



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

lek. Ewa Miner

**Wpływ leków hamujących konwertazę angiotensyny na
bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Marita Nittner-Marszalska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Robert Pawłowicz

Wrocław 2023

*Najserdeczniejsze podziękowania składam
Pani dr hab. n. med. Maricie Nittner- Marszalskiej za cierpliwość,
nieustanną motywację i nieocenioną pomoc przy
pisaniu niniejszej pracy.*

*Dziękuję Koleżankom i Kolegom
z Kliniki Alergologii i Chorób Wewnętrznych za możliwość realizacji pracy.*

*Dziękuję mojemu Mężowi i Przyjaciółom,
za pomoc i emocjonalne wsparcie.*

Pracę dedykuję Mężowi oraz moim Córkom.

Spis treści

Spis rycin.....	5
Spis tabel.....	5
Wykaz skrótów stosowanych w pracy	7
1. Wstęp	9
1.1 Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych	9
1.1.1 Epidemiologia.....	9
1.1.2 Obraz kliniczny.....	10
1.2 Immunoterapia jadem owadów błonkoskrzydłych	15
1.2.1 Wskazania do VIT.....	15
1.2.2 Przeciwwskazania do VIT.....	16
1.2.3 Skuteczność immunoterapii jadem owadów.....	17
1.2.4 Bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów	18
1.3 Charakterystyka ACEi.....	18
1.3.1 ACEi mechanizm działania.....	19
1.3.2 ACEi wskazania do stosowania w farmakoterapii.....	20
1.3.3 Działania niepożądane ACEi.....	22
1.4 Wpływ leków hipotensyjnych na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej.....	25
1.4.1 β -blokery, a przebieg reakcji alergicznych	25
1.5 Wpływ ACEi na HVA	26
1.5.1 ACEi, a potencjalizacja reakcji alergicznej na jad owadów.....	26
1.5.2 Wpływ ACEi na powikłania w trakcie VIT	27
1.5.3 Wpływ ACEi na skuteczność VIT.....	27
2 Założenia i cele pracy	29
3 Materiał i metody	29
3.1 Grupa badana i plan badania	29
3.1.1 Zgoda Komisji Bioetycznej.....	30
3.2 Opis wykonywanych procedur	30
3.2.1 Testy śródskórne (IDT) z ekstraktem jadu owadów	30
3.2.2 Oznaczanie w surowicy stężenia specyficznych przeciwciał klasy IgE przeciwko ekstraktowi jadu osy i pszczoły (sIgE).....	31
3.2.3 Oznaczanie w surowicy stężenia sIgE przeciwko poszczególnym molekułom alergenowym jadu osy i pszczoły	31
3.2.4 Oznaczanie stężenia tryptazy w surowicy (sBT).....	32

3.3	<i>Immunoterapia swoista jadem owadów błonkoskrzydłych (VIT)</i>	32
3.4	<i>Analiza statystyczna</i>	34
4	<i>Wyniki</i>	35
4.1	<i>Grupa badana: dane demograficzne i kliniczne</i>	35
4.2	<i>Ocena wpływu chorób serca na ciężkość systemowej reakcji alergicznej po użądleniu przez owada przed rozpoczęciem VIT</i>	38
4.3	<i>Wpływ stosowanej farmakoterapii na powikłania w trakcie immunoterapii</i>	39
4.3.1	<i>Faza indukcji immunoterapii</i>	39
4.3.2	<i>Faza podtrzymująca immunoterapii</i>	44
5	<i>Dyskusja</i>	50
5.1	<i>Wpływ obecności chorób sercowo-naczyniowych na ciężkość systemowej reakcji alergicznej po użądleniu przez owada</i>	50
5.2	<i>Wpływ stosowania ACEi na bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów</i>	51
5.2.1	<i>Wpływ ACEi na bezpieczeństwo fazy indukcji VIT</i>	52
5.2.2	<i>Wpływ ACEi na bezpieczeństwo fazy podtrzymującej VIT</i>	53
5.3	<i>Wpływ stosowania sartanów na bezpieczeństwo VIT</i>	54
5.4	<i>Wpływ stosowania β-blokerów na bezpieczeństwo VIT</i>	55
5.4.1	<i>Wpływ β-blokerów na bezpieczeństwo fazy indukcji VIT</i>	55
5.4.2	<i>Wpływ β-blokerów na fazę podtrzymującą VIT</i>	56
5.5	<i>Ograniczenia i walory pracy</i>	56
6	<i>Wnioski</i>	58
7	<i>Streszczenie</i>	59
7.1	<i>Wstęp</i>	59
7.2	<i>Cele pracy</i>	59
7.3	<i>Material i metody</i>	60
7.4	<i>Wyniki</i>	60
7.5	<i>Wnioski</i>	61
8	<i>Summary</i>	62
8.1	<i>Introduction</i>	62
8.2	<i>Aim of the study</i>	62
8.3	<i>Material and methods</i>	62
8.4	<i>Results</i>	63
8.5	<i>Conclusions</i>	63
9	<i>Piśmiennictwo</i>	65

Spis rycin

Rycina 1. Endotypy reakcji poużądleniowej.....	10
Rycina 2. Częstość powikłań systemowych powikłań alergicznych w trakcie fazy indukcji immunoterapii ocenianych w skali Muellera.	40
Rycina 3. Podsumowanie częstości powikłań w trakcie fazy indukcji VIT w zależności od stosowanej farmakoterapii.	44
Rycina 4. Częstość alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej immunoterapii klasyfikowanych w skali Muellera.	45
Rycina 5. Podsumowanie częstości powikłań w trakcie fazy podtrzymującej VIT w zależności od stosowanej farmakoterapii.	49

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja alergicznych reakcji systemowych wg Muellera	12
Tabela 2. Klasyfikacja alergicznych reakcji systemowych wg Ringa i Messmera	13
Tabela 3. Zakresy oznaczeń klas przeciwciał	31
Tabela 4. Komponenty alergenowe jadu osy i pszczoły oznaczane w diagnostyce HVA.....	32
Tabela 5. Schemat fazy indukcji i fazy podtrzymującej immunoterapii jadem owadów stosowany w grupie badanej.	33
Tabela 6. Dane demograficzne grupy badanej.	35
Tabela 7. Schorzenia współistniejące w grupie pacjentów z HVA poddanych immunoterapii jadem.	36
Tabela 8. Stosowanie β -blokerów, ACEi i ARB z powodu nadciśnienia tętniczego oraz choroby niedokrwiennej serca w badanej grupie w fazie indukcji VIT.....	37
Tabela 9. Stosowanie β -blokerów, ACEi i sartanów z powodu nadciśnienia tętniczego oraz choroby niedokrwiennej serca w badanej grupie w fazie podtrzymującej VIT.....	38
Tabela 10. Wpływ występowania nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca na ciężkość systemowej reakcji alergicznej wg klasyfikacji Muellera (SYS I-IV) po użądleniu przez owada przed rozpoczęciem VIT.	39
Tabela 11. Wpływ występowania nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca na ciężkość systemowej reakcji alergicznej wg klasyfikacji Muellera (SYS I-IV) po użądleniu przez owada przed rozpoczęciem VIT: podział na systemowe reakcje alergiczne bez objawów sercowo-naczyniowych vs reakcje z zajęciem układu krążenia.	39
Tabela 12. Wpływ stosowania ACEi na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie UR.	40

Tabela 13. Wpływ stosowania ACEi na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie UR.	41
Tabela 14. Wpływ stosowania β -blokerów na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie UR.	41
Tabela 15. Wpływ stosowania β -blokerów na wystąpienie powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie UR.	42
Tabela 16. Wpływ stosowania sartanów na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie UR.	42
Tabela 17. Wpływ stosowania sartanów na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie UR.	43
Tabela 18. Wpływ stosowania ACEi i β -blokera w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie UR.	43
Tabela 19. Wpływ stosowania ACEi i β -blokera w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie UR.	44
Tabela 20. Wpływ stosowania ACEi w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.	45
Tabela 21. Wpływ stosowania ACEi w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.	46
Tabela 22. Wpływ stosowania β -blokerów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.	46
Tabela 23. Wpływ stosowania β -blokerów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie fazy podtrzymującej VIT.	47
Tabela 24. Wpływ stosowania sartanów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.	47
Tabela 25. Wpływ stosowania sartanów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie fazy podtrzymującej VIT.	47
Tabela 26. Wpływ stosowania ACEi i β -blokerów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.	48
Tabela 27. Wpływ stosowania ACEi i β -blokerów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie fazy podtrzymującej VIT.	48

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

- AAAI** (ang. *American Academy of Allergy, Astma and Immunology*) - Amerykańska Akademia Alergologii, Astmy i Immunologii
- ACE** (ang. *angiotensin converting enzyme*) - konwertaza angiotensyny
- ACEi** (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors*) - inhibitory konwertazy angiotensyny
- ACEI-AAE** (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angiooedema*) - obrzęk naczynioruchowy związany z przyjmowaniem ACEi
- AE** (ang. *angiooedema*) - obrzęk naczynioruchowy
- AIT** (ang. *alergen immunotherapy*) - immunoterapia alergenowa
- APP** - aminopeptydaza P
- ARB** (ang. *angiotensin receptor blockers*) - antagoniści receptora angiotensyny II - sartany
- ATII** - angiotensyna II
- BAT** (ang. *basophil activation test*) - test aktywacji bazofilów
- bST** (ang. *basal serum tryptase*) - podstawowy poziom tryptazy
- CCD** (ang. *cross-reactive carbohydrates*) - determinanty węglowodanowe
- ChNS** - choroba niedokrwienna serca
- CM** (ang. *cutaneous mastocytosis*) - mastocytoza skórna
- DPPIV** - peptydaza dipeptydowa
- EAACI** (ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) - Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
- ESC** (ang. *European Society of Cardiology*) - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- ESH** (ang. *European Society of Hypertension*) - Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
- ELISA** (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) - test immunoenzymatyczny
- HVA** (ang. *hymenoptera venom allergy*) - alergia na jad owadów błonkoskrzydłych
- HVA-SAR** (ang. *systemic allergic reaction*) - systemowa reakcja alergiczna po użądleniu
- IDT** (ang. *intra dermal test*) - test śródskórny
- LLR** (ang. *large local reaction*) - duża, miejscowa reakcja alergiczna po użądleniu
- MCAS** (ang. *mast cell activation syndrome*) - zespół aktywacji mastocytów
- NEP** - neutralna endopeptydaza
- NT** - nadciśnienie tętnicze
- NYHA** (ang. *New York Heart Association*) - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
- P-MCAS** (ang. *primary mast cell activation syndrome*) - pierwotny zespół aktywacji mastocytów
- POChP** - przewlekła, obturacyjna choroba płuc
- RAA** - renina-angiotensyna-aldosteron

SM (ang. *systemic mastocytosis*) - mastocytoza układowa

S-MCAS (ang. *secondary mast cell activation syndrome*) - wtórny zespół aktywacji mastocytów

SPT (ang. *skin prick test*) - punktowy test skórny

WHO (ang. *World Health Organization*) - Światowa Organizacja Zdrowia

VIA (ang. *venom induced anaphylaxis*) - anafilaksja wywoływana jadem owadów błonkoskrzydłych

VIT (ang. *venom immunotherapy*) - immunoterapia jadem owadów błonkoskrzydłych

VIT-UR (ang. *ultra-rush venom immunotherapy*) - immunoterapia jadem owadów metodą ultraszybką

1. Wstęp

1.1 Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych

1.1.1 Epidemiologia

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 (48,2% przypadków) i drugą po pokarmach przyczyną anafilaksji u dzieci (20,2% przypadków) [105].

Tak częstej manifestacji HVA w obu grupach wiekowych sprzyja naturalna ekspozycja na użądlenie. W populacji ogólnej w ciągu życia co najmniej raz żądlnych jest od 56,6% do 94,5% ludzi [1]. Wpływ na częstość użądleń ma wiele czynników: stopień ekspozycji, zawód, aktywność na powietrzu, a także klimat. W klimacie o niższych średnich temperaturach - jak w Irlandii tylko 37,5% dzieci jest żądlnych przynajmniej raz w życiu, natomiast w Izraelu, ze względu na cieplejszy klimat i dłuższy sezon lotów owadów odsetek ten wynosi 56,3% [33,43]. Częściej żądlni są osoby wykonujące pracę zawodową w terenie otwartym np. pszczelarze, leśnicy [14,38,76] oraz podejmujące aktywności pozazawodowe takie jak wędkarstwo czy łowiectwo [108]. Mężczyźni oraz chłopcy należą do grupy bardziej narażonej na użądlenie [14,33], co wiąże się z częstszą ekspozycją w pracach ogrodniczych, budowlanych i innych. Wykazano, że skumulowana częstość występowania u dzieci użądlenia przez owady błonkoskrzydłe po 2 latach życia wynosi 6,8%, zaś po 5 latach 21,9%, co potwierdza dodatnią korelację między czasem ekspozycji, a prawdopodobieństwem użądlenia [23]. Częściej żądlni są mieszkańcy terenów wiejskich. W miastach dominują użądlenia przez osy, na wsi przez pszczoły [33,60].

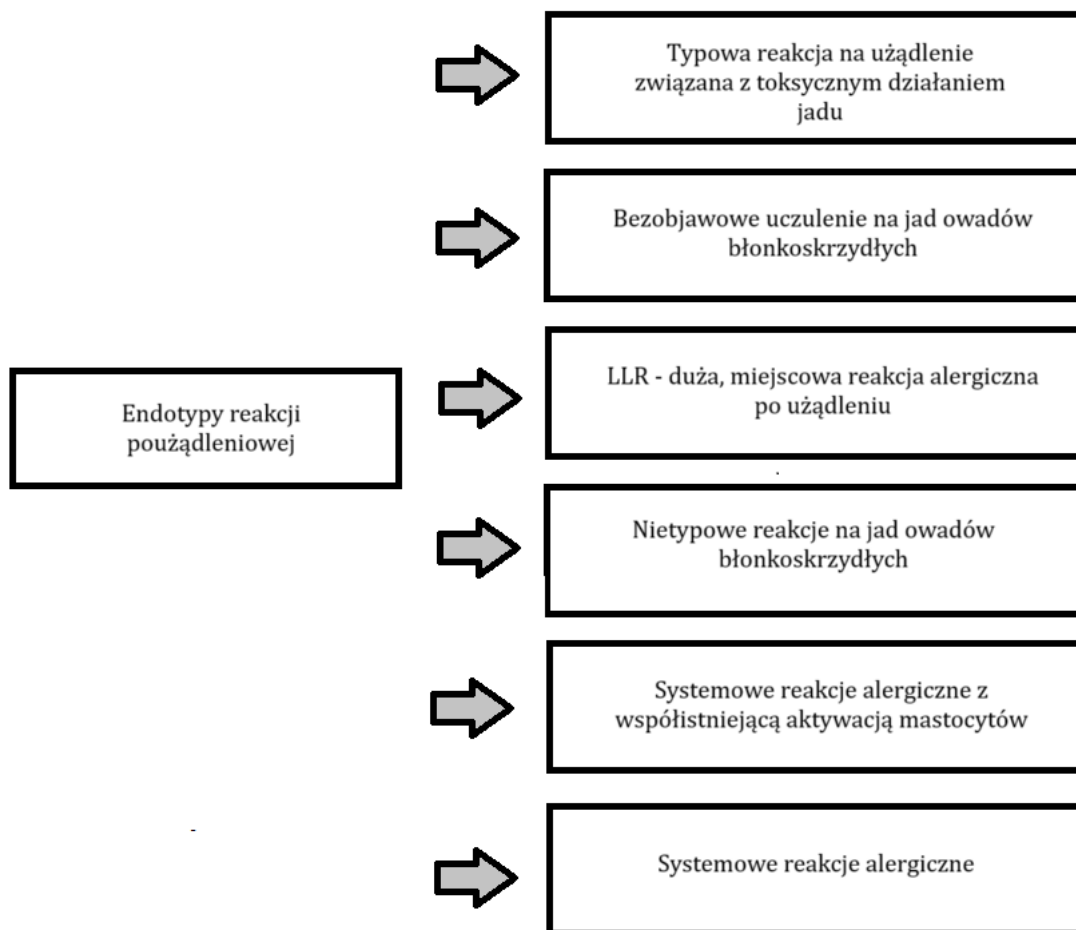
W Europie owady błonkoskrzydłe najczęściej powodujące reakcje alergiczne należą do rodziny Apidae i Vespidae. Do najważniejszych, z punktu widzenia HVA, przedstawicieli Apidae zaliczamy pszczoły (podrodzinę Apinae: *Apis mellifera* - pszczoła miodna) oraz trzmiele Bombinae (*Bombus terrestris*, *agrorum*). Rodzina Vespinae reprezentowana jest przez rodzaje: *Vespula* (*Vespa vulgaris* - osa pospolita), *Dolichovespula* (*maculata*, *arenaria*, *saxonica*, *media*), *Vespa* (*crabro*, *orientalis*, *vetulina*, *nigrithorax*) oraz podrodzinę Polistinae z rodzajem *Polistes* (*Polistes dominula* - klecanka pospolita) [10].

W północnej i centralnej Europie najbardziej rozpowszechniona jest alergia na jad pszczoły (*Apis mellifera*) oraz osy (*Vespula* spp.) [57]. Rzadszą przyczyną wystąpienia objawów HVA są szerszenie (*Vespa* spp.). W Europie zachodniej ze względu na cieplejszy klimat częstą przyczyną HVA są klecanki. Zmieniające się warunki klimatyczne sprzyjają migracji owadów, czego efektem

są coraz liczniejsze liczne gniazda klecane w Europie centralnej i wschodniej [7,10,34,85]. W Europie pojawiły się również niespotykane wcześniej gatunki szerszeni. W Hiszpanii od 2015 r. istotnym problemem staje się gatunek z rodzaju *Vespa* - szerszeń azjatycki (*Vespa vetulina* oraz *Vespa nigrithorax*). W najnowszych doniesieniach, aż $\frac{3}{4}$ pacjentów rozwijających anafilaksję po użądleniu w Hiszpani północnej identyfikuje go jako owada sprawcę [78,100].

1.1.2 Obraz kliniczny

Reakcja poużądleniowa może mieć różny przebieg. Jej nasilenie zależne jest od wielu czynników: od typu owada, ilości użądleń, miejsca użądlenia, a przede wszystkim osobniczych predyspozycji i występowaniu uczulenia na jad. Wśród tych reakcji wyróżnić można sześć endotypów (Rycina 1) [13].



Rycina 1. Endotypy reakcji poużądleniowej.

Typowa reakcja na użądlenie jest skąpoobjawowa lub ma charakter obrzęku, nadmiernego ucieplenia i bolesności w miejscu użądlenia. Objawy ustępują zwykle samoistnie w ciągu kilku godzin. Nasilenie objawów może być większe, gdy zmiany zlokalizowane są w okolicach ciała

bogatych w tkankę łączną oraz w obrębie błon śluzowych. Wystąpienie tego typu objawów traktuje się jako normalną reakcję poużądleniową. Po mnogich użądleniach, w odpowiedzi na wysoką dawkę wstrzykniętego jadu obok odczynów miejscowych mogą wystąpić odczyny narządowe, będące efektem toksycznego działania składników jadu. Obraz kliniczny reakcji toksycznych, zależnie od dawki jadu i osobniczych predyspozycji pacjenta może prowadzić do niewydolności serca, wątroby lub nerek, a nawet do zgonu [2].

Kolejnym endotypem jest bezobjawowe uczulenie na jad owadów błonkoskrzydłych. Bezobjawowe uczulenie jest częste i występuje u 9,3 do 40,7% osób w ogólnej populacji. Bardziej rozpowszechnione jest u pszczelarzy, gdzie sięga od 30 do nawet 60%, co związane jest z większą ekspozycją na jad [76,94].

