom allergy. *PLoS One* 2014; 9 (10): 108619.
27. 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.
28. Rueff F, Vos B, Elberink JO i sur. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44: 736-46.
29. Tankersley MS, Walker RL, Butler WK, Hagan LL, Napoli DC, Freeman TM. Safety and efficacy of an imported fire ant rash immunotherapy protocol with and without prophylactic treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 556-62.
30. Collaboration A. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12: 18-23.
31. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G i sur. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018; 73 (4): 744-64.
32. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A i sur. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr*. 1984; 104: 664-8.
33. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 74: 494-8.
34. Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy*. 2015; 13: 21.
35. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C i sur. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1635-43.
36. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 1371-5.
37. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005; 60 (12): 1459-70.
38. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB i sur. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897-909.
39. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB i sur. 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*. 2010; 126: 105-11.
40. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB i sur. 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: 1047-54.
41. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44: 747-55.
42. Wohrl S, Kinaciyan T, Jalili A, Stingl G, Moritz KB. Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 156: 313-9.
43. Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 950-5.
44. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 85: 709-12.
45. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1978; 61: 268-72.
46. Bonadonna P, Zanotti R, Caruso B i sur. Allergen specific immunotherapy is safe and effective in patients with systemic mastocytosis and Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 256-7.
47. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R i sur. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1: 474-8.
48. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy*. 1984; 52: 276-8.
49. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 1027-32.

50. Bousquet J, Menardo JL, Velasquez G, Michel FB. Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy*. 1988; 61: 63-8.
51. Simioni L, Vianello A, Bonadonna P i sur. Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 110: 51-4.
52. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 902-6.
53. Cavallucci E, Ramondo S, Renzetti A i sur. Maintenance venom immunotherapy administered at a 3-month interval preserves safety and efficacy and improves adherence. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010; 20: 63-8.
54. Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99: 352-7.
55. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97: 579-87.
56. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 298-305.
57. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 92: 831-6.
58. Randolph CC, Reisman RE. Evaluation of decline in serum venom-specific IgE as a criterion for stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 823-7.
59. Golden DB, Johnson K, Addison BI, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 435-42.
60. Bilo MB, Antonicelli L, Bonifazi F. Purified vs. nonpurified venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10: 330-6.
61. Alessandrini AE, Berra D, Rizzini FL i sur. Flexible approaches in the design of subcutaneous immunotherapy protocols for Hymenoptera venom allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97: 92-7.
62. Rueff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy*. 2004; 59: 589-95.
63. Bilo MB, Severino M, Cilia M i sur. The VISCYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103: 57-61.
64. Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, et al. Safety of hymenoptera venom immunotherapy: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12: 2527-32.
65. Bilo MB, Cinti B, Brianzoni MF, Braschi MC, Bonifazi M, Antonicelli L. Honeybee venom immunotherapy: a comparative study using purified and nonpurified aqueous extracts in patients with normal Basal serum tryptase concentrations. *J Allergy (Cairo)*. 2012; 2012: 869243.
66. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J i sur. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD008838. doi: 10.1002/14651858.CD008838.pub2.
67. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med*. 1978; 299 (4): 157-61.
68. Reisman RE, Dvorin DJ, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 75 (6): 735-40.
69. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAA-CI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*. 2000; 55 (11): 1005-10.
70. 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 (3): 244-56.
71. Hockenhull J, Elremeli M, Cherry MG i sur. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Pharmed® for the treatment of bee and wasp venom allergy. *Health Technol Assess*. 2012; 16 (12): 1-110.

Summary

VENOM IMMUNOTHERAPY

Marta Navratil, Irena Ivković-Jureković

Venom allergy may be life-threatening allergic reaction. Systemic allergic reactions occur with a frequency of 7.5% in adults and 3.4% in children. Since the risk of systemic reactions is a constant risk, it is necessary to prevent the continuing availability of symptomatic medications - adrenaline, antihistamines and corticosteroid injectors, which greatly affects the quality of life of a patient. The only form of treatment that effectively reduces the risk of future systemic responses is venom immunotherapy. This paper presents the latest guidelines in the diagnosis and treatment of venom allergy and discusses the efficacy, safety and efficacy of venom immunotherapy.

Descriptors: ALLERGEN EXTRACT, ANAPHYLAXIS, VENOM ALLERGY, VENOM IMMUNOTHERAPY

Primljeno/Received: 2. 2. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 8. 3. 2019.