

Streszczenie

Wstęp

Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych (*Hymenoptera venom allergy* - HVA) jest częstą formą nadwrażliwości. Według Europejskiego Rejestru Anafilaksji (NORA) HVA jest najczęstszą przyczyną anafilaksji u dorosłych i drugą po pokarmach przyczyną anafilaksji u dzieci. Spektrum reakcji alergicznych po użądleniu jest szerokie, a najgroźniejszą manifestacją odczynów poużądleniowych są alergiczne reakcje systemowe. Immunoterapia jadem owadów błonkoskrzydłych jest metodą rekomendowaną przez wytyczne światowych towarzystw alergologicznych ze względu na skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa. Do VIT kwalifikowani są pacjenci w przewadze z ciężkimi objawami IgE-zależnej reakcji nadwrażliwości na jad owadów. Szeroko dyskutowanym przeciwwskazaniem do VIT jest stosowanie w farmakoterapii inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi). Zahamowanie fizjologicznej aktywności układu RAA jest zasadniczym mechanizmem działania inhibitorów ACE, który jest mechanizmem kompensującym w trakcie anafilaksji i jest kluczowy dla utrzymania obwodowej wazokonstrykcji w przypadku ciężkiej hipotensji. Stwarza to teoretyczne przesłanki by twierdzić, że stosowanie tej grupy leków może prowadzić do nasilenia anafilaksji. Do czasu opublikowania w 2015 roku wytycznych EAACI przyjmowanie tej grupy leków w trakcie immunoterapii jadem owadów było bezwzględnie przeciwwskazanie, co było wynikiem istnieniem kazuistycznych doniesień oraz kilku badań obserwacyjnych sugerujących możliwy negatywny wpływ na przebieg immunoterapii jadem. Temat oceny wpływu farmakoterapii ACEi na występowanie powikłań w trakcie immunoterapii jest wciąż szeroko dyskutowany. Pomimo obecności prac badających to zagadnienie, wyniki pozostają niejednoznaczne.

Cele pracy

Pierwszym celem była ocena wpływu stosowania ACEi na bezpieczeństwo fazy indukcji metodą ultraszybkią oraz fazy podtrzymującej immunoterapii jadem owadów. Drugim celem była ocena wpływu chorób serca na ciężkość systemowej reakcji alergicznej po użądleniu przez owada przed rozpoczęciem VIT.

Material i metody

Grupę badaną stanowili pacjenci z HVA, poddani immunoterapii jadem owadów błonkoskrzydłych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii we Wrocławiu w latach od 2006 do 2019. Kwalifikacja do immunoterapii odbywała się zgodnie z kryteriami EAACI. W przedstawionej pracy Autorka analizowała dane pacjentów z HVA z okresu kwalifikacji do immunoterapii jadem owadów błonkoskrzydłych oraz okresu VIT (fazy indukcji metodą UR oraz fazy podtrzymującej), które dotyczyły: objawów reakcji poużądleniowej przed rozpoczęciem VIT, występowania chorób współistniejących, stosowania leków hipotensyjnych z grupy ACEi, ARB oraz β -blokerów, przebiegu VIT (wystąpienia alergicznych reakcji systemowych klasyfikowanych w skali Muellera) oraz wyników badań potwierdzających IgE-zależny charakter reakcji i oceny sBT. Poddawane analizie dane zgromadzono i usystematyzowano z wykorzystaniem narzędzi arkusza kalkulacyjnego MS Excel 2016 PL. Rozkłady zmiennych jakościowych badano wykorzystując tabele wielodzzielcze (kontyngencji) w połączeniu z testem χ^2 lub jego odmianą - χ^2 największej wiarygodności w zależności od wyliczonych liczebności oczekiwanych.