Najczęstszą manifestacją alergii na jad owadów błonkoskrzydłych oraz kolejnym endotypem są miejscowe odczyny alergiczne - duże, lokalne reakcje poużądleniowe (ang. large local reactions - LLR) [66]. Charakteryzuje je występowanie obrzęku i rumienia o średnicy powyżej 10 cm oraz utrzymywanie zmian powyżej doby od czasu użądlenia. W populacji ogólnej częstość występowania LLR wynosi od 2,4% do 26,4%, wyższa jest u pszczelarzy [5]. Rzadko LLR mogą towarzyszyć objawy ogólne takie jak powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie naczyń limfatycznych i gorączka. Przebieg LLR zazwyczaj jest łagodny, poza odczynami zlokalizowanymi w okolicy jamy ustnej, krtani i gardła, które ze względu na możliwość obrzęku w zakresie górnych dróg oddechowych mogą doprowadzić do bezpośredniego zagrożenia życia. W większości przypadków LLR to reakcje IgE zależne: od 70 do 80% pacjentów z dużymi reakcjami miejscowymi ma dodatnie testy skórne z ekstraktem jadu owadów błonkoskrzydłych oraz obecne swoiste IgE. Występowanie LLR u pacjentów wiązano z relatywnie niskim ryzykiem rozwoju systemowej reakcji po kolejnym użądleniu (około 5%) zarówno u dorosłych jak u dzieci [30,32,94]. Podejście do tych odczynów zmieniła praca Bilo i wsp. [8]. Autorzy wykazali, że w grupie pacjentów z wywiadem LLR, aż 24% badanych rozwinęło po kolejnym użądleniu reakcję systemową. Czynnikiem ryzyka jej wystąpienia okazał się dodatni wynik testu skórniego (w stężeniu 0,001 ug/ml), nie wykazano związku z poziomem swoistych IgE.

Do najrzadszego endotypu reakcji na użądlenie przez owady błonkoskrzydłe zalicza się nietypowe reakcje na jad. Ich patogeneza jest niejasna, rozważa się charakter toksyczny, autoimmunologiczny oraz nadwrażliwości typu III i IV. Mogą się one objawiać pod postacią choroby posurowiczej, anemii hemolitycznej, plamicy małopłytkowej oraz Schönleina-Henocha, zapalenia naczyń oraz kłębuszkowego zapalenia nerek [54].

Najgroźniejszą manifestacją odczynów poużądleniowych są alergiczne reakcje systemowe (SAR, ang. *systemic allergic reaction*). Objawy SAR mogą dotyczyć jednego lub wielu układów:

skóry, układu oddechowego, pokarmowego oraz sercowo-naczyniowego. Do podziału ciężkości SAR powszechnie stosowana jest klasyfikacja Muellera oraz Ringa-Messmera (Tabele 1 i 2).

Tabela 1. Klasyfikacja alergicznych reakcji systemowych wg Muellera [58].

Stopień	Objawy po użądleniu
0	Nadmierny odczyn miejscowy (obrzęk >10 cm utrzymujący się ponad 24 godziny)
I	Pokrzywka, świąd, złe samopoczucie, lęk
II	Dowolny objaw z wymienionych powyżej oraz co najmniej 2 z wymienionych poniżej: - obrzęk Quinckie’go (jako pojedynczy objaw klasyfikuje odczyn do SYS II) - uczucie ucisku w klatce piersiowej - nudności, wymioty, biegunka, kolkowe bóle brzucha - zawroty głowy
III	Dowolny objaw z wymienionych powyżej oraz co najmniej 2 z wymienionych poniżej: - duszność (jako pojedynczy objaw klasyfikuje odczyn do SYS III) - świszczący oddech (jako pojedynczy objaw klasyfikuje odczyn do SYS III) - stridor krtaniowy (jako pojedynczy objaw klasyfikuje odczyn do SYS III) - zaburzenia połykania, osłabienie, poczucie „śmiertelnego lęku”
IV	Dowolny objaw z wymienionych powyżej oraz co najmniej 2 z wymienionych poniżej: - obniżenie ciśnienia tętniczego - omdlenie - utrata przytomności - nietrzymanie moczu i stolca - sinica

Tabela 2. Klasyfikacja alergicznych reakcji systemowych wg Ringa i Messmera [77].

Stopień	Skóra	Układ pokarmowy	Układ oddechowy	Układ sercowo-naczyniowy
I°	świąd, rumień, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	bez zmian	bez zmian	bez zmian
II°	jw.	nudności, kurczowe bóle brzucha, wymioty	wyciek z nosa, chrypka, duszność	tachykardia (wzrost o > 20/min) hipotensja (spadek > 20 mmHg ciśnienia skurczowego)
III°	jw.	wymioty, biegunka	obrzęk głośni obturacyja oskrzeli Sinica	wstrząs
IV°	jw.	wymioty, biegunka	zatrzymanie oddechu	zatrzymanie krążenia

Najczęściej, bo u 80% pacjentów z HVA-SYS, w przebiegu systemowej reakcji alergicznej obserwuje się występowanie objawów ze strony skóry i błon śluzowych (HVA-SYS I i II), których typowymi objawami są: świąd skóry, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy. U 50% pacjentów z HVA-SYS obserwuje się objawy oddechowe (skurcz oskrzeli, duszność, stridor krtaniowy), a prognozę tych reakcji opisuje fakt, że nawet u 60% z nich powikłaniem reakcji są zaburzenia gazometryczne i hipoksja. Rzadsze są objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz narządu rodno. Obejmują one kolkowe bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunkę. Skurcz mięśniówki gładkiej macicy może skutkować bólami podbrzusza, krwawieniami, a nawet poronieniem lub porodem przedwczesnym [66]. Do najrzadszych, ale jednocześnie najbardziej niebezpiecznych zaliczamy reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego. Manifestują się bólem w klatce piersiowej, zaburzeniami rytmu serca (dodatkowe pobudzenia nadkomorowe, komorowe, zaburzenia przewodnictwa) oraz spadkiem wartości ciśnienia z następczą dekompensacją krążenia. Hipotonia może też prowadzić do zaburzeń w zakresie krążenia wieńcowego i wystąpienia ostrych zespołów

wieńcowych, z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego włącznie [86]. Zazwyczaj mają one charakter przejściowy, jednak czasem mogą skutkować rozległymi i zagrażającymi życiu uszkodzeniami miocardium [97]. Reakcja alergiczna w postaci ostrego zespołu wieńcowego została po raz pierwszy opisana w 1950 r. [72], później w 1991 r. nazwana zespołem Kounisa [48]. Jest to ostre niedokrwienie mięśnia sercowego mające swój początek w ciągu 48 godzin od czasu reakcji alergicznej. Spowodowane jest ono działaniem substancji wydzielanych z ziarnistości mastocytów, które prowadzą do skurczu naczyń i owrzodzenia blaszki miażdżycowej, czego skutkiem może być ostre niedokrwienie mięśnia sercowego [64]. Manifestacja kliniczna tego zespołu może być różna: od subklinicznej reakcji do ciężkiego zespołu wieńcowego ze zmianami EKG i wzrostem troponiny w surowicy. Opisano do tej pory 3 typy zespołu Kounisa: typ 1 spowodowany skurczem naczyń wieńcowych u pacjenta bez pierwotnych zmian w naczyniach, typ 2 występujący u pacjentów, u których obecna była nieaktywna klinicznie choroba wieńcowa oraz typ 3 - u których doszło do zakrzepicy w stencie z naciekiem eozynofilów i komórek tucznych. Objawom sercowym zazwyczaj towarzyszą objawy skórne lub oddechowe, co ułatwia rozpoznanie alergicznej etiologii, jednak możliwe jest wystąpienie zawału jako jedynej manifestacji anafilaksji bez innych objawów [97].

Szczególnym endotypem są systemowe reakcje alergiczne na jad u pacjentów z zespołami pierwotnej aktywacji mastocytów (P-MCAS ang. *primary mast cell activation syndrome*). Do pierwotnych zespołów aktywacji mastocytów (P-MCAS) według najnowszej ich klasyfikacji należą: mastocytoza uogólniona (SM ang. *systemic mastocytosis*), skórna (CM ang. *cutaneous mastocytosis*) lub obecność klonalnych mastocytów (MC KIT D816V+) bez objawów SM ani CM. Występowanie objawów IgE-zależnej nadwrażliwości na jad owadów, a więc wtórnego zespołu aktywacji mastocytów (S-MCAS ang. *secondary mast cell activation syndrome*) u pacjenta z P-MCAS nosi nazwę mieszanego zespołu MCAS (P+S MCAS) [98,99]. Grupa pacjentów z wariantem P+S MCAS jest liczna i stanowi blisko 7% wśród reagujących objawami nadwrażliwości na jad owadów [15]. Co więcej, grupa ta jest obciążona dużym ryzykiem anafilaksji z zajęciem układu sercowo-naczyniowego i wstrząsem anafilaktycznym. Charakterystyczny jest również brak zmian skórnych [15,107]. Inną cechą charakterystyczną dla tego endotypu jest zwiększone ryzyko powikłań podczas VIT (ang. *venom immunotherapy*) i większe ryzyko niepowodzenia VIT, nakazujące wdrożenie specjalnych, modyfikowanych protokołów szczepień jadem [81].

Grupa pacjentów z systemowymi reakcjami alergicznymi na jad, co podkreśla poprzedni akapit, nie jest jednorodna. Wśród pacjentów tej grupy znajdujemy osoby o wczesnym i późnym początku objawów HVA, osoby uczulone na jeden jad lub jeden z głównych jego alergenów i osoby z tzw. podwójnym uczuleniem na jad osy i pszczoły i/lub uczulone na kilka głównych alergenów. Dodatkowo na podstawie przebiegu HVA i odpowiedzi na VIT wyróżnić można tych ze spontaniczną utratą wrażliwości na jad oraz z dobrą lub z brakiem odpowiedzi na VIT.

1.2 Immunoterapia jadem owadów błonkoskrzydłych

1.2.1 Wskazania do VIT

Immunoterapia jadem owadów błonkoskrzydłych jest metodą rekomendowaną przez wytyczne światowych towarzystw alergologicznych ze względu na skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa [95]. VIT polega na wielokrotnym, regularnym podawaniu rosnących dawek szczepionki jadu owadów w okresie 3-5 lat, czego efektem jest wytworzenie tolerancji klinicznej na jad i protekcja pacjentów z najcięższymi postaciami HVA. Udokumentowano również, że VIT znacznie poprawia jakość życia - skuteczniej, niż profilaktyka farmakologiczna. Skuteczność immunoterapii jadem przewyższa skuteczność immunoterapii innymi alergenami, w tym także alergenami powietrznopochodnymi [25].

Do VIT kwalifikowani są pacjenci w przewadze z ciężkimi objawami IgE-zależnej reakcji nadwrażliwości na jad owadów. Immunoterapia jadem owadów bezwzględnie zalecana jest u pacjentów, u których wystąpiły objawy HVA zagrażające życiu tj. zaliczanych do III i IV stopnia według klasyfikacji Muellera lub objawy obrzęku górnych dróg oddechowych. Względny wskazaniem do wdrożenia VIT są reakcje systemowe niższych stopni ciężkości (HVA-SYS I-II) w sytuacji znacznego obniżenia jakości życia spowodowanego lękiem przed użądleniem. Ostatnie wytyczne EAACI (ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) jak i AAAI (ang. *American Academy of Allergy, Astma and Immunology*) dopuszczają także możliwość wdrożenia VIT u pacjentów z nawrotowymi, ciężkimi alergicznymi odczynami miejscowymi. Kandydatami do VIT z powodu LLR mogą być pszczelarze lub osoby zawodowo narażone na wielokrotne użądlenia przez owady [31,95].

Niezbędnym elementem kwalifikacji do VIT jest wykazanie obecności sIgE skierowanych przeciwko ekstraktowi jadu lub przeciwko jego alergenom głównym w jednym z niżej wymienionych testów:

1. Dodatniego wyniku punktowego testu skórniego z ekstraktem jadu w stężeniu od 100-300 mcg/ml lub testu śródskórnego w stężeniu 0,001 mcg/ml do 1 mcg/ml.
2. Wykazania obecności swoistych przeciwciał IgE przeciwko ekstraktowi jad w stężeniu $>0,35$ UI/ml w surowicy (u pacjentów z mastocytozą wystarczające stężenie powyżej 0,17 UI/ml).
3. Dodatnich wyników sIgE przeciwko głównym alergenom zawartym w ekstrakcie jadu osy i pszczoły. Są to w chwili obecnej molekuly Api m 1, Api m 3, Api m 4, Api m 10 (jad pszczoły) i Ves v 1 lub Ves v 5 (jad osy). Api m 1 będący najistotniejszym alergenem nie jest wykrywany nawet w 43% przypadków. Oznaczenie dwóch komponentów alergenowych: Api m 1 i Api m 10

pozwała na diagnozę w 86,8% pacjentów. Największą czułość badania– 94,4% można osiągnąć oznaczając 6 komponentów: Api m 1-5, Api m 10 [45]. Pacjenci uczuleni na jad osy wykazują głównie obecność sIgE przeciwko Ves v 1 i Ves v 5. Ich oznaczenie umożliwia rozpoznanie u 92-94% pacjentów [26].

U około 30% pacjentów z HVA wynik badań diagnostycznych jest dodatni zarówno z ekstraktem jadu pszczoły jak i osy, podczas gdy rzeczywista alergia na oba te gatunki owadów jest znacznie rzadsza, bo występuje u kilku procent pacjentów [9].

Tzw. „podwójne uczulenie” może mieć kilka przyczyn:

- Dodatni wynik testów diagnostycznych z jadem osy i pszczoły wynikający z podobieństwa epitopów zlokalizowanych na głównych alergenach o podobnej budowie, tj. na alergenach homologicznych. Do takich molekuł alergenowych należą: hialuronidaza (Api m 2/Ves v 2), dipeptylopetydaza IV (Api m 5/Ves v 3) i witellogenina (Api m 12/Ves v 6) [9].
- Innym powodem „podwójnego uczulenia” jest pozorne uczulenie, wynikające z obecności przeciwciał sIgE reagujących z determinantami węglowodanowymi (ang. CCDs: *cross-reactive carbohydrate determinants*), obecnymi w strukturze alergenów jadu pszczoły i osy: Api m 1- Api m 5, Api m 7-Api m 11 oraz Ves v 2, Ves v 3, Ves v 6.
- Rzeczywista alergia na jad obu owadów co w praktyce klinicznej zdarza się bardzo rzadko.

Środkiem ułatwiającym diagnostykę jest stosowanie w CCD komponentów rekombinowanych niezawierających reszt węglowodanowych oraz blokerów anty-CCD. Uczulenie potwierdzone może być również testem aktywacji bazofilów (BAT- *basophil activation test*). Zastosowanie tej procedury jest jednak ograniczone dostępnością aparatury oraz względami ekonomicznymi [65].

1.2.2 Przeciwwskazania do VIT

W procesie kwalifikacji do VIT konieczne jest uwzględnienie przeciwwskazań do podjęcia terapii. Bezwzględny przeciwwskazaniem do VIT są: niekontrolowana astma, aktywna faza choroby o podłożu autoimmunologicznym niereagujące na leczenie, AIDS oraz wiek poniżej 2 roku życia. Nie zaleca się rozpoczynania VIT u ciężarnych, natomiast możliwe jest kontynuowanie VIT w fazie podtrzymującej u kobiet, które dotychczas dobrze tolerowały leczenie [95].

Do przeciwwskazań względnych należą: częściowo kontrolowana astma, nowotwory złośliwe, choroby autoimmunologiczne w okresie remisji, przyjmowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, wiek poniżej 5 roku życia, zakażenie wirusem HIV (stadium A i B; CD4+>200/μl), przewlekłe zakażenia, niedobory odporności, przyjmowanie leków immunosupresyjnych, choroby psychiczne lub zaburzenia poznawcze [95].

Szeroko dyskutowanym przeciwwskazaniem do VIT było stosowanie w farmakoterapii inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi - ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors*).

Do czasu opublikowania w 2015 r. wytycznych EAACI przyjmowanie tej grupy leków w trakcie immunoterapii jadem owadów było bezwzględnie przeciwwskazanie. Spowodowane było to istnieniem teoretycznych przesłanek oraz wynikiem kilku badań obserwacyjnych sugerujących możliwy negatywny wpływ na przebieg immunoterapii jadem oraz reakcji poużądleniowej [4,19,80]. Wytyczne amerykańskie z 2017 r. [31] sugerują, że ze względu na sprzeczność badań w tej materii oraz istnienie doniesień o potencjalnym wzroście ryzyka powikłań podczas VIT należy rozważyć zamianę leku na inny, jeżeli jest to możliwe. Jednak stanowisko to, podkreśla fakt przewagi korzyści płynących z immunoterapii nad potencjalnym ryzykiem związanym ze stosowaniem ACEi w trakcie odczulania jadem owadów. Podobne do amerykańskich ekspertów stanowisko prezentowane było w 2015 r. w zaleceniach EAACI dotyczących AIT (ang. *allergen immunotherapy*) [74]. Według obecnych zaleceń EAACI z roku 2018 [95], terapia inhibitorami konwertazy angiotensyny może być kontynuowana w trakcie VIT, jednak pacjent powinien być poinformowany o potencjalnie zwiększonym ryzyku powikłań w trakcie VIT. Najnowsze zalecenia EAACI zwracają uwagę na rosnącą ilość badań wskazujących na brak związku pomiędzy powikłaniami, a farmakoterapią ACEi w trakcie immunoterapii i wykazują potrzebę przeprowadzenia badań prospektywnych dotyczących tego zagadnienia [75]. W najnowszej publikacji przedstawiającej wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania obejmujących grupę aż 1425 pacjentów wykazano, że ACEi stosowane w trakcie VIT nie zwiększa ryzyka powikłań [93].

1.2.3 Skuteczność immunoterapii jadem owadów

Ocena skuteczności VIT została udokumentowana w badaniach klinicznych i metaanalizie opublikowanej w bazie Cochrane w 2012 r., gdzie skuteczność immunoterapii jadem owadów sięgała 97,3% [16]. Czynnikiem ryzyka niepowodzenia VIT są: podwyższone stężenie tryptazy w osoczu i/lub rozpoznanie mastocytozy oraz VIT jadem pszczoły [82,83]. Niższa skuteczność VIT jadem pszczoły jest przypisywana kilku czynnikom. Jedną z przyczyn tego zjawiska ma być niższa dawka kumulacyjna jadu pszczoły, niż jadu osy podawana w przebiegu VIT, inną zaś uczulenie na molekułę Api m 10, której stężenie w ekstrakcie jadu w szczepionce może być niedostateczne [12,45,47].

1.2.4 Bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów

VIT jest bezpieczną procedurą. Nie odnotowano dotychczas zgonów w przebiegu tego leczenia [96]. W trakcie immunoterapii najczęstszymi powikłaniami są reakcje miejscowe o łagodnym charakterze i ustępujące samoistnie [67]. Znacznie rzadsze są alergiczne reakcje systemowe. Do ich rozwoju najczęściej dochodzi w fazie indukcji immunoterapii. W badaniu Stoevesandt i wsp. w ciągu 12 lat i w trakcie 812 cykli indukcji VIT odnotowano tylko 25 przypadków SAR [90]. Do oceny stopnia nasilenia SAR zostały stosowane jest kilka skal: Muellera, Ringa-Messmera, Muraro oraz WAO co utrudnia porównywanie dotychczas przeprowadzonych badań nad częstością powikłań podczas VIT.

Do bezdyskusyjnych czynników predykcyjnych powikłań VIT zaliczamy immunoterapię jadem pszczoły, podwyższony poziom tryptazy [28,81,93] oraz rozpoznanie u pacjenta mastocytozy lub innej choroby z kręgu klonalnych zespołów aktywacji mastocytów [62]. Ponadto u pacjentów z alergią na jad pszczoły zaobserwowano, że obecność wysokich poziomów sIgE przeciwko rApi m 1 i rApi m 5 w badaniach komponentowych jest potencjalnym markerem częstszego występowania powikłań w trakcie VIT [28,79]. Wykazywano również częstsze występowanie powikłań u kobiet oraz w szybkich protokołach VIT (rush, ultra-rush) [56,84]. Analizowano również wpływ stosowanych preparatów w trakcie odczulania. Nie wykazano istotnego wpływu użytego preparatu (wodny roztwór, preparat typu depot) na częstsze występowanie SR w trakcie VIT [17]. Istotny okazał się stopień oczyszczenia - oczyszczone wodne preparaty rzadziej były przyczyną nie tylko reakcji lokalnych, ale również reakcji systemowych w porównaniu do preparatów nieoczyszczonych [6,11].

Niejasny i ciągle dyskutowany pozostaje wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny na częstość powikłań w trakcie VIT. Mechanizm działania tej grupy leków: między innymi akumulacja bradykininy, osłabienie kompensacyjnego mechanizmu układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) w trakcie hipotensji stwarza teoretyczne podstawy do obaw o wpływ farmakoterapii ACEi na przebieg immunoterapii.

1.3 Charakterystyka ACEi

Leki z grupy ACEi są powszechnie stosowane, a wskazania do ich zastosowania rosną. Leki te budzą naturalny, wobec ich zalet terapeutycznych, entuzjizm kardiologów, diabetologów oraz nefrologów. Jednak poza dobroczynnym wpływem na kondycję naczyń i stabilizację ciśnienia tętniczego, ACEi mogą potencjalnie wpływać na cięższy przebieg reakcji alergicznych, także tych występujących jako powikłania VIT. Efektem działania tej grupy leków jest hamowanie układu RAA, 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 [20,24].

