



---

# Керівництво Європейської академії по алергії та клінічній імунології (ЕААСІ) ЕААСІ по алерген імунотерапії

*Алергії на отруту  
перетинчастокрилих*

*Переклад: Безродна О. В., Сукач М. М.*

*Наукове редагування:*

*Президент АДАУ, експерт МОЗ України, проф.*

*Уманець Т. Р.*



EAACI GUIDELINES ON ALLERGEN IMMUNOTHERAPY  
HYMENOPTERA VENOM ALLERGY

**Керівництво Європейської академії по алергії та клінічній імунології  
(EAACI) EAACI по алерген імунотерапії.**

**Алергії на отруту перетинчастокрилих**

Gunter J Sturm<sup>1,2</sup>, Eva-Maria Varga<sup>3</sup>, Graham Roberts<sup>4</sup>, Holger Mosbech<sup>5</sup>, M. Beatrice Bilò<sup>6</sup>, Cezmi A Akdis<sup>7</sup>, Darío Antolín-Amérgo<sup>8</sup>, Ewa Cichoń-Jarosz<sup>9</sup>, Radosław Gawlik<sup>10</sup>, Thilo Jakob<sup>11,12</sup>, Mitja Kosnik<sup>13</sup>, Joanna Lange<sup>14</sup>, Ervin Mingomataj<sup>15,16</sup>, Dimitris I Mitsias<sup>17</sup>, Markus Ollert<sup>18,19</sup>, Janneke NG Oude Elberink<sup>20</sup>, Oliver Pfaar<sup>21,22</sup>, Constantinos Pitsios<sup>23</sup>, Valerio Pravettoni<sup>24</sup>, Franziska Ruë<sup>25</sup>, Betül Ayşe Sin<sup>26</sup>, Ioana Agache<sup>27</sup>, Elizabeth Angier<sup>28</sup>, Stefania Arasi<sup>29,30</sup>, Moises A Calderón<sup>31</sup>, Montserrat Fernandez-Rivas<sup>32</sup>, Susanne Halken<sup>33</sup>, Marek Jutel<sup>34,35</sup>, Susanne Lau<sup>36</sup>, Giovanni B Pajno<sup>37</sup>, Ronald van Ree<sup>38</sup>, Dermot Ryan<sup>39</sup>, Otto Spranger<sup>40</sup>, Roy Gerth van Wijk<sup>41</sup>, Sangeeta Dhami<sup>42</sup>, Hadar Zaman<sup>43</sup>, Aziz Sheikh<sup>44</sup>, Antonella Muraro<sup>45</sup>

Приймали участь у створенні

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Venerology, Medical University of Graz, Austria <sup>2</sup>Outpatient Allergy Clinic Reumannplatz, Vienna, Austria <sup>3</sup>Department of Paediatric and Adolescent Medicine, Respiratory and Allergic Disease Division, Medical University of Graz,

Austria <sup>4</sup>The David Hide Asthma and Allergy Research Centre, St Mary's Hospital, Newport, Isle of Wight; NIHR Biomedical Research Centre, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK; Clinical and Experimental Sciences and

Human Development in Health Academic Units, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK <sup>5</sup>Allergy Clinic, Copenhagen University Hospital Gentofte, Denmark <sup>6</sup>Allergy Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital of Ancona, Italy <sup>7</sup>Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Switzerland <sup>8</sup>Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune-Alergia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Departamento de

Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland <sup>10</sup>Department of Internal Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland <sup>11</sup>Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Gießen and Marburg (UKGM), Justus Liebig University Gießen, Germany <sup>12</sup>Allergy Research Group, Department of Dermatology, Medical Center –



