

IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH THE FIRST TYPE OF
HYPERSENSITIVITY TO *HYMENOPTERA* VENOMSIMUNOTERAPIJA KOD PACIJENATA SA PRVIM TIPOM
PREOSETLJIVOSTI NA *HYMENOPTERA* VENOMEDragana Jovanović^{1,2}, Aleksandra Perić Popadić^{1,2}¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za alergologiju i imunologiju, Beograd, Srbija**Correspondence:** dr.drag.jovanovic@gmail.com**Abstract**

Hymenoptera venom allergy (HVA) is an anaphylactic reaction that occurs after the sting of *Hymenoptera* insects: honeybee (*Apis mellifera*), wasp (*Vespula vulgaris*) or hornet (*Vespa crabro*). *Hymenoptera* insects can cause IgE-mediated hypersensitivity reactions in insect-sensitized patients, ranging from local to severe systemic reactions and even fatal anaphylaxis. Systemic allergic reactions (SAR) after *Hymenoptera* insect stings have been reported in up to 7.5% of adults and up to 3.4% of children. They can be limited to the skin or cause severe reactions such as dizziness, dyspnea, nausea, and loss of consciousness, shock, cardiac or respiratory arrest. Patients with HVA are advised to carry an emergency kit consisting of an epinephrine auto-injector (AAI), H1-antihistamines and corticosteroids depending on the severity of the previous SAR. The only treatment that can potentially prevent SAR is immunotherapy with the appropriate venom (VIT). Venom immunotherapy (VIT) has been reported to be effective in 77% - 84% of patients treated with bee venom and in 91% - 96% of patients treated with wasp venom. The latest European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) guidelines provide evidence-based recommendations for the use of VIT. It is recommended in children and adults who are hypersensitive to the venom because it leads to a significant improvement in quality of life - compared to wearing an adrenaline auto-injector. By receiving increasing doses of venom over 3 to 5 years, VIT leads to a change in the immune response and tolerance to the respective venom. Molecular diagnostics, which uses recombinant allergens, enables detection of true sensitization and thus improves the selection of appropriate venom for long-term VIT. This review aims to provide information on immunotherapy recommendations, as well as risk factors for SAR during and after VIT.

Keywords:immunotherapy,
Hymenoptera venoms,
type I hypersensitivity

Sažetak

Alergija na *Hymenoptera* venome (HVA) je anafilaktička reakcija koja se javlja nakon uboda insekta iz reda *Hymenoptera*: pčele (*Apis mellifera*), ose (*Vespula vulgaris*) ili stršljena (*Vespa crabo*). *Hymenoptera* insekti mogu izazvati reakcije preosetljivosti posredovane imunoglobulin E (IgE) antitelima kod pacijenata preosetljivih na insekte, koje se kreću u rasponu od lokalnih do teških sistemskih reakcija, pa čak i fatalne anafilakse. Sistemske anafilaktičke reakcije (SAR) nakon uboda *Hymenoptera* insekta prijavljene su kod do 7,5% odraslih i do 3,4% dece. Mogu se ograničiti na kožu ili izazvati teške reakcije kao što su vrtoglavica, gušenje, mučnina i gubitak svesti, anafilaktički šok, srčani ili respiratorni zastoj. Pacijentima sa HVA se savetuje da nose komplet za hitne slučajeve koji se sastoji od autoinjektora adrenalina (AAI), H1-antihistaminika i kortikosteroida, u zavisnosti od težine prethodne SAR. Jedini tretman koji potencijalno može sprečiti buduću SAR nakon uboda insekta je imunoterapija odgovarajućim venomom (VIT). Prijavljeno je da je VIT efikasna kod 77% - 84% pacijenata lečenih pčelinjim i kod 91% - 96% pacijenata lečenih osinjim venomom. Najnovije smernice Evropske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) pružaju preporuke za upotrebu VIT zasnovane na dokazima. Imunoterapija odgovarajućim venomom se preporučuje kod dece i odraslih preosetljivih na venome jer dovodi do značajnog poboljšanja kvaliteta života u poređenju sa nošenjem autoinjektora adrenalina. Dobijanjem sve većih doza venoma tokom 3 do 5 godina VIT dovodi do promene imunološkog odgovora i tolerancije na odgovarajući venom. Molekularna dijagnostika, koja koristi rekombinantne alergene, omogućava otkrivanje prave senzibilizacije i na taj način poboljšava izbor odgovarajućeg venoma za dugotrajnu VIT. Ovaj pregled ima za cilj da pruži informacije o preporukama za imunoterapiju, kao i faktorima rizika za SAR tokom i nakon VIT.