Wymusza to na alergologach konieczność znajomości zarówno wskazań do zastosowania ACEi w farmakoterapii, znajomości teoretycznych podstaw oddziaływania na przebieg reakcji alergicznej jak i danych pochodzących z badań klinicznych dokumentujących wpływ leczenia ACEi na przebieg i skuteczność VIT.

1.3.1 ACEi mechanizm działania

Zahamowanie fizjologicznej aktywności układu RAA jest zasadniczym mechanizmem działania inhibitorów ACE. Oś układu stanowią: renina - enzym proteolityczny wytwarzany przez aparat przykłębuszkowy, którego wydzielanie jest regulowane przez czynniki humoralne, hormonalne i hemodynamiczne. Istotną częścią układu przykłębuszkowego są komórki płamki gęstej, które mają zdolność do detekcji stężenia jonów sodu w kanaliku dystalnym. Wzrost wydzielania reniny obserwuje się w przypadku spadku ciśnienia w tętniczce doprowadzającej oraz wzrostu stężenia jonów sodu w kanaliku dystalnym. Wzrost stężenia reniny prowadzi do zwiększenia wytwarzania z angiotensynogenu angiotensyny I, która jest głównym substratem dla konwertazy. Enzym ten produkowany jest w głównej mierze w tkance płucnej, jednak jest również wytwarzany w ścianie naczyń krwionośnych, w sercu, mózgu oraz przez fibroblasty i makrofagi. Działanie ACE polega na odłączeniu z C-końca angiotensyny I dwóch aminokwasów co ostatecznie doprowadza do utworzenia 8 aminokwasowego białka - angiotensyny II (ATII). Warto zaznaczyć, że podobne działanie do ACE, choć w znacznie mniejszym stopniu wywierają mogą inne związki: katepsyna G, tonina oraz uwolniona z komórek tłuszczowych chymaza.

Angiotensyna II wykazuje plejotropowe działanie poprzez receptory AT1 i AT2. Aktywacja receptorów AT2 zasadniczo powoduje działania antagonistyczne względem pobudzenia receptorów AT1. Jednak ich ekspresja ma głównie miejsce w życiu płodowym, później ich liczba staje się ograniczona. Największe znaczenie mają receptory AT1: ich pobudzenie skutkuje skurczem mięśni gładkich, proliferacją mięśniówki i tkanki łącznej, wzrostem aktywności układu współczulnego i wydzielania wazopresyny oraz aldosteronu. Dodatkowym skutkiem jest działanie prozakrzepowe. Poprzez pobudzenie wydzielania wazopresyny i ośrodka pragnienia wzmaga retencję wody. Angiotensyna II sprzyja uwalnianiu aldosteronu z kory nadnerczy, który powoduje aktywację pompy sodowo-potasowej w nefronach prowadząc do wzrostu stężenia sodu w surowicy, jednocześnie obniżając poziom potasu [41]. Posiada również działanie wazokonstrykcyjne przez skurcz mięśni gładkich naczyń oraz zwiększenie uwalniania noradrenaliny z neuronów obwodowych, co ostatecznie skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego. Dodatkowym istotnym działaniem angiotensyny

II jest wzmożenie proliferacji mięśni gładkich naczyń oraz mięśnia sercowego (odpowiada za tzw. remodeling mięśnia sercowego) [35]. Dodatkowo wykazuje działanie mitogenne oraz proksydacyjne [22] a poprzez aktywację makrofagów i wytwarzanie substancji zwiększających adhezję elementów morfotycznych do śródbłonna wykazuje działanie proaterogenne.

Zahamowanie negatywnych skutków działania ATII jest jednym z głównych aspektów działania ACEi. Należy jednak nadmienić, że konwertaza angiotensyny poprzez swoje podobieństwo do kininazy II wpływa dodatkowo na dezaktywację i degradację peptydów o działaniu wazodilatacyjnym tj. bradykininy i substancji P [35,46]. Bradykinina powstaje z rozszczepienia prekursora - kininogenu przez tkankową i osoczną kallikreinę. Jej aktywne formy mają krótki okres półtrwania (ok. 17 sekund) w związku z szybką degradacją głównie przez konwertazę angiotensyny (ACE), aminopeptydazę P (APP) oraz w mniejszym stopniu przez neutralną endopeptydazę (NEP) i peptydazę dipeptydową (DPPIV). Przy inhibicji ACE rozkład w największej mierze zależy od APP [41]. Zahamowanie działania ACE powoduje akumulację i przedłużenie okresu półtrwania bradykininy przez zwolnienie metabolizmu i degradacji. Ta łącząc się z receptorami BK2 powoduje wazodilatację i hipotensję głównie przez wzmożoną produkcję tlenku azotu i prostaglandyny I₂ i wzrost uwalniania prostacykliny. Aktywuje również mastocyty do produkcji histaminy i substancji chemotaktycznych [35,46]. Skutkiem tego jest zwiększenie hipotensyjnego potencjału leków z grupy ACEi, ale jednocześnie możliwość występowania działań niepożądanych takich jak kaszel oraz obrzęk naczynioruchowy.

1.3.2 ACEi wskazania do stosowania w farmakoterapii

1.3.2.1 Wskazania kardiologiczne

ACEi pierwotnie zostały wprowadzone w celu leczenia nadciśnienia tętniczego. W trakcie badań dostrzeżono ich pozytywny wpływ na powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego oraz korzystne działanie u pacjentów z dysfunkcją pozawałową mięśnia sercowego i z niewydolnością serca. Obecnie są lekami pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego według ESC/ESH (ang. *European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension*) [41]. Charakteryzują się wyjątkowo korzystnym działaniem na powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego poprzez obniżenie obciążenia wstępnego i następczego i zmniejszenie przerostu mięśnia sercowego [35]. Poprawiają kondycję śródbłonna naczyniowego opóźniając tym samym postęp nefropatii - szczególnie cukrzycowej [37,41,73]. W związku z tym są lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia szczególnie u pacjentów obciążonych dodatkowo niewydolnością krążenia i/lub cukrzycą [35,41].

Są ważnym elementem terapii w niewydolności serca. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego stosowanie ACEi wskazane jest u pacjentów w każdym stopniu zaawansowania niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association*). Przeprowadzono liczne badania udowadniające, że zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny u chorych z pozawałową niewydolnością serca wpływa w znaczący sposób na skrócenie czasu hospitalizacji, poprawę frakcji wyrzutowej, zmniejszenie śmiertelności i doprowadza do poprawy jakości życia (zaszeregowanie do niższej klasy NYHA). W zaleceniach wielu towarzystw ACEi stanowią podstawę leczenia niewydolności serca. Włączenie tej grupy leków do farmakoterapii łagodzi objawy niewydolności, wpływa na poprawę wydolności fizycznej oraz zmniejsza częstość hospitalizacji. Dodatkowo ich zastosowanie w terapii zmniejsza częstość występowania arytmii u chorych z napadowym migotaniem przedsionków i zastoinową niewydolnością serca [41].

ACEi cofają przerost i włóknienie mięśnia sercowego w największym stopniu ze wszystkich leków hipotensyjnych. Hamują nadcisnieniową przebudowę naczyń krwionośnych, zmniejszają wymiar kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej oraz spowalniają procesy miażdżycowe w naczyniach wieńcowych i obwodowych poprzez redukcję silnego wzrostowego wpływu angiotensyny II na mięsień sercowy. Dodatkowo ograniczenie nadmiernej produkcji angiotensyny II prowadzi do zmniejszenia aktywności układu współczulnego co minimalizuje negatywny wpływ katecholamin na układ sercowo-naczyniowy: dochodzi do spadku częstości akcji serca, ekonomizacji skurczu oraz zahamowania apoptozy kardiomiocytów. Obwodowe zablokowanie układu RAA skutkuje obniżoną syntezą aldosteronu, zmniejszeniem zatrzymywania jonów sodu i wzrostem diurezy. Innym korzystnym działaniem w niewydolności serca jest zahamowanie prozapalnych cytokin takich jak interleukina 1 i 6 oraz TNF-alfa [41,73].

Inhibitory konwertazy angiotensyny mają również wpływ na przebieg choroby niedokrwiennej serca poprzez poprawę funkcji śródbłonna: stabilizują blaszkę miażdżycową co związane z redukcją liczby makrofagów oraz zmniejszeniem naprężeń ściany naczyń [36]. Warunkuje to rozszerzeniem ich zastosowania w ostrych zespołach wieńcowych oraz w prewencji wtórnej i pierwotnej choroby wieńcowej. Szczególnie ważnym działaniem jest istotna poprawa rokowania przy wczesnym włączeniu do farmakoterapii u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Wykazano, że wczesne podanie tej grupy leków w zawałe mięśnia sercowego (już w pierwszej dobie) wiąże się z istotną redukcją śmiertelności przez korzystny wpływ na pozawałową przebudowę lewej komory zmniejszając chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pozytywny wpływ ACEi w ostrej fazie zawału wyjaśnia się zmniejszeniem rozległości martwicy, szybszą poprawą kurczliwości ogłuszonych kardiomiocytów oraz zachowaniem równowagi fibrynolitycznej. Dodatkowym korzystnym działaniem w kontekście choroby niedokrwiennej serca jest hamowanie rozwoju tolerancji na azotany w trakcie farmakoterapii inhibitorami konwertazy angiotensyny [36].

Jeden z przedstawicieli ACEi: ramipril posiada wskazanie rejestracyjne do włączenia u pacjentów wyłącznie z obecnością wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Włączenie leku do farmakoterapii w badaniach w istotny sposób zmniejszało częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstość zawałów mięśnia sercowego i udarów mózgu.

1.3.2.2 Wskazania diabetologiczne i nefrologiczne

ACEi są dodatkowo lekami stosowanymi w diabetologii i nefrologii. W nefropatiach o różnej etiologii zmniejszają białkomocz obniżając ciśnienie wewnątrzkrębkowe przez zmniejszenie oporu tętniczek odprowadzających i umożliwiają wydłużenie czasu do leczenia nerkozastępczego poprzez hamowanie tempa zmniejszania się filtracji kłębuszkowej. Hamują szkliwienie kłębuszków nerkowych, a tym samym włóknienie nerek. Dla diabetologów szczególnie ważnym aspektem jest fakt, że leki z grupy ACEi posiadają pozytywne działanie metaboliczne. Korzystnie wpływają na profil glikemii, redukują insulinooporność oraz dodatkowo przeciwdziałają powikłaniom cukrzycy takim jak makroangiopatia i nefropatia cukrzycowa. Ponadto potwierdzono, że stosowanie tej grupy leków u pacjentów chorujących na cukrzycę zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [35–37].

Podsumowując: ze względu na dodatkowe korzyści inhibitory ACE są preferowanymi lekami hipotensyjnymi u pacjentów z niewydolnością serca, dysfunkcją skurczową lewej komory, chorobą wieńcową, miażdżycą tętnic szyjnych, nefropatią z białkomoczem lub mikroalbuminurią, cukrzycą i zespołem metabolicznym.

1.3.3 Działania niepożądane ACEi

Mnogość zastosowań tej grupy leków wymaga od nas dokładnej znajomości spektrum ich działań niepożądanych. Około 19% pacjentów przerywa farmakoterapię ACEi ze względu na efekty uboczne. Czynnikiem ryzyka ich występowania w trakcie stosowania ACEi są: wiek, płeć kobieca, palenie papierosów i alergia w wywiadzie. Jednym z najczęstszych jest uporczywy, suchy kaszel odnotowywany u od 9,9-35% pacjentów [52]. Typowo jest suchy z towarzyszącym uczuciem drapania w gardle. Jego pojawienie się trakcie farmakoterapii jest niezależne od dawki leku. Częściej występuje u kobiet oraz przedstawicieli rasy żółtej i czarnej. Może pojawić się może po pierwszej dawce, ale również po kilku miesiącach stosowania. Po odstawieniu leczenia kaszel mija po 1-4 tygodniach, ale utrzymywać może się nawet do 3 miesięcy. Obecnie uważa się, że powstanie tego działania niepożądanego związane jest z działaniem bradykininy i substancji P na aferentne włókna nerwu błędnego w związku ze zmniejszeniem ich degradacji w trakcie inhibicji przez ACE.

Dodatkowo w patomechanizmie bierze się pod uwagę polimorfizm genu bradykininy oraz wywoływanie stanu zapalnego przez prostanoidy i tlenek azotu [106].

Z punktu widzenia alergologii istotnym działaniem niepożądanym są skurcz oskrzeli (mogący prowadzić do zaostrzenia astmy oraz POChP) [46] oraz rzadki, ale jeden z najgroźniejszych objawów niepożądanych ACEi: obrzęk naczynioruchowy (ACEi-AAE ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema*) występujący u 0,1-0,5% pacjentów stosujących te preparaty, u części przybiegający w skrajnie ciężkiej formie [46,69,71,103]. Pierwszy przypadek tego działania niepożądanego opisano w 1980 r. [102]. Ostatnie badania pokazują, że nawet około 30% obrzęków naczynioruchowych może być związane ze stosowaniem ACEi [3]. W jego przebiegu dochodzi do obrzęku skóry i tkanki podskórnej. Najczęściej zlokalizowany w okolicy głowy i szyi (70% - wargi, 52% język, 59% gardło) [3]. Sporadycznie może doprowadzić do lokalnego obrzęku śluzówki jelita powodując nietypowe objawy ze strony układu pokarmowego (nagłe, silne bóle brzucha) [70]. Może dotyczyć również krtani, co związane jest z bezpośrednim zagrożeniem życia - opisywano przypadki niewydolności oddechowej spowodowanej podśluzówkowym obrzękiem języka, krtani i gardła po podaniu leków z grupy ACEi (wymagające zabiegu intubacji lub tracheostomii) [71]. Czas pomiędzy wdrożeniem do terapii tej grupy leków, a wystąpieniem tego objawu niepożądanego jest zróżnicowany - najczęściej powikłanie to pojawia się w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia - zazwyczaj (50%) tydzień po włączeniu do farmakoterapii, ale zmiany obrzękowe mogą również pojawić się nawet po kilku latach stosowania leku [21,71]. Badania sugerują, że obrzęk występujący po dłuższym czasie terapii jest często wstępnie mylnie diagnozowany i traktowany jako obrzęk alergiczny [51]. Zwiększone ryzyko rozwoju tego efektu ubocznego występuje u rasy czarnej oraz w mniejszym stopniu u palaczy oraz kobiet. Czynnikiem ryzyka jest również starszy wiek [41].

Obrzęk naczynioruchowy związany z ACEi jest obrzękiem bradykininowym. Jego cechą charakterystyczną jest powolne narastanie (do 24 godzin) oraz brak obecności świądu. W przeciwieństwie do obrzęków alergicznych typowo nie towarzyszy mu pokrzywka. Ma charakter samoograniczający, zazwyczaj ustępuje samoistnie po 2-5 dniach. Co ważne - jest oporny na leki przeciwhistaminowe i sterydy (skuteczne w obrzęku histaminowym). Może zatem zagrażać życiu wskutek lekoopornej niedrożności dróg oddechowych [41,69,71,103]. Obecnie nie jest znane skuteczne leczenie. Empirycznie stosowane w leczeniu są kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe oraz adrenalina - brak jednak jednoznacznych dowodów skuteczności. Zakładano, że w leczeniu efektywne może być użycie selektywnego antagonisty receptora bradykininowego - ictabantu. Jego skuteczność wykazano w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego związanego z niedoborem C1 inhibitora. Jednak w przeprowadzonym wielośrodkowym randomizowanym prospektywnym badaniu nie wykazano korzyści terapeutycznych w związku z włączeniem ictabantu do leczenia [87].

Obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem ACEi związany jest z akumulacją bradykininy, która w normalnych warunkach jest metabolizowana głównie przez ACE. Łącząc się z naczyniowymi receptorami (głównie BK2 i NK) powoduje wazodilatację i wzrost przepuszczalności naczyń, co generuje śródmiąższową akumulację płynów, czego ostatecznym skutkiem jest powstanie miejscowego obrzęku, wzrost ucieplenia i powstanie rumienia. Warto zaznaczyć, działanie to jest 10-20 razy silniejsze, niż w przypadku histaminy [18]. Dodatkowo stymulując zakończenia nerwowe generuje ból. Bradykinina wykazuje działanie miorelaksacyjne na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, przez co przyczynia się do spadku ciśnienia tętniczego. Antagonistycznie wpływa na mięśnie gładkie macicy i oskrzeli. Ponadto odpowiada za wzrost wydzielania adrenaliny z kory nadnerczy i stymuluje wytwarzanie prostaglandyn i histaminy [18,29]. Warto jednak pamiętać, że poza ACE (kininaza II) istnieje jej drugi szlak degradacji. W części zostaje przekształcona przez kininazę I do aktywnego metabolitu Des-Arg9-BK, który wykazuje powinowactwo do receptora BK1. Średnio połowa pacjentów doświadczających obrzęku naczynioruchowego związanego ze stosowaniem ACEi może mieć defekt metabolizmu Des-Arg9-BK co prowadzi do jej akumulacji. Degradacja tego metabolitu w głównej mierze zależna jest od aminopeptydazy P (APP). Swój udział w genezie obrzęku naczynioruchowego ma również substancja P, która rozkładana jest przez ACE oraz neutralną endopeptydazę (NEP) i przez receptory NK1 zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych. Sugeruje się obecnie, że genetyczne uwarunkowania dotyczące stężenia peptydaz mają decydujące znaczenie w predyspozycji do powstania obrzęku naczynioruchowego w przebiegu farmakoterapii ACEi. Oporność AE związanego z ACEi na ictabant wskazuje na większą rolę w genezie obrzęku substancji P oraz Des-Arg-BK, które wiążą się z innymi receptorami (BK1, NK1) [41].

Prawidłowo działający układ RAA jest mechanizmem kompensującym w trakcie hipotensji rozwijającej się w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego. Obserwowano, że u pacjenci z HVA, przed wdrożeniem VIT w badaniach laboratoryjnych mieli istotnie klinicznie obniżone stężenia reniny, angiotensynogenu, angiotensyny I i II w osoczu krwi w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo – niższe stężenie wiązało się z cięższym przebiegiem reakcji [39]. Ponadto w innym badaniu u pacjentów z wyższym ryzykiem anafilaksji w trakcie VIT posiadali dysfunkcję układu RAA, który nie odpowiadał adekwatnie w trakcie hipotensji [40]. Istnieją doniesienia, że wpływ wariantu angiotensynogenu (AGT M235T MM) jest związany z cięższym przebiegiem reakcji u pacjentów z HVA [63].

1.4 Wpływ leków hipotensyjnych na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej

Badając wpływ leków hipotensyjnych przeprowadzono doświadczenia na modelach zwierzęcych (myszy) mające na celu wyjaśnić wpływ stosowania inhibitorów ACEi oraz β -blokerów na ryzyko anafilaksji. Użycie w farmakoterapii u myszy jednocześnie ramiprilu i metoprololu prowadziło do wzrostu poziomu histaminy, serotoniny, leukotrienu C₄ i prostaglandyny 2 w surowicy, czyli mediatorów uwalnianych przez komórki tuczne podczas anafilaksji. Wyniki badań sugerowały, że jednoczesne stosowanie ACEi i β -blokerów może zwiększać stymulację komórek tucznych przez obniżenie progu ich aktywacji. W przypadku ramiprilu nie odnotowano znaczącego wpływu, jednak dołączenie do terapii β -blokera przyczyniało się do statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka rozwoju ciężkiej anafilaksji. Ostatecznym wnioskiem z badań było stwierdzenie, że ACEi oraz β -blokery w monoterapii mogą zwiększać ryzyko anafilaksji, efekt ten jednak potęgowany w przypadku stosowania tych leków jednocześnie [59].

W przeprowadzonym wieloośrodkowym badaniu analizowano wpływ stosowania różnych leków hipotensyjnych: w tym β -blokerów, ACEi, blokerów kanału wapniowego i diuretyków na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Wykazano, że stosowanie leków o tym działaniu jest związane z podwyższonym ryzykiem objawów ogólnoustrojowych anafilaksji i większą częstością przyjęć do szpitala niezależnie od wieku, płci, czynnika wywołującego oraz towarzyszącej choroby płuc [50].

