

# Skuteczność immunoterapii w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych

## The effectiveness of immunotherapy in Hymenoptera venom allergy

KAROL KEMPIŃSKI, MAREK NIEDOSZYTKO

Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

### Streszczenie

Skuteczność immunoterapii jest dobrze udokumentowana. U większości chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych można, w bezpieczny sposób, osiągnąć stan tolerancji poprzez immunoterapię z jadem owadów. U części chorych ciągle jednak nie udaje się uzyskać ochrony przed zagrażającą życiu anafilaksją po użądleniu.

Celem tej pracy jest przedstawienie czynników wpływających na skuteczność immunoterapii.

Dane kliniczne, takie jak: (1) ciężkość reakcji po użądleniu, (2) występowanie działań niepożądanych podczas immunoterapii, (3) występowanie chorób towarzyszących (m.in. mastocytoza, choroby układu krążenia) oraz (4) stężenie tryptazy w surowicy pozwalają w przybliżeniu na zaplanowanie rodzaju i długości leczenia w celu osiągnięcia długotrwałej ochrony chorego. Nadal jednak brakuje metod laboratoryjnych określających czynniki ryzyka ponownych reakcji anafilaktycznych, pozwalających modyfikować dawkę czy długość czasu leczenia. Szczególnie nadzieje wiąże się z niedawno przeprowadzonym badaniem molekularnych czynników predykcyjnych skuteczności terapii.

**Słowa kluczowe:** *alergia na jad owadów błonkoskrzydłych, immunoterapia z jadem owadów, skuteczność immunoterapii, czynniki predykcyjne*

### Summary

The effectiveness of immunotherapy is well documented. There is no doubt that the tolerance of an insect sting may be achieved in the majority of patients by insect venom immunotherapy (VIT). However, there are still patients treated with VIT, who will not get protection against life threatening anaphylaxis.

The aim of this review was to summarize the information about factors influencing the final result of VIT.

The data concerning: (1) the severity of anaphylaxis, (2) side effects of VIT, (3) concomitant diseases (i.e. mastocytosis, cardiovascular diseases) and other specific predicting factors, such as (4) basal serum tryptase level, are used to modify the dose and duration of VIT and predict the outcome of treatment.

So far a limited number of studies examining the risk factors of recurrent anaphylaxis has been conducted. There is a lack of *in vitro* methods assessing the need of venom doses and duration of VIT in particular patients. The recently done studies on molecular methods to predict the efficacy of VIT promise well.

**Keywords:** *Hymenoptera venom allergy, venom immunotherapy, efficacy of immunotherapy, predicting factors*

© Alergia Astma Immunologia 2011, 16 (3): 123-131

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 16.04.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Karol Kempniński

Klinika Alergologii

ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk

tel.: +48 505 810 256; fax: +48 (58) 349 16 25

e-mail: kemp@gumed.edu.pl

### Wykaz skrótów

**BAT** (ang. *basophil activation test*) – test aktywacji bazo-filów

**CRIT** (ang. *component resolved immunotherapy*) – terapia alergenami rekombinowanymi

**MCAS** (ang. *mast cell activation syndrome*) – zespół aktywacji mastocytów

**MMAS** (ang. *monoclonal mast cell activation syndrome*) – zespół monoklonalnej aktywacji mastocytów

**VIT** (ang. *venom immunotherapy*) – immunoterapia z jadem owadów

## Wstęp

W zależności od klimatu danego kraju 56,6-94,5% mieszkańców deklaruje, że była użądlniona przez owady błonkoskrzydłe przynajmniej raz w życiu [1]. W Europie problem anafilaksji dotyczy od 0,3% do 7,5% żądlnych, przy śmiertelności rzędu 0,03 do 0,48 na 106 mieszkańców na rok, jednak liczba ta wydaje się niedoszacowana [2]. W Polsce, w badaniu ECAP, 2-3% respondentów deklaroowało nadwrażliwość na jad owadów [3]. W badaniach Nittner-Marszalskiej aż 8,9% mieszkańców Dolnego Śląska deklaroowało przebycie systemowej reakcji anafilaktycznej po użądleniu [4]. Uważa się, że u takich osób ryzyko systemowej reakcji przy kolejnym użądleniu wynosi 25-75% [5,6,15]. Ryzyko to spada w kolejnych latach, jeśli chory nie jest żądlny, by po kilkunastu latach nie przekraczać 20% (ryc. 1). Większość uogólnionych reakcji występuje po użądleniach przez owady reprezentujące rząd błonkoskrzydłych z rodzaju pszczołowatych (*Apidae*): pszczoła miodna, trzmiel i osowatych (*Vespidae*): osa, szerszeń oraz podrodzina klecanki (*Polistinae*) [15].

Alergia na jad owadów jest rozpoznawana u chorych, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa po użądleniu przez owada i wykazany został mechanizm IgE-zależny nadwrażliwości na alergeny jadu [5]. Reakcje obejmujące skórę, układ pokarmowy, oddechowy i krwionośny w większości przypadków są IgE-zależne. Do innych, rzadziej występujących, mechanizmów nadwrażliwości należą: udział przeciwciał IgG, aktywacja dopełniacza, niedobór angiotensynogenu czy cytotoxyczność [2,67].