Ključne reči:

imunoterapija,
Hymenoptera venomi,
tip I preosetljivosti

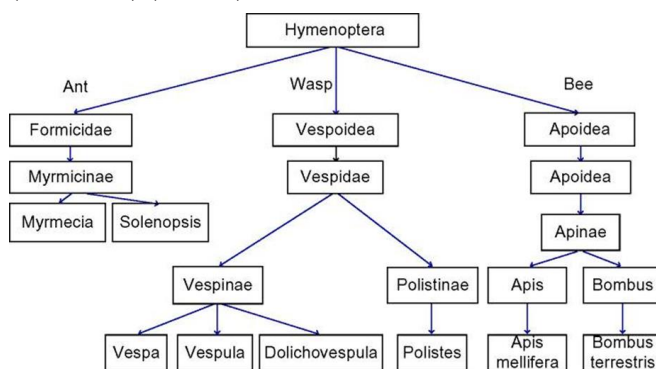
Uvod

Venomi insekata iz reda *Hymenoptera* (opnokrilci) smatraju se jednim od najčešćih uzročnika sistemske anafilaktičke reakcije (SAR) kod odraslih (1). Oni su izvor proteina sa svojstvima koji mogu dovesti do različitih simptoma, od lokalnih reakcija do SAR opasne po život, pa čak i smrti. Imunoterapija venomom (VIT) je najefikasniji vid lečenja pacijenata sa preosetljivošću na *Hymenoptera* venome jer značajno smanjuje rizik od buduće SAR. Klinička istorija i molekularna dijagnostika su esencijalne za adekvatan izbor venoma za dugotrajnu imunoterapiju.

Rana hipersenzitivna reakcija (I tip preosetljivosti) na *Hymenoptera* venome

Alergija na *Hymenoptera* venome (HVA) je neželjena anafilaktička reakcija koja se javlja nakon uboda insekta iz reda *Hymenoptera*. Preosetljivost I tipa, po Kumbusu (*Coombs*) i Gelu (*Gel*), na venome (otrove) insekata je klasična imunoglobulinom E (IgE) posredovana rana alergijska reakcija preosetljivosti. Rana preosetljivost je izazvana aktivacijom subpopulacije pomoćničkih T-ćelija tip 2 (Th2) i folikularnim pomoćničkim ćelijama (Tfh) koje sekretuju interleukin 4 (IL-4), što stimuliše stvaranje specifičnih IgE (sIgE) antitela u odgovoru na antigen spoljašnje sredine i njihovo vezivanje za visokoafinitetne receptore (FcεRI) na površini mastocita. Pri naknadnom izlaganju istom alergenu (glikoproteini venoma insekta) dolazi do degranulacije mastocita i oslobađanja mastocitnih medijatora. Kliničko-patološke manifestacije rane