1.4.1 β -blokery, a przebieg reakcji alergicznych

β -blokery są istotną i powszechnie stosowaną grupą leków stosowanych głównie ze wskazań kardiologicznych. Ze względu na blokadę receptorów β_1 i β_2 adrenergicznych istnieją teoretyczne przesłanki, by twierdzić, że zastosowanie tych leków może w znaczący sposób osłabić działanie epinefryny zastosowanej w trakcie leczenia wstrząsu anafilaktycznego przebiegającego z hipotensją. Przeprowadzono wiele badań klinicznych - zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach badających tę materię [53]. Istnieje również wiele kazuistycznych doniesień opisujących ciężkie przypadki pacjentów opornych na leczenie wstrząsu w trakcie stosowania β -blokerów [42,44,61]. Leki te istotnie modyfikują działanie epinefryny, niezbędne może być użycie wyższych dawek leku w trakcie czynności ratunkowych. Poza tym leczenie może być nieefektywne i powikłane odruchem wazowagalnym wzmagającym bradykardię [49]. Obecnie jednak brak jednoznacznych dowodów, że stosowanie β -blokerów związane jest z częstszym występowaniem reakcji anafilaktycznych [75]. Zwraca się jednak uwagę na możliwość, że jednoczesne stosowanie w terapii ACEi oraz β -blokerów może wpływać na ciężkość reakcji alergicznej niezależnie od czynnika wywołującego i sprawiać, że zastosowana farmakoterapia może być mniej nieskuteczna [104].

β -blokery są grupą leków, która często jest stosowana wraz z ACEi u pacjentów poddanych procedurze VIT. Wiąże się to z faktem, że pacjenci powyżej 40 roku życia są najliczniejszą grupą wśród odczulanych na jad owadów błonkoskrzydłych. Ze względu na wiek pacjenci Ci częściej są obciążeni są dodatkowymi schorzeniami jak niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca czy choroby nerek wymagających wdrożenia farmakoterapii.

1.5 Wpływ ACEi na HVA

1.5.1 ACEi, a potencjalizacja reakcji alergicznej na jad owadów

Z uwagi na przesłanki teoretyczne ACEi mogą mieć wpływ na przebieg anafilaksji, w tym anafilaksji po użądleniu przez owada. Ich potencjalny wpływ na przebieg reakcji alergicznej u pacjentów z nadwrażliwością na jad owadów był przedmiotem doniesień kazuistycznych, obserwacyjnych badań jedno- i wielośrodkowych, ale ich wyniki są niejednoznaczne.

Kazuistyczne doniesienia na temat negatywnego wpływu na przebieg reakcji alergicznych opisywano u pacjentów z alergiami pokarmowymi [55,96]. Raportowano również występowanie przypadków powikłań pod postacią anafilaksji z ciężką hipotensją w trakcie fazy kontynuacji VIT u pacjentów stosujących ACEi [68]. W związku z licznymi doniesieniami na temat wpływu ACEi na przebieg alergii na jad owadów, Stumpf i inni przeprowadzili przegląd literatury bazy Medline od 1966 do 2006 roku. Stwierdzono, że zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w farmakoterapii u osób z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych może zaostrzać i potencjalnie powodować ich ciężki, zagrażający życiu przebieg. Ryzyko takiego wpływu jest jednak trudne do oszacowania i wymaga dalszych badań [92].

W celu identyfikacji czynników zwiększających reakcji anafilaktycznej u pacjentów z HVA przeprowadzono liczne badania: w retrospektywnym, wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym obejmującym 962 pacjentów analizowano 6 czynników ryzyka związanych z anafilaksją po użądleniu polnym. Wykazano związek ciężkich reakcji z podwyższonym stężeniem tryptazy, starszym wiekiem, płcią męską oraz alergią na jad osy. 4,4% pacjentów poddawanych obserwacji stosowało ACEi – byli oni bardziej narażeni na ciężki przebieg reakcji pod postacią wstrząsu [80].

Wyniki prowadzonych analiz na temat negatywnego wpływu ACEi na przebieg alergicznej reakcji poużądleniowej nie są jednak jednoznaczne. W retrospektywnym, jednośrodkowym, obserwacyjnym badaniu obejmującym grupę 657 osób nie potwierdzono związku pomiędzy stosowaniem przez pacjentów leków działających na układ krążenia (β -blokery, ACEi) podczas użądlenia polnego, a ciężkością reakcji anafilaktycznej. Wykazano jednak inne cztery czynniki związane z większym ryzykiem ciężkiej anafilaksji: podwyższone stężenie tryptazy w osoczu,

brak obecności pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego podczas reakcji, krótki okres (poniżej 5 minut) pomiędzy użądleniem, a objawami oraz zaawansowany wiek [88].

1.5.2 Wpływ ACEi na powikłania w trakcie VIT

Temat oceny wpływu farmakoterapii ACEi na występowanie powikłań w trakcie immunoterapii jest szeroko dyskutowany, przeprowadzono wiele badań, których wyniki pozostają niejednoznaczne.

W retrospektywnym, jednośrodkowym badaniu White'a i wsp. opublikowanym w 2008 r. ocenie poddano 79 pacjentów poddawanych VIT w tym 17 stosujących ACEi w trakcie immunoterapii. Nie odnotowano żadnego przypadku rozwoju reakcji systemowej w trakcie VIT. Liczebność grupy badanej była niska, co może wpływać istotność wyników badania [101].

Rueff i wsp. analizowali wpływ stosowania leków hipotensyjnych na bezpieczeństwo fazy indukcji VIT. Odsetek pacjentów stosujących ACEi w farmakoterapii w badanej grupie wynosił 2,6% grupy badanej. Ze względu na dość niską reprezentację w finalnej analizie analizowano wpływ stosowania jakiegokolwiek leku hipotensyjnego na przebieg VIT. Wykazano zależność pomiędzy stosowaniem jakiegokolwiek leku hipotensyjnego w leczeniu przewlekłym, a wystąpieniem alergicznych reakcji systemowych w trakcie fazy indukcji immunoterapii [81].

Stoevesandt i wsp. opublikowali wyniki badania obejmującego grupę 743 pacjentów poddanych fazie indukcji VIT. W grupie badanej było aż 11,6% stosujących ACEi w leczeniu. Nie wykazano związku pomiędzy stosowaniem ACEi, a częstszym występowaniem powikłań w trakcie VIT [89]. W innym badaniu Stoevesandt i wsp. analizie poddano obie fazy VIT, liczebność grupy badanej była niższa (225 pacjentów). Wśród nich aż 37,3% pacjentów w fazie indukcji stosowało ACEi, zaś w fazie podtrzymującej 31,6% grupy badanej. Częstość występowania HVA-SYS była niższa u osób stosujących jakikolwiek lek hipotensyjny w terapii oraz u osób stosujących ACEi w farmakoterapii [101].

W najnowszej publikacji przedstawiającej wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania obejmujących grupę aż 1342 pacjentów wykazano, że ACEi stosowane w trakcie VIT nie zwiększa ryzyka powikłań w obu fazach VIT [93].

1.5.3 Wpływ ACEi na skuteczność VIT

Dyskusyjny nadal pozostaje wpływ stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny na efekty immunoterapii. Wyniki przeprowadzonych badań na ten temat prowadzą do sprzecznych wniosków.

W obserwacyjnym, wielośrodkowym, prospektywnym badaniu u 6,2% wśród 357 pacjentów, którzy poddani byli żądleniom prowokacyjnym żywym owadem lub doświadczyli użądlenia polnego, wystąpiły objawy reakcji systemowej. W badaniu nie wykazano korelacji pomiędzy niepowodzeniem immunoterapii, a zażywaniem preparatów ACEi [82]. Przeciwnie, związek pomiędzy aktualnie prowadzoną terapią ACEi, a brakiem skuteczności VIT, wykazała Rueff i wsp. W licznej grupie pacjentów z HVA poddanych VIT (1532 osoby) przeprowadzono próbę prowokacji z żywym owadem. Wyniki badania prowadziły do wniosku, że farmakoterapia ACEi jest najważniejszym czynnikiem niepowodzenia VIT [83].

2 Założenia i cele pracy

Cel pierwszorzędowy:

Ocena wpływu stosowania ACEi na bezpieczeństwo fazy indukcji metodą ultraszybką oraz fazy podtrzymującej immunoterapii jadem owadów.

Cel drugorzędowy:

Ocena wpływu chorób sercowo-naczyniowych na ciężkość systemowej reakcji alergicznej po użądleniu przez owada.

3 Materiał i metody

3.1 Grupa badana i plan badania

Grupę badaną stanowili pacjenci z HVA, poddani immunoterapii jadem owadów w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii we Wrocławiu w latach od 2006 do 2019. Kwalifikacja do immunoterapii odbywała się zgodnie z kryteriami EAACI i opierała się o wywiad reakcji nadwrażliwości na jad oraz wyniki badań immunologicznych potwierdzając IgE-zależny charakter reakcji.

W przedstawionej pracy Autorka analizowała dane pacjentów z HVA poddanych VIT opierając się zarówno na rejestrowanej elektronicznie dokumentacji medycznej prowadzonej przez zespół Kliniki dedykowany do prowadzenia pacjentów z HVA (część retrospektywna) jak i na danych zbieranych samodzielnie (część prospektywna) w okresie gdy była członkiem zespołu zajmującym się tą grupą pacjentów.

Dane z okresu kwalifikacji do VIT i przebiegu VIT poddane analizie w przedstawionej pracy dotyczyły:

- objawów reakcji poużądleniowej klasyfikowanych wg skali Muellera i gatunku owada sprawcy.
- występowania schorzeń współistniejących:
 - chorób alergicznych: alergicznego nieżytu nosa, astmy oskrzelowej oraz atopowego zapalenia skóry.
 - chorób tarczycy: niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy (choroba Gravesa-Basedowa, wole wieloguzkowe).
 - dyslipidemii.

- przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
- choroby niedokrwiennej serca.
- nadciśnienia tętniczego od 1 stopnia wg ESC.
- stosowania leków hipotensyjnych z grupy ACEi, ARB (ang. *angiotensin receptor blockers* - sartany) oraz β -blokerów. W okresie od 2009 do 2015 r. zgodnie z wytycznymi EAACI u części pacjentów modyfikowano terapię hipotensyjną, zastępując preparaty ACEi i β -blokery innymi lekami hipotensyjnymi. U pacjentów, którzy wymagali leczenia β -blokerami i/lub ACEi ze wskazań kardiologicznych lub leki te były konieczne w celu stabilizacji nadciśnienia podtrzymywano stosowane uprzednio leczenie.
- wyników badań potwierdzające IgE-zależny charakter reakcji: IDT, sIgE wobec ekstraktu jadu i poszczególnych molekuł alergenowych jadu (u części badanych).
- oceny sBT (u części badanych).
- przebiegu VIT. Analizie poddano powikłania natychmiastowe występujące w fazie indukcji i w trakcie trwania fazy podtrzymującej immunoterapii u pacjentów, którzy ukończyli przynajmniej 3 lata immunoterapii. Powikłania klasyfikowano według skali Muellera.

3.1.1 Zgoda Komisji Bioetycznej

Projekt pracy został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (zgoda KBE nr 251/2014).

3.2 Opis wykonywanych procedur

3.2.1 Testy śródskórne (IDT) z ekstraktem jadu owadów

Testy IDT z jadem wykonywane były zgodnie z rekomendacjami EAACI [4]. IDT wykonano z szeregiem rozcieńczeń szczepionki Pharmalgen (ALK– *Abello, Horsholm, Dania*) roztworu wodnego jadu pszczoły i osy podając śródskórnie objętość 0,02 ml każdego z jadów. Roztwór jadu osy/pszczoły podawano w rosnących stężeniach od 10^{-6} g/L do momentu wystąpienia dodatniego wyniku testu bądź do stężenia 10^{-3} g/L. Wynik odczytywano po 15-20 minutach. Kontrolą dodatnią był test skórny z histaminą, a ujemną test z rozpuszczalnikiem do jadu (ALK– *Abello, Horsholm, Dania*). Przestrzegano ogólnych zaleceń służących redukcji wyników fałszywie dodatnich i ujemnych w trakcie przeprowadzania IDT. Za wynik dodatni uznawano zgodnie z wytycznymi zwiększenie średnicy bąbla co najmniej o 3 mm oraz obecność rumienia. Testy skórne wykonywane były przez wykwalifikowany personel mający doświadczenie w wykonywaniu tego typu procedur.

3.2.2 Oznaczenie w surowicy stężenia specyficznych przeciwciał klasy IgE przeciwko ekstraktowi jadu osy i pszczoły (sIgE)

Oznaczenia sIgE przeciwko ekstraktowi jadu osy i pszczoły wykonywane było metodą ELISA w centralnym laboratorium diagnostycznym Kliniki. Wyniki były podawane w kU/l oraz klasach od I-VI. Za punkt odcięcia wyniku dodatniego przyjmowano wartość 0,35 kU/l.

Tabela 3. Zakresy oznaczeń klas przeciwciał [kU/l]

Klasa przeciwciał	[kU/l]
Klasa I	0.35-0.69 kU/l
Klasa II	0.7-3.49 kU/l
Klasa III	3.50-17.49 kU/l
Klasa IV	17.5-49.9 kU/l
Klasa V	50-100kU/l
Klasa VI	>100 kU/l

3.2.3 Oznaczenie w surowicy stężenia sIgE przeciwko poszczególnym molekułom alergenowym jadu osy i pszczoły

Oznaczenie sIgE przeciw komponentom alergenowym jadu osy i pszczoły wykonywane było metodą ImmunoCap System (Thermo Fisher Scientific Inc., Szwecja) na aparacie Phadia 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Szwecja) metodą ELISA w laboratorium naukowym Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii. Wobec ograniczonej możliwości oznaczenia sIgE w surowicy pacjentów rozpoczynających VIT w pierwszych latach objętych rejestrem, ich ocena nie była możliwa u wszystkich pacjentów z HVA analizowanych w tej pracy.

Tabela 4. Komponenty alergenowe jadu osy i pszczoły oznaczane w diagnostyce HVA w badanej grupie.

Komponenty alergenowe jadu pszczoły	Komponenty alergenowe jadu osy
Api m 1 fosfolipaza	Ves v 1 fosfolipaza A1
Api m 2 Hialuronidaza	Ves v 5 antygen 5
Api m 3 kwaśna fosfataza	
Api m 5 peptydaza dipeptydowa	
Api m 10 ikarapina	

3.2.4 Oznaczanie stężenia tryptazy w surowicy (sBT)

Oznaczanie sBT odbyło się za pomocą testu ImmunoCAP System (Thermo Fisher Scientific Inc., Szwecja), który wykonywany był w centralnym laboratorium Kliniki według instrukcji producenta. Stężenie <11,4 ng/ml uznawane było za normę laboratoryjną.

Pacjenci z podejrzeniem pierwotnych chorób aktywacji mastocytów kierowani byli do Poradni Hematologicznej, gdzie po wykonaniu dodatkowych badań stawiano diagnozę według obowiązujących zaleceń WHO.

Wobec ograniczonej możliwości oznaczenia sBT w surowicy pacjentów rozpoczynających VIT w pierwszych latach objętych rejestrem, ocena sBT nie była możliwa u wszystkich pacjentów z HVA analizowanych w tej pracy.

3.3 Immunoterapia swoista jadem owadów błonkoskrzydłych (VIT)

Faza indukcji immunoterapii jadem przeprowadzana była w badanej grupie metodą ultraszybka (ultra-rush, VIT-UR). W dniu poprzedzającym procedurę pacjent był oceniany pod kątem parametrów bezpieczeństwa i miał wykonywane podstawowe wyniki badań. W dniu immunoterapii pacjent przebywał na sali intensywnego nadzoru, gdzie był zamonitorowany z zapewnionym dostępem naczyniowym w pełnym zabezpieczeniu przeciwwstrząsowym. Czas obserwacji obejmował okres zawierający czas procedury oraz 24 godziny po jej zakończeniu. W trakcie VIT-UR podawano wzrastające stężenia jadu wg protokołu Muellera (Tabela 5).

Tabela 5. Schemat fazy indukcji i fazy podtrzymującej immunoterapii jadem owadów stosowany w grupie badanej.

Czas		Dawka	Preparat
Dzień 1	0'	0,1 mcg	Pharmalgen
	30'	1,0 mcg	Pharmalgen
	60'	10 mcg	Pharmalgen
	90'	20 mcg	Pharmalgen
	150'	30 mcg	Pharmalgen
	210'	50 mcg	Pharmalgen
+/- 7 dni	0'	50 mcg	Pharmalgen
	30'	50 mcg	Pharmalgen
+/- 14 dni	0'	50 mcg	Alutard SQ
	30'	50 mcg	Alutard SQ
Co 30 dni w 1 roku immunoterapii		100 mcg	Alutard SQ

W trakcie fazy podtrzymującej podawano podskórnie dawkę jadu w zalecanych przez EAACI odstępach czasu. Standardowa dawka wynosiła 100 ug [5]. Jeżeli w trakcie trwania VIT miała miejsce reakcja systemowa dawkę podtrzymującą jadu zwiększano w trzech grupach pacjentów:

- z systemowymi objawami reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego podczas fazy podtrzymującej po podaniu dawki 100 mcg jadu.
- z systemowymi objawami reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego podczas użądlenia polnego przez owada będącego sprawcą reakcji kwalifikującej do VIT.
- z pierwotnymi chorobami aktywacji mastocytów (mastocytozą lub zespołem MCAS)

W 1 roku VIT iniekcje jadu miały miejsce co 4 tygodnie, w 2 roku – co 6 tygodni, od 3 roku przerwa pomiędzy iniekcjami trwała do 8 tygodni [17].

W trakcie VIT stosowane były 2 preparaty:

- *Pharmalgen* (ALK- Abello, Horsholm, Dania) - produkt leczniczy będący roztworem wodnym jadów owadów (osy lub pszczoły).
- *Alutard SQ* (ALK- Abello, Horsholm, Dania) - produkt leczniczy typu depot adsorbowany na wodorotlenku glinu zawierającym ekstrakt jadów owadów (osy lub pszczoły).

3.4 Analiza statystyczna

Poddawane analizie dane zgromadzono i usystematyzowano z wykorzystaniem narzędzi arkusza kalkulacyjnego MS Excel 2016 PL. Posłużyły one też do wyznaczenia wartości pochodnych oraz wykonania rycin. Badanie ilościowe przeprowadzono wykorzystując pakiet Statistica 13.3 PL (TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (data analysis software system). Za jego pomocą wyliczono dla zmiennych ilościowych podstawowe statystyki opisowe oraz rozkłady zmiennych jakościowych.

Ze względu na odrzucenie na wstępie przez test W Shapiro-Wilka hipotezy o normalności rozkładu badanych zmiennych ilościowych w analizie wykorzystano test nieparametryczny (test U Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość).

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.

Dla całego badania statystycznego przyjęto dla odrzucenia hipotezy zerowej standardowy poziom $p < 0,05$.

4 Wyniki

4.1 Grupa badana: dane demograficzne i kliniczne

Analizie poddano historię kliniczną i przebieg VIT u 998 pacjentów, w wieku od 11 do 76 lat z przewagą pacjentów powyżej 40 roku życia (58,1%). Odsetek mężczyzn i kobiet nie różnił się wśród badanych. W badanej grupie pacjentów przeprowadzono 683 cykle immunoterapii jadem osy, 283 cykle jadem pszczoły oraz 32 cykle immunoterapii jadem osy i pszczoły z powodu rzeczywistej, podwójnej alergii na oba jady lub braku możliwości ustalenia owada sprawcy u pacjentów z uczuleniem na oba jady, u których wyczerpano możliwości diagnostyczne eliminujące uczulenie krzyżowe.

U wszystkich pacjentów wykonano IDT z jadem, u 674 z nich oznaczono stężenie sIgE przeciwko ekstraktom obu jadów. Stężenia sIgE przeciwko jadowi osy jak i pszczoły mieściły się najczęściej w klasach II i III (łącznie odpowiednio dla jadu osy i pszczoły odpowiednio: 70,81% i 59,57%).

Wśród 664 pacjentów, u których oznaczono sBT u 76 osób (11,44%) stwierdzono podwyższenie stężenia tryptazy w surowicy powyżej 11,4 ng/ml. Rozpoznanie mastocytozy potwierdzone badaniami hematologicznymi ustalono u 17 osób, a u 2 osób rozpoznano MCAS.

W grupie badanej stwierdzano współwystępowanie z HVA licznych schorzeń, najczęściej nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca (u 26,35%) i schorzeń alergicznych (u 17,13%). Szczegółowa charakterystyka kliniczna badanej grupy zawarta jest w tabelach 6, 7 i 8.

Tabela 6. Dane demograficzne grupy badanej.

		n	%
Płeć n=998	żeńską	534	53,51%
	męską	464	46,49%
		n	%
Przedziały wiekowe n=998	10-19 lat	89	8,92%
	20-29 lat	129	12,93%
	30-39 lat	192	19,24%
	40-49 lat	202	20,24%
	50-59 lat	229	22,95%
	60-69 lat	129	12,92%
	70-79 lat	28	2,80%

Tabela 7. Schorzenia współistniejące w grupie pacjentów z HVA poddanych immunoterapii jadem.