University of Freiburg, Freiburg, Germany <sup>13</sup>University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik; Medical Faculty Ljubljana, Slovenia <sup>14</sup>Department of Pediatric Pneumonology and Allergy, Medical University of Warsaw, Poland <sup>15</sup>Mother Theresa School of Medicine, Dept. of Allergology & Clinical Immunology, Tirana Albania <sup>16</sup>Medicine University of Tirana, Faculty of Technical- Medical Sciences, Department of Paraclinical Disciplines, Tirana, Albania <sup>17</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, 2nd Paediatric Clinic, University of Athens, Greece <sup>18</sup>Department of Infection and Immunity, Luxembourg Institute of Health (LIH), Strassen, Luxembourg <sup>19</sup>Department of Dermatology and Allergy Center, Odense Research Center for Anaphylaxis, University of Southern Denmark, Odense, Denmark <sup>20</sup>Department of Allergology and Internal Medicine, University of Groningen, University Medical; Hospital Groningen & Groningen Research Center for Asthma and COPD (GRIAC), Groningen, The Netherlands <sup>21</sup>Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Universitätsmedizin Mannheim, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Germany <sup>22</sup>Center for Rhinology Allergology, Wiesbaden, Germany <sup>23</sup>Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus <sup>24</sup>UOC Clinical Allergy and Immunology - IRCCS Foundation Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Milan – Italy <sup>25</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München, Munich, Germany <sup>26</sup>Department of Pulmonary Diseases, Division of Immunology and Allergy, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey <sup>27</sup>Transylvania University Brasov, Faculty of Medicine, Department of Allergy and Clinical Immunology, Brasov, Romania <sup>28</sup>Department of Immunology and Allergy, Northern General Hospital, She eld, UK <sup>29</sup>Department of Pediatrics, Allergy Unit, University of Messina, Messina, Italy <sup>30</sup>Molecular Allergology and Immunomodulation-Department of Pediatric Pneumonology and Immunology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany <sup>31</sup>Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College London, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital, London United Kingdom <sup>32</sup>Allergy Department, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, Spain <sup>33</sup>Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, Odense, Denmark <sup>34</sup>Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland <sup>35</sup>ALL-MED Medical Research Institute, Wroclaw, Poland <sup>36</sup>Department of Pediatric Pneumonology and Immunology, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany <sup>37</sup>Department of Pediatrics, Allergy Unit, University of Messina, Messina, Italy <sup>38</sup>Departments of Experimental Immunology and of Otorhinolaryngology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands <sup>39</sup> Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, UK <sup>40</sup>Austrian Lung Union, Vienna, Austria <sup>41</sup>Section of Allergology, Department of Internal

Medicine, Erasmus MC Rotterdam, The Netherlands <sup>42</sup>Evidence-Based Health Care Ltd, Edinburgh UK <sup>43</sup>University of Bradford, School of Pharmacy, UK <sup>44</sup>Asthma UK Centre for Applied Research, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, UK <sup>45</sup>Food Allergy Referral Centre Veneto Region Department of Women and Child Health Padua General University Hospital, Italy

Алергія на отруту виду Hymenoptera є потенційно небезпечною для життя алергічною реакцією після укусу бджоли, оси або мурахи. Системні алергічні реакції після укусів повідомляються у 7,5% дорослих та у 3,4% дітей. Вони можуть бути легкими та обмеженими реакцією шкіри або середньоважкими та важкими з ризиком загрожуючої життю анафілаксії.

Пацієнти повинні мати комплект швидкої допомоги, що містить аутоін'єктор адреналіну, H1-антигістамінні препарати та кортикостероїди в залежності від ступеня тяжкості їхньої попередньої реакцій. Єдиним методом запобігання подальшим системним реакціям на укуси є імунотерапія отрутою. Це керівництво було підготовлено Європейською академією по алергії та клінічній імунології (EAACI), розділ імунотерапії отрутою є частиною керівництва EAACI щодо імунотерапії алергенами. Метою цього керівництва є надання доказових рекомендацій щодо застосування імунотерапії отрутою, яке було розроблено на основі систематичного огляду та мета-аналізу з використанням підходу "Оцінка керівних принципів для досліджень та оцінки" (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II)). Процес включав розгляд пропозиції від низки зацікавлених сторін. Імунотерапія отрутою показана для дітей та дорослих що мають алергію на отрути, щоб уникнути подальших помірних та серйозних системних реакцій.