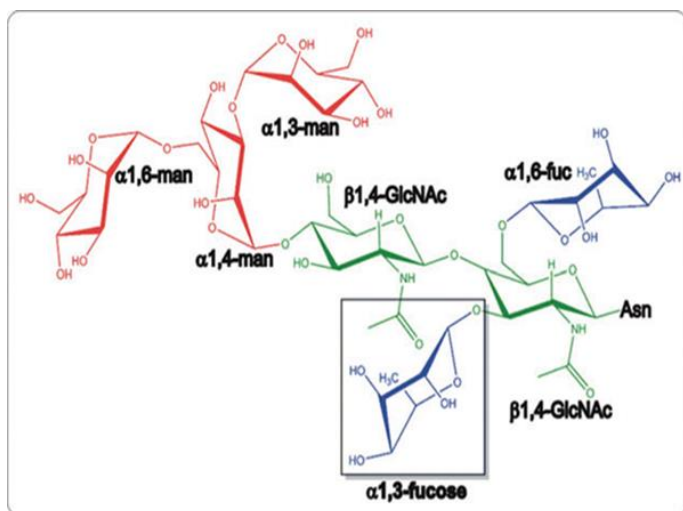
preosetljivosti rezultat su dejstva medijatora oslobođenih iz granula mastocita i bazofila (1). Svi *Hymenoptera* insekti pripadaju podredu *Apocrita*, koji se sastoji od superfamilija *Apodae* (*Apinae* i *Bombinae*) i *Vespoidea* (*Vespiniae* i *Polistinae*). U zapadnoj i centralnoj Evropi dominantne su anafilaktičke reakcije na ubod pčele (*Apis mellifera*) i žute ose (*Vespula vulgaris*), dok su reakcije na ubod stršljena (*Vespa crabo*) i bumbara (*Bombus pennsylvanicus*) ređe. U južnoj Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) karakteristične su i anafilaktičke reakcije na papirnu osu (*Polistinae*) (slika 1).



Slika 1. Taksonomija *Hymenoptera* insekata; Sian WL, Rober JB. J Asthma Allergy. 2015.

Anafilaktičke reakcije na venome mrava u Evropi su retke, dok su u SAD česte (2). Venomi insekata su kompleksna mešavina supstanci male molekulske težine poput biogenih amina, peptida, toksina i proteina veće molekulske mase od kojih su mnogi enzimi. Venomi su po svojoj strukturi glikoproteini i, na osnovu dobro poznatih podataka, relevantni ugljenohidratni epitop je alfa 1,3-vezani

fukozni ostatak na N-acetil-glukozaminu N-glikana (3). Ovi epitopi su od velikog značaja jer indukuju produkciju kako IgE, tako i IgG antitela (slika 2).



Slika 2. Šematski prikaz strukture jezgra N-glikana u *Hymenoptera* insektima; Ollert M, Blank S. Curr Allergy, Asthma Rep. 2015.

Alergija na *Hymenoptera* venome (I tip preosetljivosti) jedna je od najtežih reakcija preosetljivosti sa visokim rizikom za SAR sa potencijalno fatalnim ishodom. Osobe koje reaguju na ubod razvijanjem senzibilizacije imaju IgE antitela na različite komponente venoma. U venomu pčele do sada je registrovano dvanaest alergena od strane Potkomiteta za nomenklaturu alergena Svetske zdravstvene organizacije (engl. *The World Health Organization's Allergen Nomenclature Sub-Committee - SZO/IUIS*) (4). Fosfolipaza A2 (Api m1) i melitin (Api m4) se nalaze u značajnim količinama u venomu pčele (5). U venomu ose i stršljena najznačajniji su antigen 5 (Ves v5 i Vesp c5) i fosfolipaza A1 (Ves v1 i Vesp c1) (6). Osim fosfolipaze A2 i melitina, u venomu pčele se nalaze i kisela fosfataza (Api m3), dipeptidil-peptidaza (Api m5), vitelogenin (Api m12) i ikarapin (Api m10). Najznačajniji i najsnažniji alergen ose i stršljena je antigen 5 (7). Iako su *Hymenoptera* venomi najčešći okidači za anafilaktičku reakciju, prijavljeno je samo 0,03 do 0,48 smrtnih slučajeva na 1.000.000 stanovnika godišnje. Mortalitet od uboda *Hymenoptera* insekta može biti potcenjen zbog neprepoznatih uboda u neobjašnjenim uzrocima smrti (8). Ubodi insekata su veoma česti, a podaci pokazuju da 56,6% - 94,5% opšte populacije doživi ubod bar jednom u životu (8).