Wyniki

U 998 pacjentów, w wieku od 11–76 lat, przeprowadzono 683 cykli VIT-UR jadem osy, 283 jadem pszczoły oraz 32 cykle immunoterapii jadem osy i pszczoły. W fazie indukcji immunoterapii u 9,21% odnotowano obecność powikłań systemowych, które w 78% były klasyfikowane jako łagodne (SYS I i SYS II w skali Muellera). W okresie przeprowadzania UR 5,51% grupy badanej przyjmowało ACEi bez jednoczesnego stosowania beta-blokerów. Grupę badaną w trakcie fazy podtrzymującej stanowiącą podstawę analizy statystycznej stanowiła grupa 629 pacjentów, która spełniała warunek ukończenia 3 lat immunoterapii. Wśród badanej grupy u 5,4% odnotowano obecność powikłań systemowych, które w 81% należały do klasy SYS I i SYS II. W czasie fazy podtrzymującej immunoterapii w grupie badanej 6,36% pacjentów stosowało ACEi bez jednoczesnej farmakoterapii β -blokerem. W obu fazach VIT nie wykazano wpływu stosowania ACEi w leczeniu na wzrost częstości i ciężkości alergicznych powikłań systemowych w trakcie obu faz VIT. Nie wykazano również wpływu β -blokerów i sartanów na bezpieczeństwo VIT.

Ocenę wpływu występowania nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca w trakcie uządlenia polnego na ciężkość systemowej reakcji alergicznej po uządleniu przez owada przeprowadzono u 990 pacjentów. U 26,6% pacjentów z grupy badanej odnotowano obecność nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca w trakcie uządlenia polnego. Wykazano istotnie statystyczny związek pomiędzy obecnością nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca u pacjentów przed rozpoczęciem VIT, a rozwojem cięższych systemowych reakcji alergicznych z zajęciem układu sercowo-naczyniowego (HVA IV stopnia).

Wnioski

1. Stosowanie leków z grupy ACEi w leczeniu nie ma wpływu na wzrost częstości i ciężkości alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy indukcji i podtrzymującej VIT.
2. Zastosowanie β -blokerów oraz sartanów w farmakoterapii w trakcie trwania VIT nie wpływa na wzrost częstości i ciężkości alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy indukcji i podtrzymującej VIT.
3. U pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca podczas uządlenia polnego przed VIT częściej dochodzi do rozwoju systemowych reakcji alergicznych z objawami sercowo-naczyniowymi (HVA IV stopnia).
4. Wskazana jest unifikacja oceny ciężkości powikłań występujących podczas immunoterapii jadem owadów, co pozwoliłoby na dokładniejsze porównanie prac przeprowadzanych w poszczególnych ośrodkach.
5. Immunoterapia jadem owadów metodą ultra-szybką jest bezpiecznym sposobem leczenia dla pacjentów z ciężkimi objawami IgE-zależnej reakcji nadwrażliwości na jad owadów. W obu fazach VIT najczęściej występujące alergiczne reakcje systemowe to łagodne reakcje klasyfikowane w skali Muellera jako SYS I i SYS II. W fazie indukcji VIT częściej dochodzi do rozwoju alergicznych powikłań systemowych, niż w trakcie w fazy podtrzymującej VIT.

Summary

Introduction

Hymenoptera venom allergy (HVA) is a common form of hypersensitivity. According to the European Register of Anaphylaxis (NORA), HVA is the most frequent cause of anaphylaxis in adults and the second most common cause in children, following food allergies. The spectrum of allergic reactions following insect stings is wide and the most severe manifestations of venom-induced reactions are systemic allergic reactions.

Venom immunotherapy (VIT) is a method recommended by global allergy societies due to its effectiveness and high safety profile. Patients predominantly with severe IgE-dependent hypersensitivity reactions to insect venom are qualified for VIT. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) in pharmacotherapy has been widely debated as a contraindication to VIT. ACEi physiologically inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is a compensatory mechanism during anaphylaxis and is crucial for maintaining peripheral vasoconstriction in cases of severe hypotension. This theoretically raises concerns that ACEi use might exacerbate anaphylaxis. Until the publication of EAACI guidelines in 2015, taking ACEi during venom immunotherapy was considered an absolute contraindication. This was based on case reports and a few observational studies suggesting a potential negative impact on venom immunotherapy outcomes. The topic of evaluating the influence of ACEi pharmacotherapy on complications during immunotherapy is still widely debated. Despite existing studies investigating this matter, results remain inconclusive.