	Rozpoznanie	n	%
Choroby alergiczne n=998	Tak	171	17,13%
	Nie	827	82,87%
	Rozpoznanie	n	%
Choroby tarczycy n=998	Tak	113	11,32%
	Nie	885	88,68%
	Rozpoznanie	n	%
Dyslipidemia n=998	Tak	106	10,62%
	Nie	892	89,38%
	Rozpoznanie	n	%
Nadciśnienie tętnicze lub choroba niedokrwienna serca n=998	Tak	263	26,35%
	Nie	735	73,65%
	Rozpoznanie	n	%
Przewlekła obturacyjna choroba płuc n=998	Tak	15	1,50%
	Nie	983	98,50%

W leczeniu nadciśnienia w trakcie fazy indukcji immunoterapii najczęściej stosowane były β -bloker (9,71%), ACEi (9,32%) oraz sartany (7,31%). Wśród tych 3 grup wyodrębniono w celu wykonania analizy statystycznej pacjentów stosujących:

- β -bloker bez jednoczesnej farmakoterapii ACEi (59 osób, 5,91% grupy badanej).
- ACEi bez jednoczesnej farmakoterapii β -blokerem (55 osób, 5,51% grupy badanej).
- sartany bez jednoczesnej farmakoterapii ACEi (51 osób, 5,11% grupy badanej).
- jednocześnie β -bloker i ACEi w farmakoterapii (38 osób, 3,81% grupy badanej).

Szczegóły dotyczące farmakoterapii w trakcie UR przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Stosowanie β -blokerów, ACEi i ARB z powodu nadciśnienia tętniczego oraz choroby niedokrwiennej serca w badanej grupie w fazie indukcji VIT.

	Stosowanie w farmakoterapii	n	%
β -blokery n=998	Tak	97	9,71%
	Nie	901	90,29%
	Rodzaj β -blokera	n	%
Nazwa n=97	Bisoprolol	46	47,43%
	Karwedilol	5	5,15%
	Betaksolol	9	9,28%
	Nebiwolol	22	22,68%
	Metoprolol	13	13,40%
	Sotalol	2	2,06%
	Stosowanie w farmakoterapii	n	%
ACEi n=998	Tak	93	9,32%
	Nie	905	90,68%
	Rodzaj ACEi	n	%
Nazwa n=93	Enalapril	6	6,45%
	Imidapril	2	2,15%
	Ramipril	40	43,01%
	Cizalapril	6	6,45%
	Lizynopril	11	11,83%
	Perindopril	21	22,58%
	Kaptopril	1	1,08%
	Chinapril	2	2,15%
	Trandolapril	3	3,22%
	Zofenopril	1	1,08%
	Stosowanie w farmakoterapii	n	%
Sartany n=998	Tak	73	7,31%
	Nie	925	92,69%
	Rodzaj sartanu	n	%
Nazwa n=73	Telmisartan	14	19,18%
	Losartan	25	34,25%
	Walsartan	30	41,09%
	Kandesartan	4	5,48%

Do analizy przebiegu fazy podtrzymującej wyselekcjonowano grupę 629 pacjentów, która spełniała warunek ukończenia 3 lat immunoterapii. Wśród tej grupy badanej wyodrębniono analogicznie jak w przypadku pacjentów poddanych VIT-UR 5 grup pacjentów ze względu na

stosowaną farmakoterapię nadciśnienia i choroby niedokrwiennej serca. Szczegóły przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Stosowanie β -blokerów, ACEi i sartanów z powodu nadciśnienia tętniczego oraz choroby niedokrwiennej serca w badanej grupie w fazie podtrzymującej VIT.

	Stosowanie w farmakoterapii	n	%
β - bloker (bez jednoczesnej farmakoterapii ACEi)	Tak	40	6,36%
	Nie	589	93,64%
ACEi (bez jednoczesnej farmakoterapii β -blokerem)	Tak	40	6,36%
	Nie	589	93,64%
Sartany (bez jednoczesnej farmakoterapii β -blokerem)	Tak	37	5,88%
	Nie	592	94,12%
ACEi i β -bloker jednocześnie w farmakoterapii	Tak	22	3,5%
	Nie	607	96,5%

4.2 Ocena wpływu chorób serca na ciężkość systemowej reakcji alergicznej po użądleniu przez owada przed rozpoczęciem VIT

Ocenę występowania nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca w trakcie użądlenia polnego przeprowadzono u 990 osób (w wypadku 8 osób dane z wywiadu nie były jednoznaczne dlatego nie uwzględniano ich w dalszej analizie). U 26,56% z grupy badanej odnotowano obecność nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca w trakcie użądlenia polnego.

U pacjentów z objawami sercowo-naczyniowymi (HVA IV stopnia) podczas użądlenia polnego przed VIT, nadciśnienie tętnicze lub choroba niedokrwienności serca występowały częściej, niż u pacjentów z objawami reakcji stopnia I-III wg Muellera ($p=0,02$). Szczegóły przedstawiono w tabelach 10 i 11.

Tabela 10. Wpływ występowania nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca na ciężkość systemowej reakcji alergicznej wg klasyfikacji Muellera (SYS I-IV) po uzgodzeniu przez owada przed rozpoczęciem VIT.

Rozpoznanie NT lub ChNS		SYS I	SYS II	SYS III	SYS IV	p
NIE	n	14	64	322	327	0,02
	%	1,93%	8,80%	44,29%	44,98%	
TAK	n	5	16	96	146	
	%	1,90%	6,09%	36,50%	55,51%	

Tabela 11. Wpływ występowania nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca na ciężkość systemowej reakcji alergicznej wg klasyfikacji Muellera (SYS I-IV) po uzgodzeniu przez owada przed rozpoczęciem VIT: podział na systemowe reakcje alergiczne bez objawów sercowo-naczyniowych vs reakcje z zajęciem układu krążenia.

Rozpoznanie NT lub ChNS		SYS I-III wg Muellera	SYS IV wg Muellera	p
NIE	n	400	327	0,02
	%	55,02%	44,98%	
TAK	n	117	146	
	%	44,49%	55,51%	

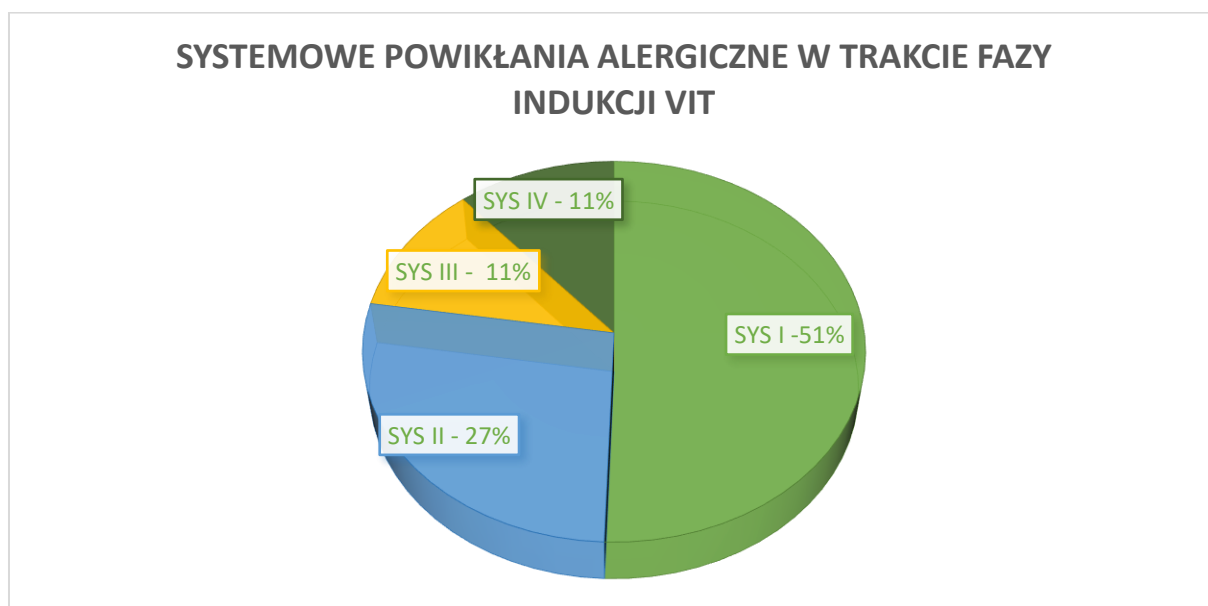
4.3 Wpływ stosowanej farmakoterapii na powikłania w trakcie immunoterapii

4.3.1 Faza indukcji immunoterapii

4.3.1.1 Powikłania w trakcie UR

W fazie indukcji immunoterapii wśród badanej grupy 998 osób u 9,21% (92 pacjentów) odnotowano obecność powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera. W grupie badanej najczęściej dochodziło do rozwoju łagodnych alergicznych reakcji systemowych (SYS I i SYS II) łącznie 78% wszystkich stopni reakcji. Procentowy rozkład powikłań w trakcie UR został przedstawiony na rycinie 2.

Rycina 2. Częstość powikłań systemowych powikłań alergicznych w trakcie fazy indukcji immunoterapii ocenianych w skali Muellera.



4.3.1.2 ACEi

W czasie fazy indukcji immunoterapii 9,32% pacjentów stosowało ACEi w przewlekłej farmakoterapii. 5,51% z nich przyjmowało ACEi bez beta-blokera. U pacjentów stosujących ACEi w trakcie UR nie obserwowano istotnej różnicy statystycznej ($p > 0,05$) w częstości występowania powikłań w stosunku do grupy kontrolnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach 12 i 13.

Tabela 12. Wpływ stosowania ACEi na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie UR.

Stosowanie ACEi (bez β -blokerów) w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych w trakcie UR	Obecność powikłania systemowego w trakcie UR	p
NIE	n	858	85	0,35
	%	90,99%	9,01%	
TAK	n	48	7	
	%	87,27%	12,73%	

Tabela 13. Wpływ stosowania ACEi na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie UR.

Stosowanie ACEi (bez β -blokerów) w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych	SYS I	SYS II	SYS III	SYS IV	p
NIE	n	858	43	23	10	9	0,42
	%	90,99%	4,56%	2,44%	1,06%	0,95%	
TAK	n	48	5	1	0	1	
	%	87,27%	9,09%	1,82%	0,00%	1,82%	

4.3.1.3 β -bloker

W czasie fazy indukcji immunoterapii 9,73% pacjentów stosowało β -bloker w przewlekłej farmakoterapii. 5,91% z nich przyjmowało je bez jednoczesnej terapii ACEi. W grupie tej nie zaobserwowano istotnej różnicy statystycznej ($p > 0,05$) w częstości występowania powikłań w stosunku do grupy kontrolnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach 14 i 15.

Tabela 14. Wpływ stosowania β -blokerów na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie UR.

Stosowanie β -blokerów (bez ACEi) w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych w trakcie UR	Obecność powikłania systemowego w trakcie UR	p
NIE	n	851	88	0,5
	%	90,63%	9,37%	
TAK	n	55	4	
	%	93,22%	6,78%	

Tabela 15. Wpływ stosowania β -blokerów na wystąpienie powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie UR.

Stosowanie β -blokera (bez ACEi) w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych	SYS I	SYS II	SYS III	SYS IV	p
NIE	n	851	45	24	10	9	0,64
	%	90,63%	4,79%	2,55%	1,06%	0,97%	
TAK	n	55	3	0	0	1	
	%	93,22%	5,09%	0,00%	0,00%	1,69%	

4.3.1.4 Sartany

W czasie fazy indukcji immunoterapii 7,31% pacjentów stosowało sartany w przewlekłej farmakoterapii. 5,11% z nich przyjmowało sartany bez jednoczesnego przyjmowania β -blokerów. W grupie tej nie zaobserwowano istotnej różnicy statystycznej ($p > 0,05$) w częstości występowania powikłań w stosunku do grupy kontrolnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach 16 i 17.

Tabela 16. Wpływ stosowania sartanów na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie UR.

Stosowanie sartanów (bez β -blokerów) w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych w trakcie UR	Obecność powikłania systemowego w trakcie UR	p
NIE	n	861	86	0,52
	%	90,92%	9,08%	
TAK	n	45	6	
	%	88,24%	11,76%	

Tabela 17. Wpływ stosowania sartanów na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg. klasyfikacji Muellera w trakcie UR.

Stosowanie sartanów (bez β -bloker) w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych	SYS I	SYS II	SYS III	SYS IV	p
NIE	n	861	44	23	10	9	0,65
	%	90,92%	4,65%	2,43%	1,05%	0,95%	
TAK	n	45	4	1	0	1	
	%	88,24%	7,84%	1,96%	0,00%	1,96%	

4.3.1.5 β -bloker i ACEi

W czasie fazy indukcji immunoterapii 3,81% grupy badanej jednocześnie stosowało w farmakoterapii ACEi i β -bloker. U pacjentów stosujących ACEi i β -bloker w trakcie UR nie obserwowano istotnej różnicy statystycznej ($p > 0,05$) w częstości występowania powikłań w stosunku do grupy kontrolnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach 18 i 19.

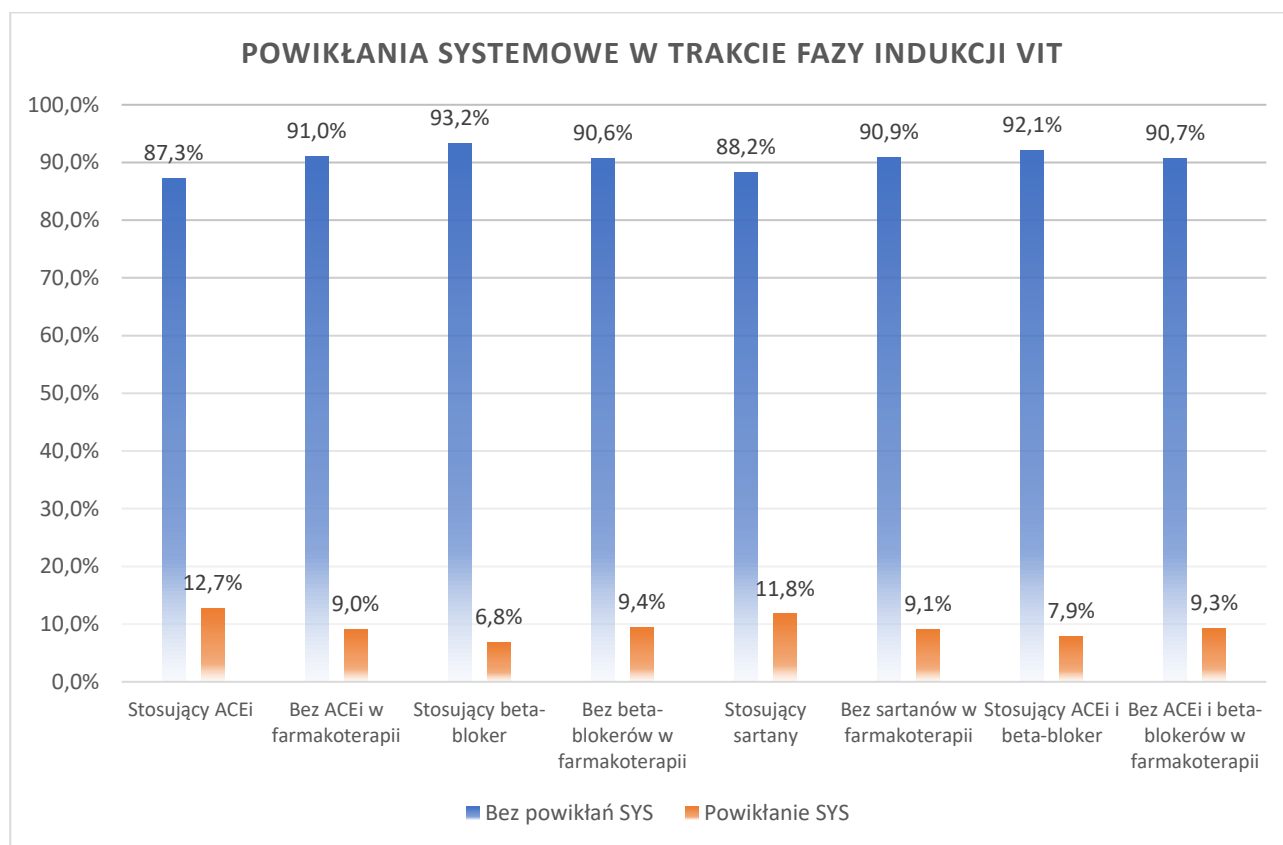
Tabela 18. Wpływ stosowania ACEi i β -bloker w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie UR.

Stosowanie ACEi i β -bloker w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych w trakcie UR	Obecność powikłania systemowego w trakcie UR	p
NIE	n	871	89	0,77
	%	90,73%	9,27%	
TAK	n	35	3	
	%	92,11%	7,89%	

Tabela 19. Wpływ stosowania ACEi i β -blokerów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie UR.

Stosowanie ACEi i β -blokerów w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych	SYS I	SYS II	SYS III	SYS IV	P
NIE	n	874	47	23	10	9	0,78
	%	90,73%	4,89%	2,40%	1,04%	0,94%	
TAK	n	35	1	1	0	1	
	%	92,11%	2,63%	2,63%	0,00%	2,63%	

Rycina 3. Podsumowanie częstości powikłań w trakcie fazy indukcji VIT w zależności od stosowanej farmakoterapii.



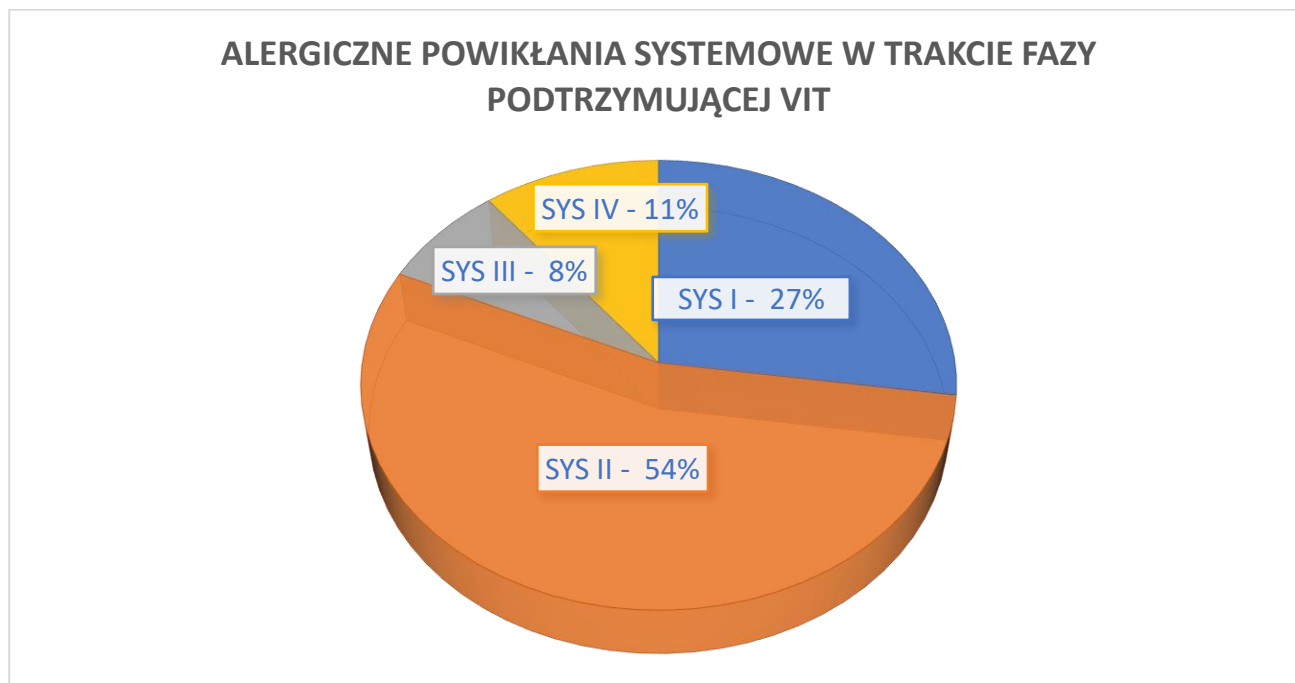
4.3.2 Faza podtrzymująca immunoterapii

4.3.2.1 Powikłania w trakcie fazy podtrzymującej immunoterapii

Grupę badaną stanowiącą podstawę analizy statystycznej stanowiła grupa 629 pacjentów, która spełniała warunek ukończenia 3 lat immunoterapii. Wśród badanej grupy u 5,4% (34 pacjentów) odnotowano obecność powikłań systemowych. Klasyfikowano je w skali Muellera. W grupie badanej

najczęściej dochodziło do rozwoju łagodnych reakcji systemowych (SYS I i SYS II) - łącznie 81% wszystkich stopni reakcji. Szczegóły przedstawiono na rycinie 4.