Klinički simptomi I tipa preosetljivosti se mogu ispoljiti u vidu velike lokalne reakcije (VLR) koja se karakteriše oteklinom preko 10 cm u prečniku ili SAR (9). Broj samoprijavljenih osoba koje su doživele SAR u evropskim epidemiološkim studijama kreće se od 0,3 do 7,5% kod odraslih i do 3,4% kod dece (10,11). Velike lokalne reakcije se javljaju u 2,4% do 26,4% opšte populacije (8). Generalno, teška SAR je ređa kod dece i retka je kod dece predškolskog uzrasta (< 5 godina) (11).

Indikacije za imunoterapiju venomom

Jedini tretman koji potencijalno može sprečiti ponovljene SAR na ubod je VIT, za koju se navodi da je efikasna kod 77% do 84% pacijenata lečenih pčelinjim otrovom i kod 91% do 96% pacijenata lečenih osinjim venomom (12). Prema najnovijim smernicama Evropske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) zasnovanim na dokazima, VIT se preporučuje kod osoba sa pozitivnom istorijom teške SAR, pčelara koji su imali anafilaktičku reakciju i/ili VLR, pacijenata sa poremećajima mastocita ili koji imaju povišen nivo bazalne serumske triptaze (> 11,4 Ig/L) (BST), a prethodno su doživeli anafilaktičku reakciju na ubod insekta (13). Kod dece mlađe od 5 godina VIT se može sprovoditi u slučaju jakih početnih anafilaktičkih reakcija i kada je verovatno da će dete sarađivati (13). Odluka o uvođenju VIT je od ključnog značaja jer izbor pravog alergena utiče na efikasnost lečenja i treba je prilagoditi svakom pacijentu (13).

Imunoterapija venomom podrazumeva ponovljenu primenu alergena u redovnim intervalima za modulaciju imunološkog odgovora u cilju smanjenja simptoma i potrebe za lekovima kod pacijenata koji su imali simptome SAR nakon uboda *Hymenoptera* insekta (14). Sinonimi za imunoterapiju su desenzibilizacija, hiposenzibilizacija ili vakcinacija protiv alergije. Pokazano je da je VIT efikasna u smanjenju naknadne SAR i kod dece i kod odraslih i da ovaj vid lečenja može imati značajan povoljan efekat na kvalitet života (15).

Sistemska alergijska reakcija na ubod insekta se najčešće klasifikuje prema Milerovoj (*Mueller*) klasifikaciji u četiri stepena težine, od blagih do teških i opasnih po život. Milerovi kriterijumi definišu četiri stepena težine SAR. Prvi stepen težine imaju pacijenti sa generalizovanom urtikarijom praćenom svrabom i malaksalošću. Drugi stepen težine imaju pacijenti koji, osim simptoma karakterističnih za prvi stepen, mogu imati još angioedem, teskobu u grudima i gastrointestinalne tegobe. Treći stepen težine alergijske reakcije karakterišu gušenje, promuklost i konfuzija, dok četvrti stepen imaju pacijenti sa anafilaktičkim šokom (16).

Najteže i opasne po život SAR uključuju kardiovaskularne simptome: akutni atrijski flater, atrijsku i ventrikularnu fibrilaciju i akutni koronarni sindrom u vidu infarkta miokarda. Drugi uzročnik akutnog koronarnog sindroma je Kunisov (*Kounis*) sindrom koji nastaje kao posledica aktivacije mastocita IgE antitelima, ali i ne-IgE antitelima. Pacijenti sa tipom 1 Kunisovog sindroma imaju normalne koronarne arterije bez oboljenja. Kod takvih pacijenata akutna anafilaktička reakcija prouzrokuje spazam koronarne arterije sa normalnim srčanim enzimima ili akutni infarkt miokarda sa povišenim srčanim enzimima. Pacijenti sa tipom 2 Kunisovog sindroma imaju ateromatozno izmenjene krvne sudove. Tip 3 Kunisovog sindroma se javlja kod pacijenata sa koronarnom bolešću posle koronarne implantacije stenta (17). Klasična srčana komplikacija usled uboda insekta je i prolazna kardiomiopatija, reverzibilna disfunkcija leve komore poznata kao

stres kardiomiopatija (18). Na osnovu odnosa rizik/korist, kardiovaskularne bolesti same po sebi nisu kontraindikacija za VIT (13).