## Mechanizm i zasady immunoterapii

Skuteczność immunoterapii jest dobrze udokumentowana. Nie ulega obecnie wątpliwości, że u większości chorych można osiągnąć stan tolerancji poprzez immunoterapię z jadem owadów (VIT) [18]. Mechanizm tego procesu nie jest jednak wystarczająco poznany. Uważa się, że główną rolę w uzyskaniu anergii bierze udział stymulowanie przez VIT populacji limfocytów T regulatorowych,

czego wyrazem jest wzrost stężenia w surowicy IL-10, jako głównej interleukiny regulatorowej dla procesów zapalnych. Dodatkowo wskazuje się na zmianę proporcji w aktywności obwodowych limfocytów Th2 i Th1 oraz zmniejszenia stężenia sIgE w odniesieniu do IgG4 [10,11]. Badania opisujące stan immunologiczny chorych po 3-5 latach VIT wskazują na bezpośredni związek skuteczności leczenia ze zmniejszeniem stężenia tryptazy [13] i sIgE [14] prawdopodobnie na skutek złożonych zmian w aktywności limfocytów regulatorowych i wytwarzanych przez nie cytokin zapalnych [16,17].

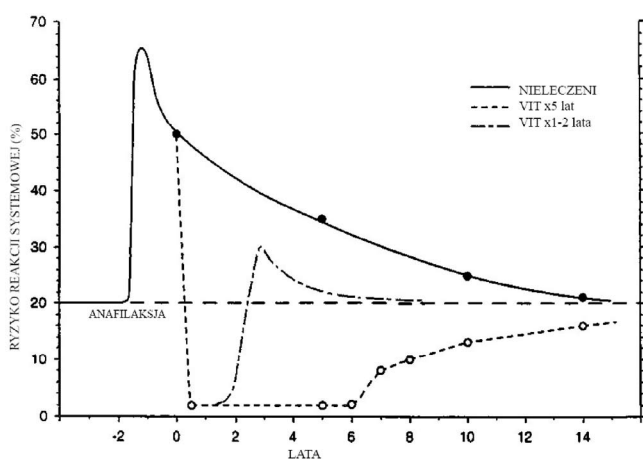
Wybór chorych poddawanych VIT polega głównie na ocenie danych z wywiadu, takich jak historia reakcji po użądleniach i obecności czynników ryzyka ponownej reakcji systemowej. Wskazaniem do immunoterapii jest, zarówno u dzieci jak i dorosłych, przebycie ciężkiej, systemowej reakcji obejmującej objawy ze strony układu krążenia i układu oddechowego – 3 lub 4 stopień według klasyfikacji Muellera – oraz udokumentowane za pomocą testów skórnych i/lub stężenia sIgE, IgE-zależny mechanizm nadwrażliwości na jad odpowiedniego owada [5]. Uczulenie bez przebytej reakcji, co dotyczy od 9,3% do 28,7% populacji [2], nie jest wskazaniem do VIT. Ujemne testy skórne (u około 20-35% chorych z alergią) nie są z kolei czynnikiem dyskwalifikującym, jeśli uda się wykazać IgE-zależny mechanizm nadwrażliwości innymi badaniami immunologicznymi, takimi jak sIgE czy test aktywacji bazofilów. Przebieg leczenia u tych chorych jest taki sam jak u osób z dodatnimi wynikami testów skórnych [9,15]. Dopuszcza się rozpoczęcie VIT w przypadku reakcji niezagrożających życiu (II stopień reakcji według Muellera) przy współistniejących czynnikach zwiększających ich ryzyko, a także w przypadku znacznego upośledzenia jakości życia spowodowanego na przykład silnym lękiem przed użądleniem [5].

Coraz częściej stosowaną metodą diagnostyczną w alergii na jad owadów jest test aktywacji bazofilów (BAT). Wykazano, że jest to metoda pozwalająca na uzyskanie znacząco wyższej czułości niż w przypadku sIgE [35,51,52,56]. BAT uważany jest również za badanie użyteczne w trudnych przypadkach diagnostycznych, w których dane z wywiadu, wyniki testów skórnych czy stężenie sIgE nie pozwalają na ostateczne określenie, jaki owad był przyczyną anafilaksji [35,51,52,53].

## Skuteczność immunoterapii

Od 1974 roku VIT jest ciągle udoskonalaną i obecnie najskuteczniejszą metodą leczenia alergii na jad owadów zarówno w odniesieniu do zapobiegania reakcjom systemowym, jak i poprawy jakości życia [5,61]. Obecnie funkcjonuje kilka zalecanych schematów immunoterapii [5]. Z reguły standardową dawkę podtrzymującą – 100  $\mu$ g jadu – podaje się co 4 tygodnie przez 3-5 lat, dzięki czemu ryzyko ponownej reakcji systemowej może spaść z przedziału 30-70% do 2-15%, co daje ryzyko zbliżone do ogółu populacji dorosłych [6,15]. Niemniej jednak ciągle u części chorych terapia jest nieskuteczna.