Aim of the study

The first goal was to evaluate the effect of ACEi on the safety of both the ultra-rush induction phase and the maintenance phase of venom immunotherapy (VIT) for Hymenoptera venom allergy. The second objective was to assess how heart diseases influence the severity of systemic allergic reactions that occur after insect stings before starting VIT.

Material and methods

The study group consisted of patients with Hymenoptera venom allergy (HVA) who underwent venom immunotherapy (VIT) at the Department of Internal Medicine, Pulmonology, and Allergology in Wrocław, Poland, from 2006 to 2019. The qualification for immunotherapy

was based on the EAACI criteria. In the presented study, the Author analyzed data from HVA patients during the qualification period for venom immunotherapy and the VIT period (including the ultra-rush induction phase and the maintenance phase). The data included: symptoms of reactions to insect stings before starting VIT, the presence of concurrent diseases, usage of antihypertensive medications including ACEi, ARBs, and β -blockers, the course of VIT (occurrence of systemic allergic reactions classified using the Müller scale), results confirming the IgE-dependent nature of reactions, and sBT evaluations. The data subjected to analysis were collected and systematized using Microsoft Excel 2016 PL spreadsheets.

Results

In 998 patients aged 11–76 years, a total of 683 ultra-rush venom immunotherapy (VIT-UR) cycles for wasp venom, 283 for bee venom, and 32 cycles for both wasp and bee venom were conducted. During the induction phase of immunotherapy, systemic complications were observed in 9.21% of cases, with 78% of these being classified as mild (SYS I and SYS II on the Mueller scale). During the administration of UR, 5.51% of the study group were receiving ACEi without concurrent beta-blocker treatment. The study group for the maintenance phase, which formed the basis for statistical analysis, consisted of 629 patients who completed 3 years of immunotherapy. Within this group, systemic complications were observed in 5.4%, with 81% of them belonging to the SYS I and SYS II categories. During the maintenance phase of immunotherapy, 6.36% of the study group patients were using ACE inhibitors without concurrent beta-blocker therapy. In both phases of VIT, the use of ACE inhibitors did not show an impact on the frequency and severity of allergic systemic complications. There was also no influence observed from beta-blockers and sartans on the safety of VIT.

An assessment of the impact of the presence of arterial hypertension or coronary heart disease at the time of insect stings on the severity of systemic allergic reactions following insect stings was conducted in 990 patients. Among the study group, 26.6% of patients had arterial hypertension or coronary heart disease at the time of insect stings. A statistically significant association was demonstrated between the presence of arterial hypertension or coronary heart disease in patients before starting VIT and the development of more severe systemic allergic reactions involving the cardiovascular system (Grade IV HVA).

Conclusions

1. The use of ACEi in treatment does not have an impact on the increase in frequency and severity of allergic systemic complications during both the induction and maintenance phases of VIT.
2. The use of β -blockers and sartans in pharmacotherapy during VIT does not affect the increase in frequency and severity of allergic systemic complications during both the induction and maintenance phases of VIT.
3. Among patients diagnosed with arterial hypertension or coronary heart disease, the occurrence of systemic allergic reactions with cardiovascular symptoms (Grade IV HVA) is more frequent following insect stings before VIT.
4. Standardization of the assessment of the severity of complications occurring during insect venom immunotherapy is recommended, allowing for a more accurate comparison of studies conducted in different centers.
5. Ultra-rush venom immunotherapy is a safe treatment option for patients with severe IgE-dependent hypersensitivity reactions to insect venom. Mild allergic systemic reactions classified as SYS I and SYS II on the Müller scale are the most frequently observed reactions during both phases of VIT. Allergic systemic complications are more commonly developed during the induction phase of VIT compared to the maintenance phase.