Pored navedenih opasnosti koje su povezane sa ubodom insekta, postoje specifičnosti u vezi sa trudnicama. Venomi mogu prouzrokovati kontrakcije materice, što može dovesti do spontanog pobačaja. Što se tiče VIT, iskustva pokazuju da je ona bezbedna kod trudnica, ali su podaci oskudni. Zbog toga se ne preporučuje započinjanje VIT tokom trudnoće. S druge strane, zbog visokog rizika od relapsa nakon prevremenog prekida VIT kod trudnica, kao i niskog rizika od neželjenih događaja, treba nastaviti sa VIT dobro tolerisanom dozom vakcine (19).

Faktori rizika za sistemsku anafilaktičku reakciju

Od velikog kliničkog značaja je da se identifikuju faktori rizika koji mogu da dovedu do SAR pri budućem ubodu. Najznačajniji faktori rizika su istorija prethodne teške SAR (III i IV stepena prema Milerovoj klasifikaciji), prateće kardiovaskularne bolesti, terapija beta blokatorima i inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI), povišen nivo BST i starije životno doba (20).

Postoje dobri dokazi da se anafilaksa ne javlja češće kod pacijenata koji uzimaju beta blokatore (13). Ovi pacijenti, međutim, ipak mogu biti pod povećanim rizikom od SAR, a hitno lečenje adrenalinom može biti manje efikasno. Stariji pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima koji se leče beta blokatorima mogu biti posebno izloženi velikom riziku od teške SAR u slučaju uboda insekta (21). Na osnovu odnosa rizik/korist, nema kontraindikacija za VIT kod pacijenata lečenih beta blokatorima (22).

Jedna multicentrična studija je dokazala da su svi pacijenti na terapiji ACEI tolerisali provokativni ubod ili slučajni ubod tokom VIT (23). Druga studija je pokazala veći rizik za relaps kod pacijenata koji su uzimali ACEI (24). Međutim, rizik za SAR kod pacijenata koji se leče ACEI bio je precenjen u određenim studijama zbog veoma male grupe pacijenata. Stoga se terapija ACEI može nastaviti tokom VIT, ali pacijent treba da bude obavešten o mogućim rizicima.

Mastocitoza je faktor rizika kako za blaži, tako i za teži stepen SAR. Većina pacijenata sa sistemskom mastocitozom obično dobro podnosi VIT. U nedavnoj velikoj studiji sa pacijentima koji su imali potvrđenu sistemsku mastocitozu i teške početne reakcije na ubod (63% je imalo gubitak svesti), VIT je bila efikasna. Međutim, VIT može biti manje protektivna kod pacijenata sa teškom početnom SAR i mastocitozom i/ili povišenom BST (25,26).

Odluke treba donositi na individualnoj osnovi. Imunoterapija venomom se kod dece primenjuje prema preporukama kao kod odraslih (13,27).