Wskazaniem do zwiększenia dawki podtrzymującej do 200  $\mu$ g są kolejne reakcje systemowe w trakcie fazy



Ryc. 1. Historia naturalna alergii na jad owadów błonkoskrzydłych z uwzględnieniem ryzyka ponownej reakcji systemowej po użądleniu u chorych nieleczonych, poddawanych VIT przez 1-2 lata i przez średnio 6 lat (na podstawie i za zgodą Golden DBK i wsp. [9])

podtrzymującej immunoterapii zarówno po kolejnych iniekcjach leku, jak i po użądleniach oraz wysokie środowiskowe ryzyko użądleń (np. w przypadku pszczelarzy). Wykazano, iż prawdopodobnie poprzez zwiększenie dawki podtrzymującej u niemal wszystkich chorych leczenie może być skuteczne [5,25].

### Czynniki wpływające na skuteczność terapii

Szereg długotrwałych obserwacji, dotyczących okresu po zakończeniu VIT wskazuje, że nawet 15% chorych po terapii ponownie reaguje systemowo na użądlenia. Porównanie grup skutecznie i nieskutecznie leczonych pozwoliło wyodrębnić czynniki wpływające na ostateczny efekt terapii.

### Długość terapii i nasilenie pierwotnej reakcji po użądleniu

Po wdrożeniu VIT do codziennej praktyki lekarskiej zakładano, że terapia musi trwać do końca życia chorego lub przynajmniej do czasu uzyskania negatywizacji testów skórnych. Zalecenie mówiące o końcu leczenia w momencie negatywizacji testów skórnych obowiązuje nadal w USA. Okazało się jednak, że u większości chorych potrzeba ponad 10 lat terapii, aby osiągnąć brak reaktywności skóry, a pomimo to u części z nich (od kilku do 10%) mogą wystąpić kolejne reakcje po użądleniach [6]. Pierwsze serie badań z lat 1985-1997, weryfikujące skuteczność VIT za pomocą prób prowokacyjnych, obejmowały analizę chorych odczulanych przez co najmniej 3 lata i poddanych obserwacji od 1 roku do 3 lat od zakończenia immunoterapii. Wykazano utrzymywanie się ochronnego wpływu VIT u 83-100% chorych, z korzystniejszym efektem u odczulanych jadem osy w porównaniu z odczulonymi jadem pszczoły oraz u dzieci w porównaniu z dorosłymi [5].

Jednym z pierwszych badań obejmujących chorych obserwowanych aż 5 lat po zakończeniu VIT była analiza Reimana, dotycząca 113 chorych żądlnych po zakończeniu VIT w naturalnym środowisku [19]. Zanalizowano m.in. zależności pomiędzy skutecznością a nasileniem reakcji pierwotnej, czasem trwania terapii, czasem od zakończenia VIT. Wykazano zależność pomiędzy nasileniem pierwotnej reakcji a końcowym wynikiem leczenia. Chorzy z ciężką anafilaksją po użądleniu w wywiadzie trzykrotnie częściej ponownie reagowali po zakończeniu VIT, u tych chorych konieczne było leczenie co najmniej pięcioletnie, pozostali osiągnęli dobre wyniki po 2-3 latach VIT.

W latach 1996-2000 Golden i wsp. opublikowali serię analiz dotyczących grupy 74 chorych odczulanych w większości jadem osy przez co najmniej 5 lat [6,7,9]. Badacze wykazali, że przez 5 lat od zakończenia terapii u 90% nie występowały reakcje systemowe po użądleniach, a u pozostałych chorych były to reakcje łagodne. Po wydłużeniu obserwacji do 7 lat od zakończenia VIT odnotowano jednak kolejne, również ciężkie reakcje systemowe, zwłaszcza u chorych żądlnych w warunkach naturalnych. Ryzyko ciężkiej reakcji systemowej rosło z każdą reakcją po zakończeniu terapii. Jednak u ogółu chorych utrzymywało się w przedziale 10-15% nawet do 13 lat (ryc. 1).

Lerch i Mueller przedstawili z kolei analizę 358 przypadków, w której VIT stosowano nawet przez 10 lat [8]. 200 chorych poddano ponownie użądleniom. U 15,6% chorych odczulanych jadem pszczoły i 7,5% leczonych jadem osy wystąpiły ponowne reakcje anafilaktyczne, wykazano tym samym różnice w skuteczności obu terapii, choć nie były one istotne ( $p=0,081$ ). Większość reakcji wystąpiła w pierwszym roku po zakończeniu VIT i miała łagodny charakter. U większości chorych kolejne użądlenia przynosiły nasilenie ciężkości anafilaksji. Wreszcie u chorych leczonych jadem pszczoły wykazano związek czasu terapii ze skutecznością. Chorzy leczeni 3 lata reagowali wyraźnie częściej niż leczeni przez 5 lat ( $p=0,007$ ). Różnice te były nieznamienne u chorych, jeśli reakcje oceniano w pierwszym roku po zakończeniu leczenia. Także tym razem nie stwierdzono istotnych różnic w zależności od stopnia nasilenia reakcji przed VIT.

Ze względu na koszty i możliwość pogorszenia współpracy z chorym, w miarę czasu trwania VIT, prowadzone są badania nad skróceniem terapii poniżej 5 lat. Dotychczasowe oceny skuteczności po 1-2 latach wskazują na jej brak. Niektóre badania nad chorymi leczonymi przynajmniej 3 lata dopuszczają możliwość zakończenia leczenia po tym okresie [5,19,20,58,59]. Dotychczas brakuje jednak prospektywnych kontrolowanych badań oceniających skuteczność trzyletniej terapii jako punktu końcowego.