Rycina 4. Częstość alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej immunoterapii klasyfikowanych w skali Muellera.



4.3.2.2 ACEi

W czasie fazy podtrzymującej immunoterapii w grupie badanej 6,36% pacjentów stosowało ACEi bez jednoczesnej farmakoterapii β -blokerem. W grupie tej nie zaobserwowano istotnej różnicy statystycznej ($p > 0,05$) w częstości występowania powikłań w stosunku do grupy kontrolnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach 20 i 21.

Tabela 20. Wpływ stosowania ACEi w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.

Stosowanie ACEi (bez β -blokera) w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych w trakcie UR	Obecność powikłania systemowego w trakcie UR	p
NIE	N	557	32	0,9
	%	94,57%	5,43%	
TAK	N	38	2	
	%	95,00%	5,00%	

Tabela 21. Wpływ stosowania ACEi w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.

Stosowanie ACEi (bez β -blokerów) w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych	SYS I	SYS II	SYS III	SYS IV	p
NIE	n	557	12	15	2	3	0,73
	%	94,57%	2,04%	2,55%	0,34%	0,50%	
TAK	n	38	0	2	0	0	
	%	95,00%	0,00%	5,00%	0,00%	0,00%	

4.3.2.3 β -bloker

W czasie fazy podtrzymującej immunoterapii w grupie badanej 6,36% pacjentów stosowało β -bloker bez jednoczesnej farmakoterapii ACEi. W grupie tej nie zaobserwowano istotnej różnicy statystycznej ($p > 0,05$) w częstości występowania powikłań w stosunku do grupy kontrolnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach 22 i 23.

Tabela 22. Wpływ stosowania β -blokerów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.

Stosowanie β -blokerów w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych w trakcie UR	Obecność powikłania systemowego w trakcie UR	p
NIE	n	558	31	0,54
	%	94,74%	5,26%	
TAK	n	37	3	
	%	92,50%	7,50%	

Tabela 23. Wpływ stosowania β -blokerów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie fazy podtrzymującej VIT.

Stosowanie β -blokerów farmakoterapii		Brak powikłań systemowych	SYS I	SYS II	SYS III	SYS IV	P
NIE	n	558	12	16	1	2	0,17
	%	94,74%	2,03%	2,72%	0,17%	0,34%	
TAK	n	37	0	1	1	1	
	%	92,50%	0,00%	2,50%	2,50%	2,50%	

4.3.2.4 Sartany

W trakcie fazy podtrzymującej immunoterapii w grupie badanej 5,88% pacjentów stosowało sartany bez jednoczesnej farmakoterapii β -blokerem. U pacjentów stosujących sartany nie zaobserwowano istotnej różnicy statystycznej ($p > 0,05$) w częstości występowania powikłań w stosunku do grupy kontrolnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach 24 i 25.

Tabela 24. Wpływ stosowania sartanów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.

Stosowanie sartanów w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych w trakcie UR	Obecność powikłania systemowego w trakcie UR	p
NIE	n	558	34	0,13
	%	94,26%	5,74%	
TAK	n	37	0	
	%	100,00%	0,00%	

Tabela 25. Wpływ stosowania sartanów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie fazy podtrzymującej VIT.

Stosowanie sartanów w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych	SYS I	SYS II	SYS III	SYS IV	P
NIE	n	558	12	17	2	3	0,69
	%	94,26%	2,03%	2,86%	0,34%	0,51%	
TAK	n	37	0	0	0	0	
	%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	

4.3.2.5 ACEi i β -bloker

W czasie fazy podtrzymującej immunoterapii w grupie badanej 3,5% pacjentów stosowało w farmakoterapii jednocześnie ACEi i β -bloker. W grupie tej nie zaobserwowano istotnej różnicy statystycznej ($p>0,05$) w częstości występowania powikłań w stosunku do grupy kontrolnej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach 26 i 27.

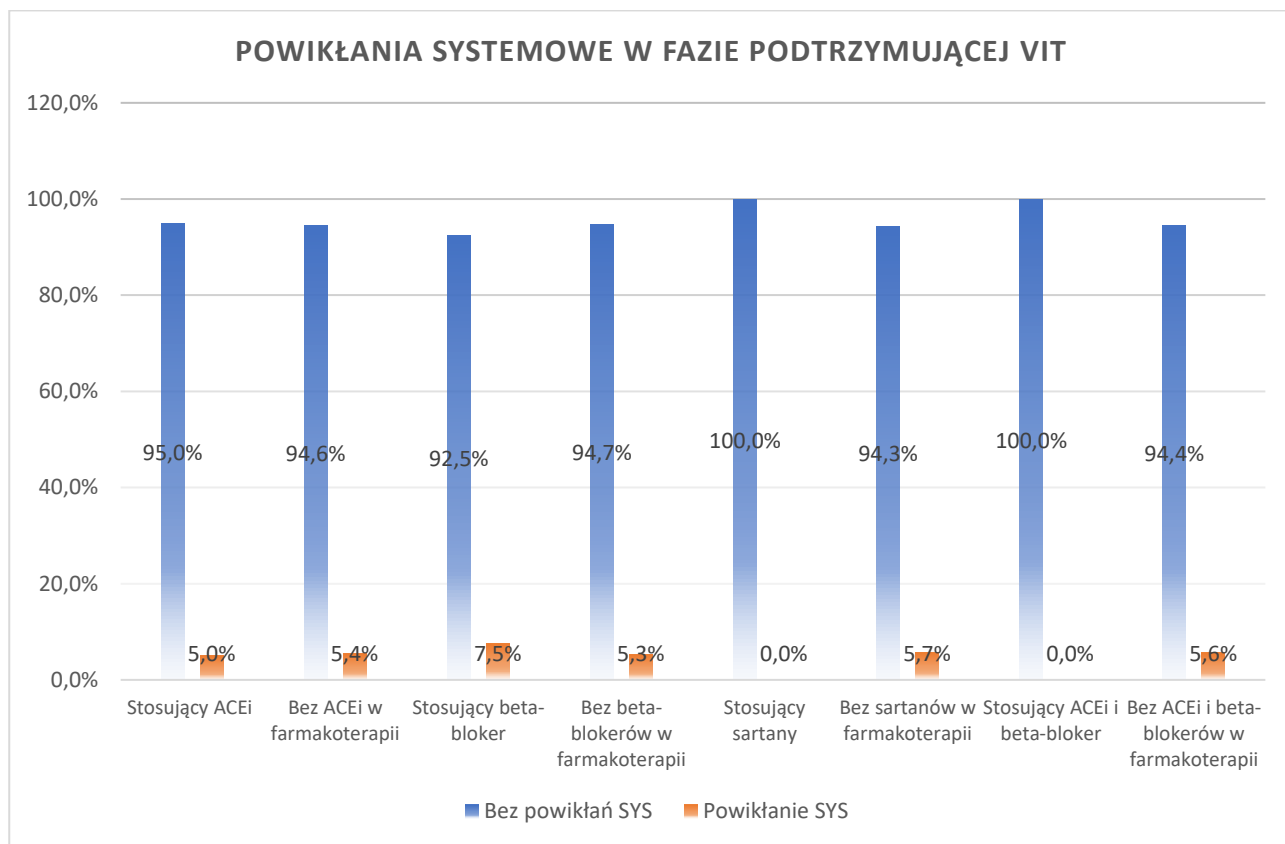
Tabela 26. Wpływ stosowania ACEi i β -blokerów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.

Stosowanie ACEi i β -blokerów w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych w trakcie UR	Obecność powikłania systemowego w trakcie UR	p
NIE	n	573	34	0,25
	%	94,40%	5,60%	
TAK	n	22	0	
	%	100,00%	0,00%	

Tabela 27. Wpływ stosowania ACEi i β -blokerów w farmakoterapii na wystąpienie alergicznych powikłań systemowych wg klasyfikacji Muellera w trakcie fazy podtrzymującej VIT.

Stosowanie ACEi i β -blokerów w farmakoterapii		Bez obecności powikłań systemowych	SYS I	SYS II	SYS III	SYS IV	p
NIE	n	573	12	17	2	3	0,86
	%	94,40%	1,98%	2,80%	0,33%	0,49%	
TAK	n	22	0	0	0	0	
	%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	

Rycina 5. Podsumowanie częstości powikłań w trakcie fazy podtrzymującej VIT w zależności od stosowanej farmakoterapii.



5 Dyskusja

Anafilaksja na jad owadów oraz immunoterapia jadem owadów rzędu Hymenoptera stanowią przedmiot szczególnego zainteresowania wielu grup badaczy, którzy m.in. analizują czynniki ryzyka i unikalne cechy anafilaksji wywołanej jadem, a także bezpieczeństwo immunoterapii jadem tych owadów. Typowane są czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu alergii na jad owadów i czynniki zwiększające ryzyko jej leczenia. Obejmują one zarówno czynniki niemodyfikowalne, takie jak wiek pacjenta czy współistniejące schorzenia, jak i modyfikowalne, na przykład stosowane leki. Pomimo, że problem jest analizowany od ponad 10 lat brak jest ostatecznych konkluzji i zagadnienia te nadal rodzą kontrowersje.

Głównym tematem rozprawy jest analiza wpływu jednego z czynników modyfikowalnych: stosowania preparatów ACEi na przebieg alergicznej reakcji na jad owadów błonkoskrzydłych oraz na występowanie powikłań ogólnoustrojowych w trakcie fazy indukcji i fazy podtrzymującej immunoterapii jadem. Według autorki to zjawisko nie może być oceniane bez uwzględnienia pewnych czynników niemodyfikowalnych takich jak współistnienie nadciśnienia tętniczego oraz obecność chorób układu sercowo-naczyniowego, dlatego w przedstawionej rozprawie poświęcono miejsce również tym zagadnieniom.

5.1 *Wpływ obecności chorób sercowo-naczyniowych na ciężkość systemowej reakcji alergicznej po użądleniu przez owada*

Odsetek pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi w badanej grupie pacjentów z HVA zakwalifikowanych do immunoterapii jadem wynosił 26,6%. Częstość występowania tych schorzeń wśród pacjentów z HVA mieściła się w zakresie danych przedstawionych przez innych autorów, takich jak Rueff i wsp. (11% - pacjenci z nadciśnieniem), Stoevesandt i wsp. (19,8%) oraz Sturm i wsp. (40%) [80,88,93]. W niniejszej pracy wykazano jednak, że u pacjentów z najcięższymi objawami alergii na jad owadów (HVA-IV^o), charakteryzującymi się objawami alergicznymi obejmującymi układ krążenia, schorzenia sercowo-naczyniowe występują częściej, niż u pacjentów z niższymi stopniami ciężkości HVA ($p=0,02$), co może prowadzić do wniosku, że współistnienie schorzeń sercowo-naczyniowych jest czynnikiem ryzyka reakcji HVA IV^o. Do tych samych wniosków prowadzą wyniki badania Francuzika i wsp. [27]. W cytowanym badaniu współwystępowanie chorób układu sercowo-naczyniowego było częstsze u pacjentów z anafilaksją na jad błonkoskrzydłych z zajęciem układu krążenia (VIA- *venom induced anaphylaxis*) w porównaniu z pacjentami, u których anafilaksja została wywołana przez inne czynniki. Francuzik i wsp. na podstawie swoich badań wyróżniają odrębny fenotyp anafilaksji, właśnie VIA.

Przeciwną opinię i brak wpływu chorób sercowo-naczyniowych na ciężkość HVA wyrażają inni autorzy [80,88,93]. W badaniu Rueff i wsp. wniosek ten dotyczył tylko wpływu nadciśnienia (co definiowano jako zażywanie dowolnego leku przeciw nadciśnieniowego), zaś w badaniu Sturm i wsp. wpływu całego panelu schorzeń sercowo-naczyniowych [80,93]. Sturm i wsp. początkowo sugerowali, że obecność chorób układu krążenia lub nadciśnienia tętniczego może być czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu alergicznej reakcji poużądleniowej ($p=0,04$). Jednak wynik ten został skorygowany po ocenie wieku pacjentów. Po uwzględnieniu tego czynnika wpływ chorób układu krążenia na nasilenie reakcji HVA zniknął ($p=0,91$) [94]. Podobnie, Stoevesandt i wsp. nie potwierdzili, że choroby sercowo-naczyniowe były istotnym czynnikiem ryzyka ciężkich objawów alergii po użądleniu owada. Nie stwierdzono ich częstszej obecności w grupie pacjentów ze stopniem ciężkości HVA 1 & 2 versus 3 stopnia ani w grupie 1 versus 2 & 3 stopnia według klasyfikacji Ringa-Messmera [88].

Zestawienie wyników prac oceniających wpływ schorzeń sercowo-naczyniowych na ryzyko ciężkiej reakcji alergicznej na jad owadów jest trudne z uwagi na stosowanie różnych skal ciężkości HVA jak i odmienną liczebność oraz charakterystykę grup badanych. Niemniej współistnienie tych schorzeń w kontekście wyniku Autorki może się wiązać się z bardziej nasilonymi reakcjami anafilaktycznymi na jad Hymenoptera. Mechanizm patogenetyczny prowadzący do objawów sercowo-naczyniowych w przypadku reakcji na jad błonkoskrzydłych wymaga dalszych badań.

5.2 Wpływ stosowania ACEi na bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów

W niniejszej pracy nie stwierdzono wpływu leczenia ACEi na bezpieczeństwo fazy indukcji i fazy podtrzymującej VIT. Odsetek pacjentów doświadczających powikłań systemowych w trakcie immunoterapii nie różnił się między grupą leczoną i grupą nieleczoną przy udziale ACEi. W dalszej części dyskusji przedstawione zostaną wyniki badań dotyczących roli ACEi w kontekście bezpieczeństwa VIT. Należy zaznaczyć, że liczba tych badań jest ograniczona, co uzasadnia przeprowadzenie omawianej oceny. Dotychczas tylko jedno z opublikowanych badań opierało się wyłącznie na analizie protokołu UR fazy indukcji [4], natomiast w pozostałych badaniach faza indukcji VIT była realizowana według różnych schematów [81,89,93]. W jednym z opracowań autorstwa White'a badano wpływ stosowania ACEi w farmakoterapii na bezpieczeństwo obu faz immunoterapii, jednak ze względu na niską liczebność grupy badanej oraz uwzględnienie w niej pacjentów uczulonych na jad mrówki ognistej, opracowanie to nie zostało włączone do dalszej analizy w niniejszej dyskusji [101].

5.2.1 Wpływ ACEi na bezpieczeństwo fazy indukcji VIT

W pracy autorki nie wykazano wpływu stosowania ACEi w farmakoterapii schorzeń układu krążenia na wzrost częstości i ciężkość reakcji systemowych w trakcie fazy indukcji VIT metodą ultra-rush. W całej grupie odnotowano występowanie 9,21% alergicznych powikłań systemowych w trakcie fazy indukcji VIT. Należy podkreślić, że wniosek ten dotyczy osób odczulanych metodą ultraszybka, która uważana jest za najbardziej obciążoną ryzykiem powikłań wśród innych metod indukcji VIT.

Dotychczas ocena wpływu stosowania ACEi w farmakoterapii na przebieg fazy indukcji badana była w kilku pracach [4,81,89,93]. Zestawienie ich wyników utrudnia fakt, że omawiane prace różnią się liczbą badanych (od 175 do 1342 pacjentów), liczbą pacjentów poddanych farmakoterapii ACEi jak i protokołem stosowanym podczas fazy indukcji, czy systemem klasyfikacji objawów ubocznych podczas VIT. Jeżeli analizie poddawano reakcje spełniające obiektywne kryteria reakcji systemowych, wówczas częstość wynosiła od 2,2%-10,9% [4,81,89,93]. W ramach tej pracy, podczas VIT-UR, 9,32% pacjentów stosowało ACEi, z czego 5,51% przyjmowało ACEi bez równoczesnego zastosowania β -blokerów w farmakoterapii. W badaniach oceniających wpływ ACEi na bezpieczeństwo immunoterapii, odsetek pacjentów przyjmujących ACEi był zróżnicowany, wynosząc od 2,6% do 37,3% w badanej grupie [4,81,89,93].

Podobny do wniosku Autorki był wniosek płynący z pracy Sturma i wsp. [93]. To wielośrodkowa, prospektywna praca w której analizowano największą do tej pory liczbę pacjentów (1342 osób leczonych przy pomocy VIT). Grupa badana wyróżniała się wysokim odsetkiem osób stosujących leki ACEi w farmakoterapii (11,9%) [93]. Wyniki niniejszego badania dowodzą, że stosowanie leków z grupy ACEi podczas fazy indukcji VIT jest bezpieczne i nie ma konieczności przerywania farmakoterapii lub zmiany na lek z innej grupy przed rozpoczęciem procedury VIT, co sugerują wytyczne EAACI [95]. Jednak w badaniu Sturma i wsp. dowiedziono braku wpływu stosowania leków hipotensyjnych stosowanych łącznie (ACEi i β -bloker). Badanie Autorki wykazało brak wpływu na bezpieczeństwo zarówno ACEi stosowanych bez β -blokerów jak i obu leków stosowanych łącznie. Inną różnicą pomiędzy badaniem Sturma, a badaniem autorki jest fakt, że w pierwszym z nich analizowano wpływ tych leków na fazę indukcji prowadzoną różnymi metodami podczas, gdy w badaniu autorki tylko metodą UR. Również Stoevesandt i wsp. nie wykazali wpływu stosowania ACEi na częstsze występowanie powikłań systemowych. Ponadto w grupie stosujących te leki w farmakoterapii nie odnotowano żadnych obiektywnych reakcji systemowych [89].

Natomiast wzrost częstości powikłań podczas indukcji VIT związany z terapią ACEi został opisany w dwóch publikacjach [4,27]. W badaniu Bernkopf i wsp. stwierdzono, że stosowanie leków z grupy ACEi jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia alergicznej reakcji systemowej

podczas VIT. Należy jednak zaznaczyć, że badanie to miało ograniczoną liczbę pacjentów w grupie badanej (173 pacjentów), w tym tylko 13 osób stosujących ACEi [4]. Podobne wnioski wyciągnęli Francuzik i wsp. wykazując, że pacjenci stosujący ACEi doświadczają cięższych reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego podczas anafilaksji. Ponadto, w tej grupie pacjentów stwierdzono statystycznie istotnie częstsze przypadki niedokrwienia mięśnia sercowego podczas anafilaksji, niezależnie od czynnika wywołującego. Autorzy podkreślili w dyskusji, że wpływ stosowania leków hipotensyjnych (w tym ACEi) na przebieg anafilaksji nie może być oddzielony od wpływu chorób sercowo-naczyniowych i wieku pacjenta, co utrudnia jednoznaczną ocenę wpływu terapii ACEi na przebieg anafilaksji [27].

Zestawiając badań analizujące wpływ ACEi na bezpieczeństwo fazy indukcji VIT należy wspomnieć o badaniu Rueff i wsp., w którym tylko 2,6% pacjentów w grupie badanej stosowało leki ACEi. W związku z tą niską liczbą, ostatecznie analizowano wpływ dowolnej farmakoterapii hipotensyjnej na przebieg fazy indukcji VIT. Wykazano istotny statystycznie związek pomiędzy stosowaniem jakiegokolwiek leku hipotensyjnego, a wystąpieniem alergicznych powikłań systemowych podczas fazy indukcji. Nie określono jednak, która grupa leków hipotensyjnych wiązała się z większym ryzykiem powikłań podczas VIT [81].

5.2.2 Wpływ ACEi na bezpieczeństwo fazy podtrzymującej VIT

W niniejszej pracy nie wykazano wpływu stosowania ACEi w farmakoterapii na wzrost częstości i ciężkość reakcji systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT. W pracy autorki grupa badana w trakcie fazy podtrzymującej VIT liczyła 629 pacjentów i spełniała warunek ukończenia 3 lat immunoterapii. Odnotowano występowanie 5,4% alergicznych powikłań systemowych trakcie fazy podtrzymującej VIT.