Імунотерапія отрутою також рекомендується у дорослих з генералізованими шкірними реакціями, оскільки це призводить до суттєвого поліпшення якості життя порівняно з проведенням автоін'єкцій адреналіну. Метою цього керівництва є надання практичних рекомендацій щодо проведення імунотерапії отрутою. Основні розділи охоплюють загальні міркування перед початком імунотерапії отрутою, клінічних рекомендацій на основі доказів, факторів ризику небажаних явищ та рецидивів системної реакції на укуси, а також короткий виклад прогалін у доказах.

Спочатку опубліковано як: Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Cichočka-Jarosz E, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Ollert M, Oude Elberink JNG, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Ruë F, Sin BA, Agache I, Angier E, Arasi S, Calderón MA, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jutel M, Lau S, Pajno GB, van Ree R, Ryan D, Spranger O, van Wijk RG, Dhimi S, Zaman H, Sheikh A, Muraro A. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2017 Jul 27. doi: 10.1111/all.13262. [Epub ahead of print] © 2017 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

ВСТУП

Це керівництво було підготовлено Європейською академією з алергії та клінічної імунології (EAACI) а саме робочою групою з імунотерапії отрутою (VIT) та є частиною рекомендацій EAACI щодо імунотерапії алергенами (AIT) (вставка 1). Метою цього керівництва є надання доказових рекомендацій щодо використання VIT у дітей та дорослих. Основна аудиторія - це клінічні алергологи, хоча ця інформація може бути корисною для всіх інших фахівців у галузі охорони здоров'я (наприклад, фахівці з питань первинної медичної допомоги, департаменти надзвичайних ситуацій та інші лікарі-спеціалісти, медсестри та фармацевти, що працюють в різних клінічних установах), які зустрічаються з випадками або ведуть пацієнтів, які мають алергію на отруту комах. Розробка цього керівництва була проведена шляхом офіційного систематичного огляду та мета-аналізу AIT при алергії на отрути виду *Hymenoptera* (HVA) з використанням принципів систематичних оглядів, які використовуються для виявлення додаткових доказів, коли це необхідно (1).

Укуси або вжалення комах виду *Hymenoptera* дуже поширені, за даними досліджень 56,6-94,5% населення в цілому щонайменше один раз у житті були укушені (2). Найбільш частими клінічними проявами HVA є великі місцеві реакції (BMP) в ділянці укусу та серйозні системні реакції (ССР). Велика локальна реакція визначена як набряк, що перевищує діаметр 10 см, який триває довше 24 годин (3). При ССР, легкі симптоми зазвичай проявляються у вигляді генералізованих шкірних симптомів, включаючи, почервоніння, кропив'янку та ангіоневротичний набряк.

Як правило, запаморочення, задишка та нудота є прикладами помірних реакцій, тоді як шок і втрата свідомості, або навіть порушення серцевої або дихальної функції є симптоми ССР. Частота само-повідомлень про ССР у європейських епідеміологічних дослідженнях становить від 0,3 до 7,5% у дорослих (4) та до 3,4% у дітей (4, 5). Великі місцеві реакції виникають у 2,4% до 26,4% (6) загальної популяції. Серйозні реакції загрожують життю і пов'язані з життєздатністю. Хоча повідомляється частота смертельних випадків від 0,03 до 0,48 / 1 000 000 жителів на рік (2), смертність від отрути виду *Hymenoptera* може бути недооцінена через нерозпізнані укуси при незрозумілих причинах смерті. Пацієнтам з HVA рекомендується мати комплект швидкої допомоги, що складається з авто-ін'єктора адреналіну (AA), H1-антигістамінних засобів та кортикостероїдів залежно від ступеня тяжкості їхніх попередніх реакцій.

Єдине лікування, яке потенційно може запобігти подальшим системним реакціям на укуси, - це імунотерапія отрутою (VIT) яка, як повідомляється є ефективною у 77-84% пацієнтів, які отримували бджолину отруту (7, 8), у 91- 96% пацієнтів, які отримували отруту оси (7, 8) і у 97-98% пацієнтів що лікувались мурашиною отрутою (9, 10).