### Dobór szczepionki i rodzaju terapii

Do pierwszych obserwacji dotyczących skuteczności immunoterapii należały randomizowane badania Hunta z lat 70-tych ubiegłego wieku. Pojedynczo zaślepiona, prospektywna próba objęła 60 chorych poddanych immunoterapii wyciągiem z całych ciał błonkoskrzydłych, preparatami samego jadu i placebo. Po 6 tygodniach poddano chorych ponownym użądleniom, reakcje systemowe wystąpiły odpowiednio u 5,3% chorych odczulanych jadem, 63,6% wyciągiem z owada i 58,3% placebo. W kolejnym badaniu Muellera chorzy poddani VIT, w porównaniu z terapią wyciągiem z owada, reagowali równie często, jakkolwiek reakcje miały zdecydowanie mniejsze nasilenie [5].

Od roku 1980 do dziś opublikowano szereg obserwacji dotyczących skuteczności VIT, wykazując powtarzającą się różnicę pomiędzy odczulanymi jadem osy i pszczoły. Immunoterapia jadem pszczoły jest znacznie częściej związana z reakcjami po kolejnych iniekcjach w trakcie terapii, po użądleniach w trakcie i po VIT oraz znacząco mniejszą ochroną przed nasiloną anafilaksją (75%-85% odczulanych jadem pszczoły i 85%-95% jadem osy) [8,12,15,34]. Przyczyny tego stanu rzeczy doszukiwano się w tym, że pszczoła wstrzykuje większą i bardziej stałą objętość jadu w porównaniu z osą. W związku z tym bierze się pod uwagę przedłużenie terapii u chorych z alergią na jad pszczoły [12]. Inną przyczyną może być sposób pozyskiwania jadu do szczepionek. Jad pszczeli pozyskuje się od żywych owadów poprzez elektrostymulację, natomiast jad osy – z wyciętych woreczków jadowych, w związku z tym zawartość proteaz w preparacie może powodować zmniejszenie immunogenności jadu [42].

Immunoterapię podjęzykową (SLIT) stosuje się coraz częściej głównie ze względu na łatwość podawania leku. Istnieje szereg danych opisujących efektywność i bezpieczeństwo SLIT w alergii na alergeny wziewne, jednak dotychczasowe analizy nie pozwalają ostatecznie rozstrzygnąć jej miejsca w codziennej praktyce alergologicznej [21]. W leczeniu alergii na jad błonkoskrzydłych z zastosowaniem SLIT opublikowano jedynie kilka badań [22,23], które jednak ze względów metodologicznych stały się przedmiotem znaczących kontrowersji. Na podstawie dotychczasowych doniesień nie zaleca się SLIT w leczeniu alergii na jad owadów [24].

Wszystkie dotychczasowe doświadczenia dotyczące immunoterapii zdają się potwierdzać tezę o bezpośrednim związku bezpieczeństwa i skuteczności leczenia z jakością preparatu służącego immunizacji. Idealnym środkiem byłby preparat o wysokiej immunogenności, indukujący tym samym szybko i trwale niewrażliwość na alergen, zarazem niepowodujący działań niepożądanych, a jednocześnie wygodny w użyciu. Nadzieję ostatnich kilku lat są tzw. szczepionki peptydowe zbudowane na bazie fragmentów epitopów białkowych, warunkujących immunogenność danego alergenu i nieimmunogennego nośnika białkowego. Badania nad tego typu preparatami są obecnie w fazie pierwszych prób klinicznych i wydają się spełniać pokładane w nich nadzieje [5,65]. Prowadzone są również badania nad CRIT i leczeniu opartym na alergenach rekombinowanych [5].

### Przebieg i bezpieczeństwo terapii

W kilku badaniach wykazano, że wystąpienie reakcji systemowych jako powikłań VIT, wiąże się ze znacząco większym ryzykiem nawrotu po jej zakończeniu [12].

Pośrednio wpływ na ten czynnik ryzyka może mieć dobór terapii wstępnej. W wielu badaniach obserwowano zmniejszenie liczby epizodów anafilaksji jako powikłań VIT wraz ze zmniejszeniem liczby wstrzyknień w dochodzeniu do dawki podtrzymującej [26-28]. Z drugiej strony ryzyko rosło wraz ze zwiększeniem szybkości wzrastania dawek [41,42]. Większą liczbę reakcji systemowych stwierdzano również w trakcie VIT z jadem pszczoły w porównaniu z jadem osy [28,29,41,42]. Goldberg i wsp. udowodnili, że stan tolerancji w alergii na jad pszczoły osiąga się bezpośrednio po uzyskaniu dawki podtrzymującej u około 95% chorych, co jest wynikiem porównywalnym z wynikami osiąganymi u chorych z alergią na jad osy, przy czym u części wymaga to zwiększenia dawki podtrzymującej do 200-250 µg jadu [30]. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje opisane przez Rueff i wsp [25]. Z kolei Cavallucci i wsp. zaobserwowali brak wpływu wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami nawet do 3 miesięcy już w czwartym roku immunoterapii [31]. Wyniki powyższych badań wskazują, że efektywność terapii jadem pszczoły może ulec poprawie poprzez zwiększenie dawki podtrzymującej. Dawka leku wydaje się być podstawowym czynnikiem wpływającym na ogólną skuteczność wszystkich rodzajów VIT, jednak wymaga to niewątpliwie dalszych obserwacji.