Dotychczas fazę kontynuacji badano tylko w 2 pracach: Stoevesandt i wsp. oraz Sturm i wsp. wykazali odpowiednio 4,7% i 1,7% powikłań systemowych [91,93]. Omawiane prace różnią się liczbą badanych (225 i 1186 pacjentów). Różna była też liczebność grup pacjentów stosujących w farmakoterapii ACEi (31,6% i 11,5%) jak i system klasyfikacji objawów ubocznych podczas VIT (skala Muraro oraz Ringa- Messnera). Jeżeli analizie poddawano reakcje spełniające obiektywne kryteria reakcji systemowych, wówczas częstość występowania alergicznych reakcji systemowych wynosiła 1,7% w obu pracach.

W pracy Autorki, podczas fazy podtrzymującej 6,36% pacjentów stosowało ACEi bez równoczesnego zastosowania β -blokerów w farmakoterapii. W badaniach oceniających wpływ ACEi na bezpieczeństwo immunoterapii, odsetek pacjentów przyjmujących ACEi był zróżnicowany i wynosił 31,6% w pracy Stoevesandt i wsp. oraz 11,5% u Sturma i wsp. [91,93].

Wyniki obu omawianych prac są zbieżne z wynikami pracy autorki. Stoevesandt i wsp. nie wykazali, aby stosowanie ACEi wpływało na wzrost powikłań w trakcie fazy podtrzymującej VIT. Częstość występowania reakcji systemowych była niższa u osób stosujących jakikolwiek lek hipotensyjny oraz u osób stosujących ACEi w farmakoterapii. W związku z tym w cytowanych pracach sugerowano, że skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego może być czynnikiem wpływającym na lepszą tolerancję VIT i nie ma konieczności odstawiania ACEi przed rozpoczęciem immunoterapii [91]. Brak wpływu stosowania ACEi na bezpieczeństwo fazy kontynuacji został również potwierdzony w pracy Sturma i wsp. W fazie podtrzymującej odnotowano u 1,7% alergicznych powikłań systemowych - żaden z pacjentów nie stosował ACEi ani beta-blokera w farmakoterapii [93].

5.3 Wpływ stosowania sartanów na bezpieczeństwo VIT

W niniejszej pracy nie stwierdzono wpływu stosowania sartanów na bezpieczeństwo fazy indukcji i fazy podtrzymującej VIT. Odsetek pacjentów doświadczających powikłań systemowych nie różnił się między grupą leczoną i nieleczoną przy pomocy tych leków. W przypadku badań dotyczących sartanów ilość publikacji jest bardzo ograniczona - według wiedzy Autorki dotychczas w jednej publikacji analizowano wpływ stosowania ARB na bezpieczeństwo VIT [4].

W obecnej pracy 5,11% (92 osoby) grupy badanej przyjmowało sartany bez jednoczesnego przyjmowania β -blokerów w trakcie indukcji VIT oraz 5,88% (34 osoby) w trakcie fazy podtrzymującej. W pracy Bernkopf i wsp. odsetek ten wynosił 17,34% (30 osób) i analizowano wyłącznie fazę indukcji VIT metodą UR. W trakcie fazy indukcji w niniejszej pracy odnotowano 9,21% powikłań systemowych, zaś w analizowanej pracy 10,9%, zatem odsetek ten był zbliżony pomimo stosowania w obu pracach innego systemu klasyfikacji (w pracy Bernkopf i wsp. wykorzystano zgodnie z niemieckimi zaleceniami skalę Ringa- Messmera) [4]. Wyniki Bernkopf i wsp. są zbieżne z wnioskami płynącymi z pracy autorki: nie wykazano, aby stosowanie ARB w farmakoterapii wiązało się z większym ryzykiem alergicznych powikłań systemowych w trakcie procedury UR.

Obecnie brak publikacji badających wpływ ARB na fazę podtrzymującą VIT. W pracy autorki nie wykazano wpływu stosowania ARB w trakcie fazy podtrzymującej na jej bezpieczeństwo. Warty podkreślenia jest fakt, że nie odnotowano obecności ani jednego alergicznego powikłania systemowego w trakcie trwania tej fazy immunoterapii u osób stosujących sartany w leczeniu. Aby jednak potwierdzić tą zależność niezbędne jest przeprowadzenie szerszych badań na ten temat.

5.4 Wpływ stosowania β -blokerów na bezpieczeństwo VIT

W niniejszej pracy nie stwierdzono wpływu stosowania w leczeniu β -blokerów na bezpieczeństwo fazy indukcji i fazy podtrzymującej VIT. Odsetek pacjentów doświadczających powikłań systemowych w trakcie immunoterapii nie różnił się statystycznie między grupą leczoną i grupą nieleczoną przy udziale β -blokerów. Prace badające wpływ ACEi na bezpieczeństwo immunoterapii analizowały również wpływ stosowania leków z grupy β -blokerów na VIT [4,27,81,89,91,93]. Były one szerzej omawiane w części dyskusji poświęconej ACEi, dlatego w dalszej części pracy przedstawione zostaną wyniki dotyczące β -blokerów.

5.4.1 Wpływ β -blokerów na bezpieczeństwo fazy indukcji VIT

W pracy autorki nie wykazano wpływu stosowania β -blokerów w farmakoterapii schorzeń układu krążenia na wzrost częstości i ciężkość reakcji systemowych w trakcie fazy indukcji VIT metodą ultra-rush.

Ocena wpływu stosowania β -blokerów na przebieg fazy indukcji badana była w kilku pracach - tych samych, które analizowały wpływ stosowania ACEi na bezpieczeństwo VIT [4,81,89,93]. W niniejszej pracy, podczas VIT-UR 9,73% pacjentów stosowało β -blokery, z czego 5,91% przyjmowało β -blokery bez równoczesnego zastosowania ACEi w farmakoterapii. W badaniach oceniających wpływ stosowania β -blokerów w leczeniu na bezpieczeństwo VIT odsetek pacjentów przyjmujących β -blokery był zróżnicowany, wynosząc od 2,2% do 9,7% w badanych grupach [4,81,89,93].

Zbliżony do wyników niniejszej pracy był wniosek płynący z pracy Sturma i wsp. [93]. W badaniu tym dowiedziono, że stosowanie leków z grupy β -blokerów podczas fazy indukcji VIT jest bezpieczne i nie ma konieczności przerywania farmakoterapii lub zmiany na lek z innej grupy przed rozpoczęciem immunoterapii. Co już podkreślano w części dotyczącej ACEi, warto zauważyć fakt, że badanie Sturma i wsp. dowiodło brak wpływu stosowania leków hipotensyjnych stosowanych łącznie (ACEi i β -bloker). W pracy Autorki wykazano brak wpływu na bezpieczeństwo zarówno leków z grupy β -blokerów stosowanych bez ACEi jak i obu leków stosowanych łącznie.

W badaniu Rueff i wsp. tylko 2,2% pacjentów w grupie badanej stosowało leki z grupy β -blokerów. Ze względu na ten fakt analizowano wpływ dowolnej farmakoterapii hipotensyjnej na przebieg fazy indukcji VIT. Ostatecznie wykazano związek pomiędzy stosowaniem jakiegokolwiek leku hipotensyjnego w leczeniu, a wystąpieniem alergicznych powikłań systemowych podczas fazy indukcji, jednak bez określenia, która grupa leków hipotensyjnych istotnie wpływa na zwiększenie ryzyka powikłań podczas VIT [81].

W pracy Stoevesandt i wsp. analizowano oddzielnie wpływ ACEi i β -blokerów na przebieg fazy indukcji. Tak samo jak w przypadku ACEi nie wykazano wpływu stosowania β -blokerów na częstsze występowanie alergicznych powikłań systemowych. Warto nadmienić, że w grupie stosujących β -blokerów w leczeniu nie odnotowano żadnych obiektywnych reakcji systemowych [89]. W badaniu Bernkopf i wsp. również stwierdzono, że stosowanie leków z grupy β -blokerów w farmakoterapii nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia alergicznej reakcji systemowej podczas VIT [4].

Wzrost częstości powikłań podczas indukcji VIT związanych ze stosowaniem β -blokerów został opisany w tylko w jednej publikacji Francuzika i wsp. [26]. Wykazano w niej, że u pacjentów stosujących β -blokerów częściej występują cięższe reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego podczas anafilaksji (porównywalnie u osób z VIA i bez VIA). W dyskusji podkreślono fakt, że jednoznaczna ocena wpływu stosowania β -blokerów na przebieg anafilaksji jest utrudniona, przez brak możliwości oddzielenia ich od wpływu chorób sercowo-naczyniowych i wieku pacjenta [27].

5.4.2 Wpływ β -blokerów na fazę podtrzymującą VIT

W pracy Autorki nie wykazano wpływu stosowania β -blokerów w farmakoterapii na wzrost częstości i ciężkość reakcji systemowych w trakcie fazy podtrzymującej VIT.

W ramach tej pracy, podczas fazy podtrzymującej 6,36% pacjentów stosowało β -blokerów bez jednoczesnego zastosowania ACEi w leczeniu. W badaniach oceniających wpływ β -blokerów na bezpieczeństwo VIT w fazie podtrzymującej odsetek pacjentów przyjmujących β -blokerów różnił się wynosząc 17,8% w pracy Stoevesandt i wsp. oraz 9,2% u Sturma i wsp. [91,93].

Wyniki tych prac są zbieżne z wynikami pracy autorki. W publikacji Stoevesandt i wsp. nie wykazano, aby stosowanie β -blokerów miało wpływ na wzrost częstości powikłań w trakcie fazy podtrzymującej VIT. [91]. Podobne wnioski zostały przedstawione w pracy Sturma i wsp. gdzie żaden z pacjentów doświadczających w trakcie trwania fazy podtrzymującej VIT alergicznych powikłań systemowych nie przyjmował leków z grupy β -blokerów [93].

5.5 Ograniczenia i walory pracy

W niniejszej pracy analizowano dużą grupę pacjentów (n=998) w ośrodku referencyjnym, zajmującym się diagnostyką oraz immunoterapią jadem owadów. Charakterystyka grupy badanej jest zbliżona do charakterystyki grup przedstawianych przez inne duże ośrodki (stosunek odsetku odczulanych jadem osy do odczulanych jadem pszczoły, odsetek pacjentów z podwyższonym stężeniem tryptazy w osoczu krwi) [89,93]. Grupa badana była reprezentatywna dla grup pacjentów

poddawanych immunoterapii jadem. Wszystkie procedury w trakcie VIT były wykonywane przez ten sam personel, co zapewniało powtarzalność procedur i ich dokumentacji.

Ograniczeniem badania był retrospektywny charakter badania i jednośrodkowość. Zaniżony jest odsetek stosujących ACEi w trakcie VIT (9,32%). Liczba pacjentów była niższa w związku z zaleceniami z EAACI z 2015, zrelatywizowanymi dopiero w dokumencie EAACI z 2019 roku.

Kolejnym ograniczeniem pracy jest wieloczynnikowość powikłań immunoterapii. Potencjalne czynniki ryzyka powikłań, wśród których są m.in. obecność chorób sercowo-naczyniowych, wiek i zażywane leki występują zazwyczaj łącznie, co utrudnia wnioskowanie na temat udziału każdego z nich osobno we wpływie na bezpieczeństwo VIT.

6 *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.

7 *Streszczenie*

7.1 *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.

7.2 *Cele pracy*

Pierwszym celem była ocena wpływu stosowania ACEi na bezpieczeństwo fazy indukcji metodą ultraszybką 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.

7.3 *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 wielodzielcze (kontyngencji) w połączeniu z testem χ^2 lub jego odmianą - χ^2 największej wiarygodności w zależności od wyliczonych liczebności oczekiwanych.

7.4 *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-blokera leczenia. 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 użądlenia polnego na ciężkość systemowej reakcji alergicznej po użądleniu przez owada przeprowadzono u 990 pacjentów. U 26,6% pacjentów z grupy badanej odnotowano obecność nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca w trakcie użądlenia 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).

7.5 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 użądlenia 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.

8 Summary

8.1 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.

8.2 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.

8.3 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.

8.4 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).

8.5 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.

9 *Piśmiennictwo*

- [1] L. Antonicelli, M.B. Bilò, F. Bonifazi, Epidemiology of Hymenoptera allergy, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2 (2002) 341–346.
- [2] M. Anu, C. Anugrah, D. Thambu, Acute myocardial injury and rhabdomyolysis caused by multiple bee stings, *J Assoc Physicians India.* Aug (2011) 518–520.
- [3] A. Banerji, S. Clark, M. Blanda, F. LoVecchio, B. Snyder, C.A. Camargo, Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department, *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 100 (2008) 327–332.
- [4] K. Bernkopf, H. Rönsch, P. Spornraft-Ragaller, V. Neumeister, A. Bauer, Safety and tolerability during build-up phase of a rush venom immunotherapy, *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 116 (2016) 360–365.
- [5] B.M. Biló, F. Rueff, H. Mosbech, F. Bonifazi, J.N.G. Oude-Elberink, J. Birnbaum, C. Bucher, J. Forster, W. Hemmer, C. Incorvaia, K. Kontou-Fili, R. Gawlik, U. Muller, J. Fernandez, R. Jarish, M. Jutel, B. Wuthrich, Diagnosis of Hymenoptera venom allergy, *Allergy.* 60 (2005) 1339–1349.
- [6] M.B. Bilò, B. Cinti, M.F. Brianzoni, M.C. Braschi, M. Bonifazi, L. Antonicelli, Honeybee venom immunotherapy: a comparative study using purified and nonpurified aqueous extracts in patients with normal Basal serum tryptase concentrations, *J. Allergy.* 2012 (2012) 1–6.
- [7] M.B. Bilò, M. Martini, P. Bonadonna, B. Cinti, M. Da Re, O. Gabrielli, F. Olivieri, V. Salgarolo, G. Zanoni, D. Villalta, Prevalence of Pol d 1 Sensitization in *Polistes dominula* Allergy and Its Diagnostic Role in Vespid Double-Positivity, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9 (2021) 3781–3787.
- [8] M.B. Bilò, M. Martini, V. Pravettoni, D. Bignardi, P. Bonadonna, G. Cortellini, M. Kosinska, D. Macchia, M. Mauro, E. Meucci, M. Nittner-Marszalska, V. Patella, R. Pio, O. Quercia, F. Reccardini, E. Ridolo, M. Rudenko, M. Severino, Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life, *Allergy.* 74 (2019) 1969–1976.
- [9] M.B. Bilò, M. Ollert, S. Blank, The role of component-resolved diagnosis in Hymenoptera venom allergy, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 19 (2019) 614–622.
- [10] M.B. Bilò, V. Pravettoni, D. Bignardi, P. Bonadonna, M. Mauro, E. Novembre, O. Quercia,

- M. Cilia, G. Cortellini, M.T. Costantino, L. Cremonese, F. Lodi Rizzini, L. Macchia, F. Marengo, F. Murzilli, V. Patella, F. Reccardini, L. Ricciardi, E. Ridolo, A. Romano, E. Savi, D. Schiavino, M. Severino, E.A. Pastorello, Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 29 (2019) 180–205.
- [11] M.B. Bilò, M. Severino, M. Cilia, A. Pio, G. Casino, E. Ferrarini, P. Campodonico, M. Milani, The VISYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts, *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 103 (2009) 57–61.
- [12] S. Blank, S. Etzold, U. Darsow, M. Schiener, B. Eberlein, D. Russkamp, S. Wolf, A. Graessel, T. Biedermann, M. Ollert, C.B. Schmidt-Weber, Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy, *Hum. Vaccin. Immunother.* 13 (2017) 2482–2489.
- [13] S. Blank, J. Grosch, M. Ollert, M.B. Bilò, Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes, *Front. Immunol.* 11 (2020).
- [14] S. Blank, S. Haemmerle, T. Jaeger, D. Russkamp, J. Ring, C.B. Schmidt-Weber, M. Ollert, Prevalence of Hymenoptera venom allergy and sensitization in the population-representative German KORA cohort, *Allergo J. Int.* 28 (2019) 183–191.
- [15] P. Bonadonna, L. Scaffidi, Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder, *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 38 (2018) 455–468.
- [16] R.J. Boyle, M. Elremeli, J. Hockenhull, M.G. Cherry, M.K. Bulsara, M. Daniels, J.N.G. Oude Elberink, Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings, *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 (2012).
- [17] B.S. Cadario G, Marengo F, Ranghino E, Rossi R, Gatti B, Cantone R, Bona F, Pellegrino R, Feyles G, Puccinelli P, Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy., *J Investig Allergol Clin Immunol.* 14 (2004) 127–33.
- [18] I. Całkosiński, M. Dobrzyński, M. Całkosińska, E. Seweryn, A. Bronowicka-Szydełko, K. Dzierzba, I. Ceremuga, A. Gamian, Charakterystyka odczynu zapalnego, *Postep. Hig Med Dosw.* 63 (2009) 395–408.

- [19] G.S. Carlson, P.H. Wong, K.M. White, J.M. Quinn, Evaluation of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in immunotherapy-associated systemic reactions, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5 (2017) 1430–1432.
- [20] A.G. Caviglia, G. Passalacqua, G. Senna, Risk of severe anaphylaxis for patients with Hymenoptera venom allergy: Are angiotensin-receptor blockers comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitors?, *J. Allergy Clin. Immunol.* 125 (2010) 1171.
- [21] N.J. Chan, A.M.S. Soliman, Angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema: onset, presentation, and management, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 124 (2015) 89–96.
- [22] M. Chaszczewska-Markowska, M. Sagan, K. Bogunia-Kubik, UKład renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) - fizjologia i molekularne mechanizmy funkcjonowania, *Postepy Hig. Med. Dosw.* 70 (2016) 917–927.
- [23] D. Clifford, C. Ni Chaoimh, E. Stanley, J. O’B Hourihane, A longitudinal study of hymenoptera stings in preschool children, *Pediatr. Allergy Immunol.* 30 (2019) 93–98.
- [24] C.A. Coop, R.S. Schapira, T.M. Freeman, Are ACE Inhibitors and Beta-blockers Dangerous in Patients at Risk for Anaphylaxis?, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5 (2017) 1207–1211.
- [25] S. Dhami, H. Zaman, E.M. Varga, G.J. Sturm, A. Muraro, C.A. Akdis, D. Antolín-Amérigo, M.B. Bilò, D. Bokanovic, M.A. Calderon, E. Cichocka-Jarosz, J.N.G. Oude Elberink, R. Gawlik, T. Jakob, M. Kosnik, J. Lange, E. Mingomataj, D.I. Mitsias, H. Mosbech, M. Ollert, O. Pfaar, C. Pitsios, V. Pravettoni, G. Roberts, F. Ruëff, B.A. Sin, M. Asaria, G. Netuveli, A. Sheikh, Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis, *Allergy.* 72 (2017) 342–365.
- [26] D.G. Ebo, M. Faber, V. Sabato, J. Leysen, C.H. Bridts, L.S. De Clerck, Component-resolved diagnosis of wasp (yellow jacket) venom allergy, *Clin. Exp. Allergy.* 43 (2013) 255–261.
- [27] W. Francuzik, F. Ruëff, A. Bauer, M.B. Bilò, V. Cardona, G. Christoff, S. Dölle-Bierke, L. Ensina, M. Fernández Rivas, T. Hawranek, J. O’B Hourihane, T. Jakob, N.G. Papadopoulos, C. Pfohler, I. Poziomkowska-Gesicka, X. Van der Brempt, K. Scherer Hofmeier, R. Treudler, N. Wagner, B. Wedi, M. Worm, Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry, *J. Allergy Clin. Immunol.* 147 (2021) 653-662.e9.
- [28] M. Frick, J. Fischer, A. Helbling, F. Ruëff, D. Wiczorek, M. Ollert, W. Pfützner, S. Müller,