Molekularna alergološka dijagnostika hipersenzitivnih reakcija na *Hymenoptera* venome

Opšta indikacija za VIT je SAR koja premašuje generalizovane simptome kože i koja je potvrđena *in vivo* (kožni prik ili intradermalni test) i/ili *in vitro* testom (test za dokazivanje prisustva IgE antitela na specifični venom) (13). Molekularna dijagnostika, koja koristi rekombinantne alergene (alergeni koji su oslobođeni od ugljenohidratnih determinanti), omogućava otkrivanje prave senzibilizacije i na taj način poboljšava izbor odgovarajućeg venoma za dugotrajnu VIT (28). Visokospecifičan i visokosenzitivni test za dijagnozu sIgE na neprečišćene cele venome i rekombinantne venome je ImmunoCAP metoda (28-30). U kliničkoj praksi se, pored ImmunoCAP metode, koriste i druge metode za određivanje sIgE na venome: enzimski vezan imunosorbentski test (engl. *Enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA), imunoblot i test bazofilne aktivacije (BUT). Imunoblot metoda ima manju senzitivnost od ImmunoCAP metode, ali ima zadovoljavajuću specifičnost za rekombinantne alergene pčele, ose i stršljena (28). Klinička istorija i molekularna dijagnostika su esencijalne za adekvatan izbor venoma za dugotrajnu VIT. Tokom VIT treba sprovoditi mere predostrožnosti kao što su baštovanstvo, pčelarstvo i uzimanje hrane na otvorenom.

Imunoterapija venomom nije indikovana kod osoba kod kojih se senzibilizacija na venom ne može dokazati *in vivo* ili *in vitro* testom, kod pacijenata koji nisu imali SAR ili pacijenata koji su imali reakcije kao što su trombocitopenijska purpura, vaskulitisi ili bubrežna insuficijencija. Neželjene reakcije koje nisu posredovane IgE antitelima nisu indikacija za VIT. Isto tako, VIT se ne sprovodi ukoliko postoji aktivna autoimunska, maligna ili kardiovaskularna bolest. Prema poslednjim EAACI smernicama, VIT se ne preporučuje kod osoba sa slučajno detektovanom senzibilizacijom (prisustvo sIgE antitela) na insekta bez kliničkih simptoma (13). Tokom trudnoće VIT se ne započinje, ali se može nastaviti ukoliko je terapija započeta pre trudnoće pacijentkinje.

Početni mehanizmi dejstva VIT su mast ćelijska i bazofilna desenzibilizacija, promene u T-limfocitima, formiranje specifičnih T-regulatornih ćelija (T-reg) i, konačno, promena odgovora na alergen od strane B-limfocita. Kao rezultat imunoloških događaja tokom VIT dolazi do početog rasta koncentracije sIgE, a potom, tokom nekoliko meseci, i povećanje koncentracije specifičnih IgG4 (sIgG4) antitela koja imaju zaštitno dejstvo (2).

Način sprovođenja imunoterapije venomom i faktori rizika za sistemsku anafilaktičku reakciju tokom i posle imunoterapije

Imunoterapija venomom se izvodi potkožnim injekcijama vodenih rastvora venoma u rastućim koncentracijama. Prema protokolu lečenja preporučuju se prečišćeni

venomi, a terapija sa dva venoma ukoliko su pacijenti imali SAR nakon dva uboda, dva različita insekta i dvostruko pozitivne IgE testove (14). U posebnim slučajevima pacijentima se preporučuje preventivno davanje antihistaminika (levocetirizin ili feksofenadin) ili monoklonsko antitelo koje se selektivno vezuje za IgE (omalizumab) (31). Kod pacijenata sa rizikom od višestrukih uboda ili sa faktorima rizika za tešku SAR, sve vreme tokom i posle završetka VIT preporučuje se nošenje adrenalinskog autoinjektora (13).