### Wyjściowe stężenie tryptazy w surowicy i choroby związane z aktywacją mastocytów

Stężenie tryptazy w surowicy, jako zmiennej określającej pośrednio liczbę i stan aktywacji mastocytów w organizmie człowieka, jest czynnikiem wpływającym bezpośrednio na nasilenie reakcji anafilaktycznej i coraz częściej używa się go do charakteryzowania chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych [32-35]. Jednak

Tabela. Zestawienie wybranych badań przedstawiających długotrwałe obserwacje dotyczące skuteczności VIT w zależności od długości immunoterapii

UN – użądlenia w środowisku naturalnym

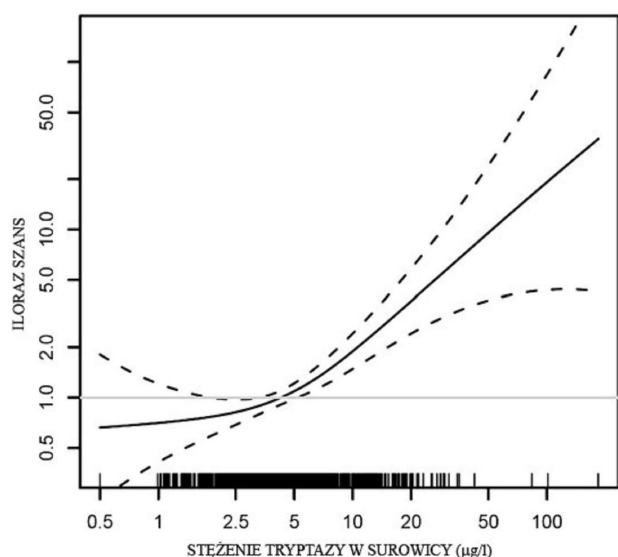
PŻO – prowokacja żywym owadem

Autor	Rok	Grupa badana	Owad	Miesiące trwania VIT	Lata obserwacji	Rodzaj ponownego użądlenia	Procent ponownych reakcji systemowych
Reisman [19]	1993	113	osa i pszczoła	<12->60	1->5	UN	9
Golden [6]	1996	74	osa i pszczoła	60-108	5	PŻO	9,5
van Halteren [20]	1997	75	osa	7-120	3	UN/PŻO	8
Golden [7]	1998	26	osa i pszczoła	60-134	3-7	UN	19
Lerch [8]	1998	120	osa	34-121	3-7	UN/PŻO	7,5
		80	pszczoła	34-124	3-7	UN/PŻO	15,8
Golden [9]	2000	81	osa i pszczoła	6-204	1-13	UN/PŻO	9,8

dopiero niedawno opublikowane badanie pochodzące z 14 ośrodków wchodzących w skład Grupy Zainteresowań nad Nadwrażliwością na Jad Owadów działającej przy EAACI [36] obejmujące 962 chorych, wydaje się ostatecznym dowodem na istotność stężenia tryptazy w surowicy w diagnostyce alergii na jad błonkoskrzydłych. Opiszano nieliniową zależność pokazującą gwałtowny wzrost ryzyka systemowej reakcji anafilaktycznej po użądleniu już przy stężeniu tryptazy  $5 \mu\text{g/l}$  (ryc. 2). Jako niezależne czynniki ryzyka określono również płęć męską, występowanie wcześniejszych reakcji o mniejszym nasileniu, alergię na jad osy, starszy wiek oraz stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (iACE). Nie wykazano natomiast związku nasilenia anafilaksji z przyjmowaniem leków z grupy B-blokerów.

W kolejnym badaniu tej grupy, obejmującym 680 chorych z wielu ośrodków, wykazano, że już stężenie tryptazy  $4,21 \mu\text{g/l}$  w surowicy krwi wiązało się z gwałtownym, liniowym wzrostem ryzyka anafilaksji podczas VIT [41].

Mastocytoza jest chorobą spowodowaną monoklonalnym rozrostem patologicznych mastocytów w wielu narządach. Jednym z czynników rozpoznawczych tej choroby jest stężenie tryptazy w surowicy przekraczające  $20 \mu\text{g/l}$  [38]. U około 30% chorych współwystępuje alergia na jad owadów, a reakcje po użądleniach są znacząco bardziej nasilone niż w ogólnej populacji [39]. U tych chorych VIT jest leczeniem z wyboru [12,40,44,45], pomimo tego, że jest obarczone większym ryzykiem powikłań (zwłaszcza u chorych z alergią na jad osy) [34,40,41] oraz wydaje się nieść ze sobą mniejszą efektywność (72%) w porównaniu z ogółem chorych poddawanych VIT [40]. Rueff i wsp., w przytaczanym już badaniu, u 9 z 32 badanych chorych wykryli stężenie tryptazy powyżej  $13,5 \mu\text{g/l}$ . U 7, odczulanych dawką  $100 \mu\text{g}$  jadu, wystąpiły reakcje systemowe po kolejnym użądleniu [25]. Po zwiększeniu dawki do co najmniej  $200 \mu\text{g}$  u tych chorych uzyskiwano bezpiecznie