- J. Huss-Marp, B. Dorn, T. Biedermann, J. Lidholm, G. Ruecker, F. Bantleon, M. Mieke, E. Spillner, T. Jakob, Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy, *J. Allergy Clin. Immunol.* 138 (2016) 1663-1671.e9.
- [29] I. Gavras, Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition, *Kidney Int.* 42 (1992) 1020–1029.
- [30] D.B.K. Golden, Large local reactions to insect stings, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 3 (2015) 331–334.
- [31] D.B.K. Golden, J. Demain, T. Freeman, D. Graft, M. Tankersley, J. Tracy, J. Blessing-Moore, D. Bernstein, C. Dinakar, M. Greenhawt, D. Khan, D. Lang, R. Nicklas, J. Oppenheimer, J. Portnoy, C. Randolph, D. Schuller, D. Wallace, Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016, *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 118 (2017) 28–54.
- [32] D.F. Graft, K.C. Schuberth, A. Kagey-Sobotka, K.A. Kwitrovich, Y. Niv, L.M. Lichtenstein, M.D. Valentine, A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children, *J. Pediatr.* 104 (1984) 664–668.
- [33] Y. Graif, O. Romano-Zelekha, I. Livne, M.S. Green, T. Shohat, Allergic reactions to insect stings: results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel, *J. Allergy Clin. Immunol.* 117 (2006) 1435–1439.
- [34] J. Grosch, B. Eberlein, S. Waldherr, M. Pascal, C.S. Bartolomé, F. De La Roca Pinzón, M. Dittmar, C. Hilger, M. Ollert, T. Biedermann, U. Darsow, M.B. Bilò, C.B. Schmidt-Weber, S. Blank, Characterization of New Allergens from the Venom of the European Paper Wasp *Polistes dominula*, *Toxins (Basel)*. 13 (2021).
- [35] B. Gryglewska, T. Grodzicki, Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę – stare i nowe zastosowania. Część I. Inhibitory konwertazy w leczeniu nadciśnienia oraz niewydolności serca., „Przewodnik Lek. GPs”,. 3 (2004) 94–100.
- [36] B. Gryglewska, T. Grodzicki, Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę – ACEI – stare i nowe zastosowania. Część II. Choroba niedokrwienności serca, cukrzyca i niewydolność nerek, „Przewodnik Lek. GPs”. 3 (2004) 42–46.
- [37] W. Grzeszczak, Nowe dane na temat nefropatii cukrzycowej i nowych koncepcji terapeutycznych w cukrzycy. Czy zbliża się przełom w tym względzie?, „Chor. Serca i Naczyń”. 4 (2011) 140–148.
- [38] Y. Hayashih, H. Hirata, M. Watanabe, N. Yoshida, T. Yokoyama, Y. Murayama, K. Sugiyama,

- M. Arima, Y. Fukushima, T. Fukuda, Y. Ishii, Epidemiologic Investigation of Hornet and Paper Wasp Stings in Forest Workers and Electrical Facility Field Workers in Japan., *Allergol. Int.* 63 (2014) 21–26.
- [39] K. Hermann, J. Ring, The renin-angiotensin system and hymenoptera venom anaphylaxis, *Clin. Exp. Allergy.* 23 (1993) 762–769.
- [40] K. Hermann, J. Ring, The renin-angiotensin system in patients with repeated anaphylactic reactions during hymenoptera venom hyposensitization and sting challenge, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 112 (1997) 251–256.
- [41] T. Hoover, M. Lippmann, E. Grouzmann, F. Marceau, P. Herscu, Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors, *Clin. Exp. Allergy.* 40 (2010) 50–61.
- [42] R.L. Jacobs, G.W. Rake, D.C. Fournier, R.J. Chilton, W.G. Culver, C.H. Beckmann, Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade, *J. Allergy Clin. Immunol.* 68 (1981) 125–127.
- [43] A. Jennings, E. Duggan, I.J. Perry, J.O.B. Hourihane, Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children, *Pediatr. Allergy Immunol.* 21 (2010) 1166–1170.
- [44] S. Kivity, J. Yarchovsky, Relapsing anaphylaxis to bee sting in a patient treated with beta-blocker and Ca blocker, *J. Allergy Clin. Immunol.* 85 (1990) 669–670.
- [45] J. Köhler, S. Blank, S. Müller, F. Bantleon, M. Frick, J. Huss-Marp, J. Lidholm, E. Spillner, T. Jakob, Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy, *J. Allergy Clin. Immunol.* 133 (2014).
- [46] G. Konieczny, A. Posadzy-Mańczyńska, A Tykarski, Działania niepożądane inhibitorów konwertazy angiotensyny, *Chor. Serca i Naczyń.* 3 (2006) 140–148.
- [47] P. Kopač, A. Custovic, M. Zidarn, M. Šilar, J. Šelb, N. Bajrović, R. Eržen, M. Košnik, P. Korošec, Biomarkers of the Severity of Honeybee Sting Reactions and the Severity and Threshold of Systemic Adverse Events During Immunotherapy, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9 (2021) 3157-3163.e5.
- [48] N.G. Kounis, G.M. Zavras, Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina., *Br. J. Clin. Pract.* 45 (1991) 121–128.

- [49] D.M. Lang, Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of beta-blockers, *Drug Saf.* 12 (1995) 299–304.
- [50] S. Lee, E.P. Hess, D.M. Nestler, V.R. Bellamkonda Athmaram, M.F. Bellolio, W.W. Decker, J.T.C. Li, J.B. Hagan, V. Manivannan, S.C. Vukov, R.L. Campbell, Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (2013) 1103–1108.
- [51] C. Lombardi, M. Crivellaro, A. Dama, G. Senna, S. Gargioni, G. Passalacqua, Are physicians aware of the side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors?: a questionnaire survey in different medical categories, *Chest.* 128 (2005) 976–979.
- [52] S.H. Mahmoudpour, E.V. Baranova, P.C. Souverein, F.W. Asselbergs, A. de Boer, A.H. Maitland-van der Zee, Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) intolerance and angioedema in the UK Clinical Practice Research Datalink, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 82 (2016) 1647.
- [53] Y. Matsumura, E.M. Tan, J.H. Vaughan, Hypersensitivity to histamine and systemic anaphylaxis in mice with pharmacologic beta adrenergic blockade: protection by nucleotides, *J. Allergy Clin. Immunol.* 58 (1976) 387–394.
- [54] E.Ç. Mingomataj, A.H. Bakiri, A. Ibranji, G.J. Sturm, Unusual reactions to hymenoptera stings: what should we keep in mind?, *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 47 (2014) 91–99.
- [55] D.A. Moneret-Vautrin, H. Blain, G. Kanny, Y. Bloch, Anaphylaxis to walnuts and pine nuts induced by ACE, *Allergy.* 53 (1998) 1233–1234.
- [56] H. Mosbech, U. Muller, Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. European Academy of Allergology and Clinical Immunology, *Allergy.* 55 (2000) 1005–1010.
- [57] H. Mosbech, L. Tang, A. Linneberg, Insect Sting Reactions and Specific IgE to Venom and Major Allergens in a General Population, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 170 (2016) 194–200.
- [58] H.L. Mueller, Diagnosis and treatment of insect sensitivity, *J. Asthma Res.* 3 (1966) 331–333.
- [59] M. Nassiri, M. Babina, S. Dölle, G. Edenharter, F. Ruëff, M. Worm, Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming, *J. Allergy Clin. Immunol.* 135 (2015) 491–499.

- [60] L.A. Navarro, A. Peláez, F. De La Torre, J.M.T. Burillo, J. Megías, I. Martínez, Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population., *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 14 (2004) 134–141.
- [61] B. Newman, L. Schultz, Epinephrine resistant anaphylaxis in a patient taking propranolol hydrochloride, *Ann Allergy.* 47 (1981) 35–37.
- [62] M. Niedoszytko, J. De Monchy, J.J. Van Doormaal, E. Jassem, J.N.G. Oude Elberink, Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy, *Allergy.* 64 (2009) 1237–1245.
- [63] M. Niedoszytko, M. Ratajska, M. Chełmińska, M. Makowiecki, E. Malek, A. Siemińska, J. Limon, E. Jassem, 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.* 153 (2010) 166–172.
- [64] L.A. Nikolaidis, N.G. Kounis, A.H. Gradman, Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome., *Can. J. Cardiol.* 18 (2002) 508–511.
- [65] M. Nittner-Marszalska, Venom immunotherapy., *Alergol. Pol. - Polish J. Allergol.* 5 (2018) 85–93.
- [66] M. Nittner-Marszalska, E. Cichocka-Jarosz, Insect sting allergy in adults: key messages for clinicians, *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125 (2015) 929–937.
- [67] M. Nittner-Marszalska, M. Gillert-Smutnicka, M. Tabin, Skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów. Informacje, które mogą być ważne dla lekarza i pacjenta, *Alergia.* 3 (2014) 8–12.
- [68] A.I. Ober, J.A. MacLean, P.J. Hannaway, Life-threatening anaphylaxis to venom immunotherapy in a patient taking an angiotensin-converting enzyme inhibitor [1], *J. Allergy Clin. Immunol.* 112 (2003) 1008–1009.
- [69] Obłutowicz, A. Bogdali, A. Obłutowicz, I. Woron, Napady obrzęku naczynioruchowego, *Alerg. Astma Immunol.* 20 (2015) 73–78.
- [70] G.Y. Oudit, M.J. Dill-Macky, J.P. Allard, Image of the month. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema of the intestine, *Gastroenterology.* 119 (2000).
- [71] B. Panaszek, Izolowany obrzęk naczynioruchowy- patomechanizm, rozpoznanie i zasady

leczenia, „Alergia Astma Immunol. 18 (2013) 213–220.

- [72] C.W. Pfister, S.G. Plice, Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin, *Am. Heart J.* 40 (1950) 945–947.
- [73] M. Piłat, A. Skołodą, A. Cieślewicz, Perindopril- zastosowanie w nadciśnieniu tętniczym, „*Farmacja Współczesna*”. 3 (2010) 198–201.
- [74] C. Pitsios, P. Demoly, M.B. Bilò, R. Gerth Van Wijk, O. Pfaar, G.J. Sturm, P. Rodríguez Del Rio, M. Tsoumani, R. Gawlik, G. Paraskevopoulos, F. Ruëff, E. Valovirta, N.G. Papadopoulos, M.A. Calderón, Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper, *Allergy.* 70 (2015) 897–909.
- [75] C. Pitsios, M. Tsoumani, M.B. Bilò, G.J. Sturm, P. Rodríguez Del Río, R. Gawlik, F. Ruëff, G. Paraskevopoulos, E. Valovirta, O. Pfaar, M.A. Calderón, P. Demoly, Contraindications to immunotherapy: a global approach, *Clin. Transl. Allergy.* 9 (2019).
- [76] A.G. Richter, P. Nightingale, A.P. Huissoon, M.T. Krishna, Risk factors for systemic reactions to bee venom in British beekeepers, *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 106 (2011) 159–163.
- [77] J. Ring, K. Messmer, Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes, *Lancet (London, England).* 1 (1977) 466–469.
- [78] V. Rodríguez-Vázquez, M. Armisen, J. Gómez-Rial, B. Lamas-Vázquez, C. Vidal, Immunotherapy with *Vespa* venom for *Vespa velutina nigrithorax* anaphylaxis: Preliminary clinical and immunological results, *Clin. Exp. Allergy.* 52 (2022) 345–347.
- [79] M. Rosiek-Biegus, R. Pawłowicz, A. Kopeć, M. Kosińska, M. Wrześniak, M. Nittner-Marszalska, Component-Resolved Evaluation of the Risk and Success of Immunotherapy in Bee Venom Allergic Patients, *J. Clin. Med.* 11 (2022).
- [80] F. Ruëff, B. Przybilla, M.B. Biló, U. Müller, F. Scheipl, W. Aberer, J. Birnbaum, A. Bodzenta-Lukaszyk, F. Bonifazi, C. Bucher, P. Campi, U. Darsow, C. Egger, G. Haeberli, T. Hawranek, M. Körner, I. Kucharewicz, H. Küchenhoff, R. Lang, O. Quercia, N. Reider, M. Severino, M. Sticherling, G.J. Sturm, B. Wüthrich, 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.* 124 (2009) 1047–1054.
- [81] F. Ruëff, B. Przybilla, M.B. Biló, U. Müller, F. Scheipl, W. Aberer, J. Birnbaum, A. Bodzenta-

- Lukaszyk, F. Bonifazi, C. Bucher, P. Campi, U. Darsow, C. Egger, G. Haeberli, T. Hawranek, I. Kucharewicz, H. Küchenhoff, R. Lang, O. Quercia, N. Reider, M. Severino, M. Sticherling, G.J. Sturm, B. Wüthrich, 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.* 126 (2010).
- [82] F. Ruëff, B. Przybilla, M.B. Biló, U. Müller, F. Scheipl, M.J. Seitz, W. Aberer, A. Bodzenta-Lukaszyk, F. Bonifazi, P. Campi, U. Darsow, G. Haeberli, T. Hawranek, H. Küchenhoff, R. Lang, O. Quercia, N. Reider, P. Schmid-Grendelmeier, M. Severino, G.J. Sturm, R. Treudler, B. Wüthrich, 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.* 8 (2013).
- [83] F. Ruëff, B. Vos, J. Oude Elberink, A. Bender, R. Chatelain, S. Dugas-Breit, H.P. Horny, H. Küchenhoff, A. Linhardt, S. Mastnik, K. Sotlar, E. Stretz, R. Vollrath, B. Przybilla, M. Flaig, Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy, *Clin. Exp. Allergy.* 44 (2014) 736–746.
- [84] R. Scarpone, E. Oestmann, M. Kraft, M. Worm, Good tolerability when switching from an aqueous ultra-rush Hymenoptera venom immunotherapy to a depot preparation, *Allergy.* 75 (2020) 1800–1802.
- [85] M. Severino, P. Bonadonna, M.B. Bilò, G. Cortellini, M. Mauro, M. Schiappoli, D. MacChia, P. Campi, M. Manfredi, G. Passalacqua, Safety and efficacy of immunotherapy with *Polistes dominulus* venom: results from a large Italian database, *Allergy.* 64 (2009) 1229–1230.
- [86] F.E.R. Simons, A.J. Frew, I.J. Ansotegui, B.S. Bochner, D.B.K. Golden, F.D. Finkelman, D.Y.M. Leung, J. Lotvall, G. Marone, D.D. Metcalfe, U. Müller, L.J. Rosenwasser, H.A. Sampson, L.B. Schwartz, M. van Hage, A.F. Walls, Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches, *J. Allergy Clin. Immunol.* 120 (2007).
- [87] R. Sinert, P. Levy, J.A. Bernstein, R. Body, M.L.A. Sivilotti, J. Moellman, J. Schranz, J. Baptista, A. Kimura, W. Nothaft, Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Upper Airway Angioedema, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5 (2017) 1402-1409.e3.
- [88] J. Stoevesandt, J. Hain, A. Kerstan, A. Trautmann, Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of

urticaria/angioedema, *J. Allergy Clin. Immunol.* 130 (2012).

- [89] J. Stoevesandt, J. Hain, I. Stolze, A. Kerstan, A. Trautmann, Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase, *Clin. Exp. Allergy.* 44 (2014) 747–755.
- [90] J. Stoevesandt, C. Hosp, A. Kerstan, A. Trautmann, Risk stratification of systemic allergic reactions during Hymenoptera venom immunotherapy buildup phase, *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 12 (2014) 244–255.
- [91] J. Stoevesandt, C. Hosp, A. Kerstan, A. Trautmann, Hymenoptera venom immunotherapy while maintaining cardiovascular medication: safe and effective, *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 114 (2015) 411–416.
- [92] J.L. Stumpf, N. Shehab, A.C. Patel, Safety of Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies, *Ann. Pharmacother.* 40 (2006) 699–703.
- [93] G.J. Sturm, S.A. Herzog, W. Aberer, T. Alfaya Arias, D. Antolín-Amérigo, P. Bonadonna, E. Boni, A. Božek, M. Chełmińska, B. Ernst, N. Frelih, R. Gawlik, A. Gelincik, T. Hawranek, W. Hoetzenecker, A. Jiménez Blanco, K. Kita, R. Kendirinan, M. Košnik, K. Laipold, R. Lang, F. Marchi, M. Mauro, M. Nittner-Marszalska, I. Poziomkowska-Gęszicka, V. Pravettoni, D. Preziosi, O. Quercia, N. Reider, M. Rosiek-Biegus, B. Ruiz-Leon, C. Schrautzer, P. Serrano, A. Sin, B.A. Sin, J. Stoevesandt, A. Trautmann, M. Vachová, L. Arzt-Gradwohl, β -blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy, *Allergy.* 76 (2021) 2166–2176.
- [94] G.J. Sturm, B. Kranzelbinder, C. Schuster, E.M. Sturm, D. Bokanovic, J. Vollmann, K. Crailsheim, W. Hemmer, W. Aberer, Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare, *J. Allergy Clin. Immunol.* 133 (2014).
- [95] G.J. Sturm, E.M. Varga, G. Roberts, H. Mosbech, M.B. Bilò, C.A. Akdis, D. Antolín-Amérigo, E. Cichočka-Jarosz, R. Gawlik, T. Jakob, M. Kosnik, J. Lange, E. Mingomataj, D.I. Mitsias, M. Ollert, J.N.G. Oude Elberink, O. Pfaar, C. Pitsios, V. Pravettoni, F. Ruëff, B.A. Sin, I. Agache, E. Angier, S. Arasi, M.A. Calderón, M. Fernandez-Rivas, S. Halken, M. Jutel, S. Lau, G.B. Pajno, R. van Ree, D. Ryan, O. Spranger, R.G. van Wijk, S. Dhimi, H. Zaman, A. Sheikh, A. Muraro, EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy, *Allergy.* 73 (2018) 744–764.
- [96] C.W. Summers, R.S. Pumphrey, C.N. Woods, G. McDowell, P.W. Pemberton, P.D.

- Arkwright, Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center, *J. Allergy Clin. Immunol.* 121 (2008).
- [97] M. Triggiani, M. Montagni, R. Parente, E. Ridolo, Anaphylaxis and cardiovascular diseases: a dangerous liaison, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 14 (2014) 309–315.
- [98] P. Valent, C. Akin, P. Bonadonna, K. Hartmann, K. Brockow, M. Nideszytko, B. Nideszytko, F. Siebenhaar, W.R. Sperr, J.N.G. Oude Elberink, J.H. Butterfield, I. Alvarez-Twose, K. Sotlar, A. Reiter, H.C. Kluin-Nelemans, O. Hermine, J. Gotlib, S. Broesby-Olsen, A. Orfao, H.P. Horny, M. Triggiani, M. Arock, L.B. Schwartz, D.D. Metcalfe, Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7 (2019) 1125-1133.e1.
- [99] P. Valent, C. Akin, B. Nideszytko, P. Bonadonna, K. Hartmann, M. Nideszytko, K. Brockow, F. Siebenhaar, M. Triggiani, M. Arock, J. Romantowski, A. Górska, L.B. Schwartz, D.D. Metcalfe, Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 1–14.
- [100] C. Vidal, M. Armisen, R. Monsalve, T. González-Vidal, S. Lojo, S. López-Freire, P. Méndez, V. Rodríguez, L. Romero, A. Galán, A. González-Quintela, Anaphylaxis to *Vespa velutina nigrithorax*: Pattern of Sensitization for an Emerging Problem in Western Countries, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 31 (2021) 228–235.
- [101] K.M. White, R.W. England, Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy, *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 101 (2008) 426–430.
- [102] J. Wilkin, J. Hammond, W. Kirkenall, The captopril –induced eruption. A possible mechanism: cutaneous kinin potentiation, *Arch. Dermatol.* 116 (1980) 902–905.
- [103] Wojtaszek, K. Korzeniowska, A. Jabłeczka, Działania niepożądane leków hipotensyjnych zarejestrowane przez Regionany Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu, “*Farm. Współczesna.*” 2 (2009) 10–23.
- [104] M. Worm, W. Francuzik, J.M. Renaudin, M.B. Bilo, V. Cardona, K. Scherer Hofmeier, A. Köhli, A. Bauer, G. Christoff, E. Cichocka-Jarosz, T. Hawranek, J.O.B. Hourihane, L. Lange, V. Mahler, A. Muraro, N.G. Papadopoulos, C. Pfoehler, I. Poziomkowska-Gęsicka, F. Ruëff, T. Spindler, R. Treudler, M. Fernandez-Rivas, S. Dölle, Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry, *Allergy.* 73 (2018) 1322–1330.

- [105] M. Worm, A. Moneret-Vautrin, K. Scherer, R. Lang, M. Fernandez-Rivas, V. Cardona, M.L. Kowalski, M. Jutel, I. Poziomkowska-Gesicka, N.G. Papadopoulos, K. Beyer, T. Mustakov, G. Christoff, M.B. Bilò, A. Muraro, J.O.B. Hourihane, L.B. Grabenhenrich, First European data from the network of severe allergic reactions (NORA), *Allergy*. 69 (2014) 1397–1404.
- [106] İ. Yılmaz, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough, *Turkish Thorac. J.* 20 (2019) 36–42.
- [107] R. Zanotti, C. Lombardo, G. Passalacqua, C. Caimmi, M. Bonifacio, G. De Matteis, O. Perbellini, M. Rossini, D. Schena, M. Busa, M.C. Marcotulli, M.B. Biló, M. Franchini, G. Marchi, L. Simioni, P. Bonadonna, Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels, *J. Allergy Clin. Immunol.* 136 (2015) 135–139.
- [108] A. Zink, B. Schuster, J. Winkler, K. Eyerich, U. Darsow, K. Brockow, B. Eberlein, T. Biedermann, Allergy and sensitization to Hymenoptera venoms in unreferral adults with a high risk of sting exposure, *World Allergy Organ. J.* 12 (2019).