Систематичний огляд запропонував, що VIT ефективна для зменшення подальших ССР як у дітей, так і у дорослих, і що ця методика лікування може мати суттєвий позитивний вплив на специфічну якість життя хворих (ЯЖ) (1). VIT є безпечною, і у дослідженнях, включених до цього огляду, не було зафіксовано жодних смертей. Економічна ефективність VIT ще має бути встановлена.

Моделювання рентабельності показало, що VIT, ймовірно, буде рентабельною у тих, хто має високий ризик повторних системних реакцій на укуси та / або зниження якості життя. Проте первинні дослідження, що оцінюють рентабельність VIT, не можуть бути ідентифіковані.

Вставка 1 Основні терміни	
Імуноterapia алергенами (AIT)	Повторне введення алергену з регулярними інтервалами для модуляції імунної відповіді, щоб зменшити симптоми та необхідність прийому препаратів від алергії. Це також іноді називають алерген-специфічною імунотерапією, десенсибілізацією, гіпосенсибілізацією або вакцинацією проти алергії
Водні препарати отрути	Ліофілізована отрута, яка розведена у (містять альбумін) фізіологічному розчині.
Препарати депо отрути	Препарат отрути адсорбований на гідроксиді алюмінію або L-тирозині.
Очищені препарати отрути	Препарати отрути, де порушені низькомолекулярні компоненти <1000 дальтон видаляються.
Імуноterapia отрутою (VIT)	AIT, де препарати отрути комах вводяться як серія підшкірних ін'єкцій для усунення системних алергічних реакцій після укусів.

## МЕТОДОЛОГІЯ

Цей посібник був підготовлений, використовуючи підхід "Оцінка керівних принципів для досліджень та оцінки" (AGREE II) (11, 12), міжнародно визнаний та прийнятий структурований підхід до вироблення рекомендацій. Це покликане забезпечити належне представництво повного діапазону зацікавлених сторін, ретельний пошук та критичну оцінку відповідної літератури, систематичний підхід до формулювання та подання рекомендацій та кроків для забезпечення мінімізації ризику похибки на кожному кроці процесу. Процес розпочався у квітні 2015 р., починаючи з докладних обговорень, для узгодження основних клінічних точок та процесу створення рекомендацій, після чого відбувались особисті зустрічі та регулярні веб-конференції, в яких брали участь представники професійних та непрофесійних організацій. Наведене керівництво базується на систематичному огляді, і відповідають необхідним методам та критеріям (1).

## Пояснення сфери та мети настанови

Діапазон даного посібника EAACI є багатофакторним і надає твердження, які допомагають клініцистам у оптимальному застосуванні VIT при менеджменті



пацієнтів з алергією на отруту Hymenoptera та визначенням прогалин у доказах для подальших досліджень.

### **Забезпечення належного залучення зацікавлених сторін**

Учасники робочої групи EAACI з питання VIT представляли 16 європейських країн, а також дисциплінарні та клінічні ресурси, включаючи алергологів, педіатрів, практикуючих лікарів-первинної ланки, офтальмологів, фахівців ЛОР, фармацевтів, імунологів, медсестер та представників пацієнтів. Представникам виробників імунотерапії було надано можливість ознайомитись та прокоментувати проект керівного положення як частину процесу експертної оцінки та публічного коментування. Ці коментарі були розглянуті робочою групою та, де це було необхідно та правомірно, відповідним чином, були внесені.

### **Систематичні огляди доказів**

Початковий повний спектр клінічних питань, які вважалися важливими, були раціоналізовані через декілька етапів для узгодження одного ключового питання: якою є ефективність, економічність та безпека VIT у пацієнтів. Після чого був проведений офіційний систематичний огляд та мета-аналіз доказів (1). Ми продовжували відстежувати докази, опубліковані після нашого систематичного огляду та мета-аналізу до 1 липня 2017 року та, при необхідності, дослідження були розглянуті керівниками робочих груп. Ці докази будуть офіційно розглянуті в оновленому систематичному огляді, який буде передувати оновленню цього посібника, який планується опублікувати в 2022 році.