Ryc. 2. Wygładzona funkcja z 95% pasem ufności (linia przerywana) obrazująca zależność stężenia tryptazy w surowicy krwi i ryzyka wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej po użądleniu (na podstawie i za zgodą Rueff F i wsp. [36])

energiją już w trakcie fazy podtrzymującej immunoterapii [25,40]. Dotychczas brak znaczących prospektywnych obserwacji dotyczących długotrwałego działania ochronnego VIT po jej zakończeniu u chorych na mastocytozę. Dane retrospektywne wskazują na duże ryzyko zgonu spowodowanego użądleniem po przerwaniu immunoterapii, w związku z tym sugeruje się kontynuowanie terapii do końca życia chorego [44,45]. Ostatnie badania przeprowadzone we Włoszech potwierdzają, że już stężenie tryptazy rzędu  $11,4 \mu\text{g/l}$  u chorych z alergią na jady owadów jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki w kierunku mastocytozy układowej. Przy tym stężeniu tryptazy u około połowy chorych można spodziewać się rozpoznania mastocytozy. U ogółu chorych z alergią na jad owadów występowanie mastocytozy mieści się w granicach 1%-7,9% [46].

Od kilku lat sugeruje się wyodrębnienie jednostek klinicznych związanych z aktywacją mastocytów i niespełniających wszystkich kryteriów rozpoznania mastocytozy. Taką chorobą jest zespół monoklonalnej aktywacji mastocytów (MMAS), w którym nawracające reakcje anafilaktyczne łączą się z objawami aktywacji mastocytów (np. podwyższone stężenie tryptazy w surowicy), co jest wyrazem obecności monoklonalnego rozrostu patologicznych mastocytów (obecność mutacji genu KIT, obecność patologicznych mastocytów CD25 w szpiku). Inną jednostką jest zespół aktywacji mastocytów (MCAS), gdzie objawy kliniczne i wzrost stężenia tryptazy mają charakter idiopatyczny, wobec braku dowodów na patologiczny wzrost komórek tucznych [45,47,49]. U tych chorych należy rozważyć prowadzenie VIT jak u chorych z rozpoznaną mastocytozą.

### Wiek, płęć i choroby współistniejące

Jeżeli uwzględnimy wiek chorych, okazuje się, że anafilaksja po użądleniu dotyczy około 1% dzieci i około 3% ogółu populacji dorosłych, a ogólne ryzyko anafilaksji i nasilenie reakcji rośnie z wiekiem chorego [15,62]. U dzieci, znacznie częściej niż u dorosłych, reakcje ograniczone są tylko do objawów skórnych (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy). U dorosłych natomiast częściej występuje obturacja dróg oddechowych i spadek ciśnienia tętniczego [15].

Badanie opisane przez Goldenę w 2004 roku pokazuje, że większość dzieci „wyrasta” z alergii na jad owadów bez stosowania immunoterapii. Jednak u 32% po 20 latach od pierwotnej anafilaksji wystąpiły reakcje systemowe po użądleniu. W porównaniu do 5% dzieci odczulanych różnica była istotna ( $p=0,007$ ). Wśród dzieci z łagodnymi reakcjami w wywiadzie różnica wynosiła odpowiednio 13% i 0%, lecz nie była znamienne. Na podstawie tych danych można wnioskować, że wskazania do VIT są podobne zarówno u dzieci, jak u dorosłych [50]. Wydaje się również, że VIT u młodszych chorych może wiązać się z większą skutecznością [19,50].

Większa skuteczność VIT u młodszych i rosnące z wiekiem ogólne ryzyko anafilaksji coraz częściej jest związane ze stężeniem tryptazy w surowicy. W kolejnych badaniach obserwowano dodatnią korelację narastania stężenia tryptazy (średnio 1,3% rocznie) wraz z wiekiem chorego [13,33,62,63].

Poza mastocytozą narastanie zawartości tryptazy w surowicy może występować w astmie, przewlekłej pokrzywce, wyprysku piennek, ostrej białaczce szpikowej, różnych zespołach mielodysplastycznych, zespołach związanych z mutacją FIP1L1-PDGFR $\alpha$  (np. zespół hypereozynofilowy), schyłkowej niewydolności nerek, chorobach pasożytniczych (np. onchocerkozie) oraz chorobach układu krążenia [13,62].

Choroby układu sercowo-naczyniowego są związane ze zwiększonym odsetkiem zgonów w przebiegu anafilaksji, jednak ciągle trudno ustalić, czy jest to związane z wiekiem chorych, lekami stosowanymi w terapii tych schorzeń (iACE, B-blokery), czy bezpośrednio z zaawansowaniem choroby układu krążenia [36,41,43]. Wydaje się jednak, że ogólne ryzyko zgonu tych chorych jest większe bez VIT niż podczas VIT, niezależnie od przyjmowania B-blokerów [12]. Ostatnie badania wykazują korzyść z odstawienia bądź zamiany iACE (jako silnego, niezależnego czynnika ryzyka anafilaksji) na inny lek [36].

U chorych leczonych z powodu alergii na jady owadów wykazano częstsze występowanie polimorfizmu MM 235 genu angiotensynogenu, związane z mniejszym stężeniem białek układu renina-angiotensyna [67]. Wykazano również niższe stężenia białek tego układu u chorych, którzy nie osiągnęli tolerancji alergenu w wyniku VIT [66].