Imunoterapija venomom se sastoji iz dve faze, inicijalne indukcione faze i faze održavanja koja je neophodna da bi se postigao trajni efekat VIT. Najčešće se koristi konvencionalni protokol koji se primenjuje u ambulantnim uslovima. Prema ovom protokolu, doza održavanja se postiže za nekoliko nedelja do nekoliko meseci, a potom se nastavlja dozom održavanja do postizanja optimalne tolerancije. Doza održavanja se sprovodi svake četvrte nedelje u prvoj godini lečenja (4-nedeljni intervali), svake šeste nedelje u drugoj godini lečenja (6-nedeljni intervali) i svake osme nedelje u trećoj, četvrtoj i petoj godini lečenja (8-nedeljni intervali). U nastojanju da se brže postigne doza održavanja mogu se koristiti hitni i ultrahitni protokoli lečenja koji se primenjuju u bolničkim uslovima, a koji podrazumevaju davanje nekoliko injekcija dnevno u nekoliko uzastopnih dana (32,33). Preporučena početna doza venoma je 0,001 µg i 0,1 µg. Postoje i klaster protokoli lečenja koji podrazumevaju nekoliko injekcija venoma na dan sa razmakom od nekoliko nedelja. Preporučena doza održavanja koja pruža adekvatnu zaštitu je 100 µg i ona predstavlja ujedno i maksimalnu dozu venoma tokom protokola (34). Međutim, postoji mogućnost i povećanja doze do 200 µg koje se preporučuje pacijentima sa visokim rizikom za višestruke ubode (pčelari). Superiorna terapija koja pruža dugoročnu efikasnost je terapija koja se sprovodi najmanje 5 godina (35).

Doživotna terapija se preporučuje kod visokoekspoziranih osoba sa preosetljivošću na venom pčele, kod pacijenata sa početnom teškom SAR (IV stepen težine prema Mileru), kod pacijenata koji su doživeli SAR tokom VIT zbog povećanog rizika od relapsa i kod pacijenata sa sistemskom mastocitozom koji su doživeli SAR (13).

Faktori rizika za razvijanje SAR tokom i posle VIT prema preporukama EAACI smernica prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1. Faktori rizika za sistemsku anafilaktičku reakciju (SAR) tokom i posle imunoterapije venomom

Faktori rizika za SAR tokom VIT	Faktori rizika za SAR posle VIT
VIT sa venomom pčele	VIT sa venomom pčele
Brzo povećanje doze venoma u inicijalnoj fazi lečenja	Stariji u odnosu na decu
Mastocitoza/povišen nivo BST	SAR tokom VIT
Teška SAR pre početka VIT	Teška SAR pre početka VIT

SAR - sistemski alergijski reakcija, VIT - imunoterapija venomom, BST - bazalna serumski triptaza

Efikasnost VIT zavisi od izbora pravog venoma, standardizovane alergijske vakcine, optimalne doze održavanja (100 µg) i kontinuiranog sprovođenja terapije u trajanju od 3 do 5 godina.

Procena efikasnosti terapije se sprovodi provokacionim testom (provokacija ubodom insekta), dobrom tolerancijom doživljenog uboda tokom i posle VIT i merenjem koncentracije sIgE i sIgG4.

Lečenje neželjenih reakcija tokom imunoterapije venomom

Ukoliko pacijent tokom inicijalne faze VIT doživi SAR, pored standardne antialergijske terapije u narednom periodu se preporučuje imunoterapija manjom dozom alergena. Ukoliko pacijent tokom primene VIT više puta doživi anafilaktičku reakciju, zbog čega nije moguće dostizanje preporučene maksimalne doze održavanja, savetuje se niža doza održavanja od preporučene, ukoliko je to moguće. Kod ovih pacijenata se može razmotriti i primena omalizumaba. Ako tokom VIT pacijent razvije VLK, ona ne zahteva nužno smanjenje doze vakcine (13).

Zaključak

Hymenoptera venomi mogu dovesti do životno ugrožavajućih anafilaktičkih reakcija i zato je tačna identifikacija insekta koji je doveo do anafilakse od velikog značaja za odgovarajuću selekciju venoma za dugotrajnu imunoterapiju. Specifična IgE reaktivnost na istovremeno više *Hymenoptera* venoma može se naći kod oko 50% odraslih osoba sa istorijom anafilakse, iako većina njih prijavi alergijsku reakciju samo na ubod jedne vrste insekta. Savremena, molekularna alergološka dijagnostika, koja koristi rekombinantne alergene koji su oslobođeni od unakrsno reaktivnih ugljenohidratnih determinanti, omogućava otkrivanje prave senzibilizacije i time poboljšava izbor odgovarajućeg venoma za dugotrajnu imunoterapiju. Proces odlučivanja za imunoterapiju je veoma važan za efikasnost terapije i treba da bude prilagođen svakom pacijentu.