### **Формулювання рекомендацій**

Ми оцінили сили та послідовність ключових результатів систематичних оглядів (1) для формулювання доказових рекомендацій щодо клінічного догляду за допомогою системи GRADE (13). Це передбачало формулювання чітких рекомендацій із вказанням сили доказів, для кожної рекомендації. Там, де систематичний огляд не охоплював клінічну сферу, ми взяли ієрархічний підхід, переглядаючи інші докази, доки не буде можливості сформулювати рекомендацію, тобто: (i) інші систематичні огляди на предмет, щоб побачити, чи вони дають ясність на цю тему; (ii) рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) в рамках цих систематичних оглядів; (iii) інші РКД, відомі членам Робочої групи; та (iv) підхід, що базується на основі консенсусу експертної групи.

Рекомендації застосовуються до будь-якого віку, якщо інше не вказано в таблицях. Експерти ідентифікували економічні наслідки впровадження рекомендацій, перешкоди та сприяючі фактори для реалізації кожної рекомендації, підходів до реалізації рекомендацій та запропонованих критеріїв аудиту, які можуть допомогти в оцінці відповідності для кожної рекомендації.

### **Експертна оцінка та публічний коментар**

Проект цього керівництва був зовнішньо рецензований запрошеними експертами з ряду організацій, країн та професійних організацій. Крім того, проект керівного положення було розміщено на веб-сайті ЕААСІ протягом 3-х тижнів у травні 2017 р., Щоб дозволити широкому колу зацікавлених сторін залишати коментарі. Всі відгуки були розглянуті робочою групою, і де це було доречним, остаточні зміни були внесені з урахуванням отриманих відгуків. Ми будемо раді продовжувати отримувати зворотній зв'язок щодо керівництва, який має бути адресований відповідному автору.

#### Ідентифікація прогалин у доказах

Процес розробки цього керівництва визначив ряд недоліків серед доказів, які мають пріоритет.

#### Незалежність редакторів та менеджмент конфліктів інтересів

Розробка цього керівництва була профінансована та підтримана ЕААСІ. Спонсор не мав жодного впливу на виробничий процес, його зміст або рішення щодо публікації. Конфлікт інтересів учасників робочої групи було оголошено на початку процесу розробки та враховано керівниками робочих груп, коли були сформульовані рекомендації. Остаточні рішення щодо сили доказів рекомендацій перевіряли методисти, які не мали конфлікту інтересів у цій сфері.

#### Оновлення керівних принципів

ЕААСІ планує оновити це керівництво в 2022 році, якщо до цього не відбудуться значних змін у методах лікування.

Вставка 2 Оцінка рівня доказів та рекомендацій	
Рівень доказів	
I рівень	Систематичні огляди, мета-аналізи, рандомізовані контрольовані дослідження
II рівень	Дослідження з двома групами, не рандомізовані (наприклад когортні, випадок-контроль)
III рівень	Одна не рандомізована група (наприклад до та після, претести або пост тести)
IV рівень	Описові дослідження які включають аналіз наслідків (серії випадків, дизайн з одним суб'єктом)
V рівень	Доповідь по клінічному випадку та думка експертів яка включає літературу, огляди, консенсусні заяви
Клас рекомендацій	
Клас А	Складається з досліджень I рівня
Клас В	Складається з досліджень II рівня або III рівня які екстрапольовані з досліджень I рівня
Клас С	Дослідження IV рівня або екстраполяція з досліджень II рівня або III рівня
Клас D	Докази V рівня або непослідовні або непереконливі дослідження будь-якого рівня
Сила рекомендацій	
Сильна	Докази з досліджень мають низький ризик похибки