W publikowanych dotychczas danych wykazywano sprzeczne informacje wiążące ryzyko anafilaksji z płcią [36,37,42], nie stwierdzono także zależności pomiędzy płcią chorego a skutecznością immunoterapii.

### **Częstotliwość ekspozycji**

W przytoczonych już badaniach nad długoterminowymi efektami VIT wykazano zwiększenie ryzyka kolejnej reakcji systemowej po każdym kolejnym użądleniu od zakończenia VIT (ryzyko nasilało się wraz z intensyfikacją użądleń w czasie) [6,8,9,19,58]. W związku z tym u chorych, u których ryzyko kolejnych użądleń jest bardzo duże (np. u pszczelarzy, pracowników cukierni) rozważa się, indywidualnie dla każdego chorego, kontynuację immunoterapii do czasu usunięcia czynników zwiększających ryzyko użądleń [12].

### **Czynniki predykcyjne**

W 2010 roku opublikowano wyniki współpracy ośrodków w Gdańsku (Polska) i Groningen (Holandia). 46 chorych leczonych VIT podzielono na trzy grupy: (1) chorych, u których uzyskano długotrwałą ochronę po VIT, (2) chorych, u których VIT okazała się nieskuteczna, (3) chorych pozostających w trakcie fazy podtrzymującej VIT. U wszystkich poddanych badaniu zbadano ekspresję 48 071 genów. Następnie za pomocą modelu predykcyjnego Bayesa wyodrębniono 18 genów charakterystycz-

nych dla chorych z dobrym efektem immunoterapii. Obecnie trwają obserwacje mierzące do walidacji wartości predykcyjnej zaproponowanego modelu [48].

Od początku prowadzenia badań nad VIT szukano czynnika pozwalającego lepiej przewidzieć jej skuteczność niż próby prowokacyjne. Z badań długoterminowych wynika, iż jedynie negatywizacja testów skórnych osiągana u nie więcej niż jednej trzeciej chorych po zakończeniu VIT i spadek stężenia tryptazy mogą wiązać się z długotrwałą ochroną chorego [6-9,13,15]. Ani stężenie sIgE, ani sIgG4 nie pozwalają natomiast bezpośrednio przewidzieć ryzyka ponownej reakcji.

Niedawne wprowadzenie BAT do diagnostyki alergii na jad owadów wydaje się dodatkowo dawać nadzieję na uzyskanie prostego badania pozwalającego przewidzieć zarówno ryzyko działań niepożądanych VIT [52], jak i skuteczność terapii [53,54]. Jednak nie wszyscy badacze potwierdzają te dane [55,56]. Problemem w wykorzystaniu BAT wydaje się być przede wszystkim duża różnorodność w technice wykonywania testu. Trwające nadal prace EuroBAT (grupy działającej przy EAACI) zmierzają do standaryzacji i ostatecznego określenia klinicznej wartości BAT, m. in. w rozpoznawaniu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, przewidywaniu ciężkości anafilaksji czy monitorowaniu skuteczności i działań niepożądanych VIT [57].

Czynnikiem pośrednio określającym rosnący z wiekiem poziom aktywacji mastocytów w organizmie jest całkowite stężenie IgE [63]. Wykazano, że stężenie >250 kUa/l wiąże się z obniżeniem ryzyka anafilaksji, natomiast stężenie <50 kUa/l – istotnie je zwiększa. Uważa się, że niskie stężenie IgE w surowicy może być wynikiem wiązania swoistych immunoglobulin tego typu na powierzchni komórek efektorowych, a wyrazem tego, poza badaniami określającymi bezpośrednio stan aktywacji mastocytów czy bazofili (np. tryptaza, BAT), może być odniesienie sIgE do całkowitego IgE. Wynik >4% wiąże się z wysokim ryzykiem anafilaksji [64].

Z kolei w 2005 roku Konno opisał swoje badania nad osteopontyną jako potencjalnym biomarkerem skuteczności immunoterapii. Dotąd nie opublikowano jednak doniesień weryfikujących pierwotne obserwacje [60].