Literatura

- Golden DBK, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging Insect Hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(1):28–54.
- Ludman SW, Boyle RJ. Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. *J Asthma Allergy.* 2015; 8:75–86.
- Gattinger P, Bidovec-Stojkovic U, Zidarn M, Korosec P, Valenta R, Mittermann I. Glycosylation enhances allergenic activity of major bee venom allergen Api m 1 by adding IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(4):1502-4.
- WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page. Available online: <http://www.allergen.org/index.php> (accessed on 14 April 2021).
- Spillner E, Blank S, Jakob T. Hymenoptera allergens: from venom to "venome". *Front Immunol.* 2014; 5:77.
- Hirata H, Yoshida N, Watanabe M, Sugiyama K, Arima M, Ishii Y. Sensitization of specific IgE-positive Japanese who have experienced Hymenoptera stings to recombinant versions of the

- Ves v 1 and Ves v 5 allergens in hornet venom. *Allergol Int.* 2015; 64(1):115-7.
7. Müller U, Schmid-Grendelmeier P, Hausmann O, Helbling A. IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy.* 2012; 67(8):1069-73.
 8. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002; 2:341-6.
 9. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005; 60:1339.
 10. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8:330-7.
 11. 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.
 12. Rueff F, Vos B, Elberink JO, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44:736-46.
 13. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018; 73(4):744-64.
 14. Demšar Luzar A, Korošec P, Košnik M, Zidarn M, Rijavec M. Hymenoptera Venom Immunotherapy: Immune Mechanisms of Induced Protection and Tolerance. *Cells.* 2021; 10(7):1575.
 15. Findeis S, Craig T. The relationship between insect sting allergy treatment and patient anxiety and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35:260-4.
 16. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *Asthma Res.* 1966; 3(4):331-3.
 17. Kounis NG, Mazarakis A, Tsigkas G, Giannopoulos S, Goudevenos J. Kounis syndrome: a new twist on an old disease. *Future Cardiol.* 2011; 7(6):805-24.
 18. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol.* 2008; 153(1):7-11.
 19. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, et al. 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.
 20. Rueff F, Kroth J, Przybilla B. Risk factors in Hymenoptera venom allergy. *Allergol Select.* 2017; 1(1):53-8.
 21. Muller UR, Haerberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115:606-10.
 22. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, van Wijk RG, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70:897-909.
 23. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One.* 2013; 8:e63233.
 24. Rueff F, Vos B, Elberink JO, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44:736-46.
 25. Gonzalez de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-Lopez MI, Sanchez-Munos L, Alonso Diaz de Durana MD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121:519-26.
 26. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, 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.
 27. 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.
 28. Jovanovic D, Peric-Popadic A, Andrejevic S, Stojanovic M, Bonaci-Nikolic B. The Diagnostic Importance of Recombinant Allergen IgE Testing in Patients with Hymenoptera Venom Allergy: Comparison of Two Methods. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2021; 20(4):413-22.
 29. Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to Insect Venom Allergens: Role of Molecular Diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15(5):26.
 30. Jovanovic D, Peric-Popadic A, Andrejevic S, Jovanovic I, Bonaci-Nikolic B. Triple IgE-positivity to hornet, wasp and bee venom in the patient with SAR: diagnostic and therapeutic approach. *Vojnosanit Pregl.* 2019; 76:839-42.
 31. Stretz E, Oppel EM, Rawer HC, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B, et al. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy by using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47:1631-9.
 32. Blank S, Biló MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy.* 2018; 48(4):354-64.
 33. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006; 16:79-85.
 34. 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.
 35. Golden DBK. Venom allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2022; 43(4):339-43.