Середня	Докази з досліджень мають середній ризик похибки
Слабка	Докази з досліджень мають високий ризик похибки
<p>Рекомендації формуються відповідно до сили рекомендації: сильні: "рекомендується"; середні: "можна рекомендувати"; слабкий: "може бути рекомендований за певних обставин"; негативі: "не може бути рекомендовано".</p> <p>Підхід, адаптований з Оксфордського центру доказової медицини - рівні доказів та оцінок рекомендацій (13). Ця адаптація передбачає оцінку ризику похибки, з використанням методів визначення Кокранівського ризику похибки, основних доказів та висвітлення іншої потенційно відповідної інформації.</p>	

## ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ПЕРЕД ПОЧАТКОМ ІММУНОТЕРАПІЇ ОТРУТОЮ

### Загальні покази

VIT призначається для дітей та дорослих після системної алергічної реакції, що перевищує генералізовані шкірні симптоми з документально підтвердженою сенсibiliзацією до отрути комах з використанням шкірних тестів та / або визначення специфічних IgE сироватці крові та / або тесту активації базофілів (ВАТ). VIT також слід розглядати для дорослих, які мають лише шкірні симптоми, але мають високий ризик повторного впливу та / або погіршення якості життя (ЯЖ). VIT не показана, якщо неможливо перевірити сенсibiliзацію на отрути комах. Крім того, випадкове виявлення чутливості до отрути комах (наприклад, використання мультиплексної системи) у пацієнтів, які не мали ССР, не є показом для VIT.

Більше того, VIT не показано пацієнтам з незвичними реакціями, які не можуть бути віднесені до реакцій негайного типу I, таких як тромбоцитопенічна пурпура та васкуліт, рабдоміоліз або ниркова недостатність, після багатьох укусів. Ризик для системних реакцій у майбутньому є низьким серед пацієнтів з ВМР, у яких лише у 0,8-7% очікуються розвиток ССР у майбутньому (14-16). Як повідомлялося, пацієнти з повторними ВМР мають мінімальний ризик для ССР (17, 18), VIT в цілому не рекомендується для даних пацієнтів. Проте підшкірний VIT, як показують, зменшує розмір і тривалість ВМР (19).

Тому VIT може розглядатися як варіант лікування у пацієнтів з рецидивуючими, викликаючими незручності ВМР. Необхідно вжити додаткових запобіжних заходів, щоб уникнути укусів комах під час фази збільшення дози VIT, дотримуючись запобіжних заходів, таких як не ходити босоніж, не їсти на вулиці та уникати садівництва. Бджолярі повинні припинити бджільництво, поки не буде досягнута підтримуюча доза через підвищений ризик укусів із наступним розвитком ССР (табл. 1).

Таблиця 1 Рекомендації: покази до VIT					
Рекомендації для індивідуумів з алергією на	Рівень доказів	Клас рекомендації	Сила рекомендацій	Інші міркування	Ключові посилання
на	в	й			

отрути комах					
VIT рекомендується у дорослих та дітей із виявленою сенсibiliзацією та системними реакціями на укуси, та надмірними загальними шкірними симптомами	I (III для дітей)	A (B для дітей)	Від сильної до середньої для дорослих на основі двох системних оглядів з низьким ризиком похибки (1, 131). Слабкі для дітей, засновані на одному дослідженні контролю до та після лікування з високим ризиком похибки (15) та одного РКД що включало дітей з високим ризиком похибки (87)	Проведення ААІ без VIT негативно впливає на ЯЖ, що стосується здоров'я	Dhami 2017 (1), Boyle 2012 (131), Golden 2004 (15), Hunt 1978 (87)
VIT рекомендується у дорослих пацієнтів із системними реакціями на укуси, що обмежуються загальними шкірними симптомами, якщо впливають на якість життя	I	A	Від сильної до середньої на основі одного системного огляду з низьким ризиком похибки (1) та двох РКД у дорослих з середнім ризиком похибки (50, 52)	Проведення ААІ без VIT негативно впливає на ЯЖ, що стосується здоров'я	Dhami 2017 (1), Oude Elberink 2002 та 2009 (50, 52)
VIT може бути рекомендовано для дорослих з повторними ВМР, щоб	II	B	Помірний / низький, заснований на одному відкритому	Для цих показів слід враховувати профіль вартості та	Golden 2009 (19)