### **Podsumowanie**

Skuteczność immunoterapii w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych jest udowodniona i niesie ze sobą długotrwałą ochronę przy zachowaniu bezpieczeństwa leczenia. Czynniki ryzyka ponownych reakcji anafilaktycznych nie zostały dotychczas jednoznacznie określone. Brakuje także badań dotyczących dawek i czasu trwania VIT u poszczególnych chorych. Szczegółne nadzieje wiąże się z badaniem molekularnych czynników predykcyjnych skuteczności leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 330-337.
2. Bilo MB i wsp. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339-1349.
3. ECAP. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce ([www.ecap.pl](http://www.ecap.pl)).
4. Nittner-Marszalska M i wsp. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland. *Med Sci Monit* 2004; 10(7): 324-329.
5. Bonifazi F i wsp. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-1470.
6. Golden DBK i wsp. Discontinuing venom immunotherapy: Outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 579-587.
7. Golden DBK i wsp. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 298-305.
8. Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-612.
9. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 385-390.
10. Akdis CA i wsp. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102: 98-106.
11. Jutel M i wsp. Are regulatory T cells the target of venom immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 Aug; 5(4): 365-369.
12. Golden DBK. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 337-341.
13. Dugas-Breit S i wsp. Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 643-649.
14. Varga EM i wsp. Time course of serum inhibitory activity for facilitated allergen-IgE binding during bee venom immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1353-1357.
15. Golden DBK. Stinging insect allergy. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2541-2546.
16. Ewan PW. New insight into immunological mechanisms of venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 367-374.
17. Pereira-Santos MC i wsp. Expansion of circulating Foxp3+ CD25bright CD4+ T cells during specific venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2007; 38: 291-297.
18. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of Specific Immunotherapy in the Treatment of Hymenoptera Venom Hypersensitivity: A Meta-Analysis. *Clin Ther* 2000; 22: 351-358.
19. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: Relation to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 831-836.
20. Van Halteren HK i wsp. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: Follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 767-770.
21. Cox LS i wsp. Sublingual immunotherapy: A comprehensive review. *J Allergy Clin Immunology* 2006; 117: 1021-1035.
22. Patriarca G i wsp. Sublingual desensitization in patient in wasp venom allergy: preliminary results. *J Immunopathol Pharmacol* 2008; 21(3): 669-677.
23. Severino MG i wsp. Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: A double-blind, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 44-48.
24. Rueff F i wsp. Interest Group on Hymenoptera Venom Allergy of EAACI. Sublingual immunotherapy is not recommended for patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 272-273.
25. 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: 1027-1032.
26. Brehler R i wsp. 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.
27. Goldberg A, Confino-Cohen R. Rush venom immunotherapy in patients experiencing recurrent systemic reactions to conventional immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(4): 405-410.
28. Birnbaum J i wsp. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 58-64.
29. Gorska L i wsp. Analysis of safety, risk factors and pretreatment methods during rush Hymenoptera venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 147: 241-245.
30. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy – how early is it effective? *Allergy* 2010; 65: 391-395.
31. Cavallucci E i wsp. Maintenance venom immunotherapy administered at a 3-month interval preserves safety and efficacy and improves adherence. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2010; 20(1): 63-68.
32. Ludolph-Hauser D i wsp. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357: 361-362.
33. Kucharewicz I i wsp. Basal serum tryptase level correlates with severity of Hymenoptera sting and age. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(2): 65-69.
34. Haerberli G i wsp. 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: 1216-1120.
35. Sturm GJ i wsp. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy* 2004; 59: 1110-1117.
36. Rueff F i wsp. 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.
37. Chen W i wsp. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008; 63: 1418-1427.
38. Valent P i wsp. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: Delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 3-11.
39. Brockow K i wsp. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63: 226-232.
40. Niedoszytko M i wsp. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009; 64: 1237-1245.

41. Rueff F i wsp. 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: 105-111.
42. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy* 2000; 55: 1005-1010.
43. Muller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 337-341.
44. Rueff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 284-288.
45. Bonadonna P, Zanotti R, Muller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 347-353.
46. Bonadonna P i wsp. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 680-686.
47. Sonneck K i wsp. Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: Monoclonal mast cell activation syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 142(2): 158-164.
48. Niedozytko M i wsp. Gene expression analysis in predicting the effectiveness of insect venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1092-1097.
49. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010 (w druku, e-pub).
50. Golden DBK i wsp. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 668-674.
51. Korosec P i wsp. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39: 1730-1737.
52. Kosnik M i wsp. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy* 2005; 60: 1401-1406.
53. Ebo DG i wsp.. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2007; 72B: 196-203.
54. Peternelj A i wsp. Basophil sensitivity in patients not responding to venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146(3): 248-254.
55. Eberlein-König B i wsp. In vitro basophil activation using CD63 expression in patients with bee and wasp venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(1): 5-10.
56. Erdmann SM i wsp. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy* 2004; 59: 1102-1109.
57. Dubois AEJ, van der Heide S. Basophil-activation test in Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 346-349.
58. Hafner T, DuBuske L, Kosnik M. Long-term efficacy of venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 162-165.
59. Lang R, Hawranek T. Hymenoptera venom immunotherapy and field stings. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(4): 224-231.
60. Konno S i wsp. Osteopontin: a potential biomarker for successful bee venom immunotherapy and a potential molecule for inhibiting IgE-mediated allergic responses. *Allergology International* 2006; 55(4): 355-359.
61. Oude Elberink JNG i wsp. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 110: 174-182.
62. Guenova E i wsp. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy* 2010; 65: 919-923.
63. Blum S i wsp. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy* 2010; DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02470.x.
64. Hamilton RG, MacGlashan DW Jr, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res* 2010; 47: 273-284.
65. Focke M i wsp. Developments in allergen specific immunotherapy: from allergen extracts to allergy vaccines bypassing allergen-specific immunoglobulin E and T cell reactivity. *Clinical & Experimental Allergy* 2010; 40: 385-397.
66. Hermann K, Ring J. The renin-angiotensin system in patients with repeated anaphylactic reactions during hymenoptera venom hyposensitization and sting challenge. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997; 112(3): 251-256.
67. Niedozytko M i wsp. The angiotensinogen AGT p.M235T gene polymorphism may be responsible for the development of severe anaphylactic reactions to insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 166-172.