скоротити тривалість та розмір майбутньої ВМР			контрольованом у дослідженні по алергічним реакціям на укуси у дорослих з ВМР (19)	вигоди. Немає педіатричних даних	
VIT не рекомендується застосовувати в осіб з випадково виявленою сенсibiliзацією до отрути комах і відсутністю клінічних симптомів	IV	C	Слабкі засновані на одній серії випадків та консенсусі експертів (18)	Безсимптомна сенсibiliзація є дуже поширеним явищем	Sturm 2014 (18)
VIT не рекомендується пацієнтам з незвичними реакціями, які не є системними реакціями негайного типу	V	D	Слабкі, оскільки жодні дослідження не зосереджені на цьому питанні. Експертний консенсус	Реакції неалергічної природи після укусів виду Hymenoptera не потребують ні діагностичних тестів, ні введення VIT	Експертний консенсус

### Абсолютні та відносні протипоказання та проведення VIT у пацієнтів з особливими станами

У 2015 році було опубліковано документ з Європейських позицій щодо клінічних протипоказань, в якому детально розглядаються всі відповідні протипоказання (20). У нещодавньому опублікованому опитуванні серед 520 алергологів переважно європейських, 47% мали досвід призначення АІТ у пацієнтів з такими ризиковими станами, як серцево-судинні захворювання, прийом інгібіторів ангіотензін-перетворюючих ферментів (АПФ) або бета-блокаторів, злоякісні захворювання в стадії ремісії та аутоімунні захворювання, які раніше вважались протипоказаннями (21). Проблеми

були незвичними та переважно незначними, тому ми переглянули протипоказання до АІТ. Нижче в Таблиці 2 викладено протипоказання, і рекомендації.

### Серцево-судинні захворювання

Дослідження смертності показали, що, особливо у літніх пацієнтів з НВА та наявними серцево-судинними захворюваннями є підвищений ризик смерті від укусів (22). Тому, на відміну від респіраторної алергії, ВІТ часто проводять у літніх пацієнтів. Згідно з профілем ризику / користі, серцево-судинні захворювання як такі не є протипоказаннями для ВІТ (20).

Таблиця 2 Рекомендації: ВІТ у пацієнтів із специфічними станами					
Рекомендації для індивідуумів з алергією на отрути комах	Рівень доказів	Клас рекомендації	Сила рекомендації	Інші міркування	Ключові посилання
ВІТ може бути рекомендований пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями, але основне захворювання має бути стабілізоване перед початком	V	D	Слабка на основі оглядів експертних висновків (20) і дослідження серії випадків (23)		Pitsios 2015 (20)
Терапія Бета-блокаторами може продовжуватися під час ВІТ, але пацієнти повинні бути поінформовані про можливі ризики	IV	C	Слабка засновані на двох дослідженнях серій випадків (26, 24) та консенсусу експертів	Припинення бета-блокаторів може бути навіть шкідливим для деяких пацієнтів	Ruë 2009 (26), Ruë 2010 (24)
Терапію інгібіторами АПФ може продовжуватись протягом ВІТ, але пацієнт повинен бути поінформований	IV	C	Слабкі засновані на двох дослідженнях серій випадків (25, 24) та консенсусі		Stoevesandt 2014 (25), Ruë 2010 (24)

про можливі ризики			експертів		
VIT може бути рекомендований у пацієнтів з алергією на отрути комах та високим ступенем ризику, коли зляжісне захворювання є стабільним або у ремісії	IV	C	Слабкі засновані на двох дослідженнях серій випадків (34) та консенсусі експертів		Wöhrl 2011 (34)
VIT може бути рекомендований у пацієнтів з аутоімунними порушеннями, коли основне захворювання стабілізовано	V	D	Слабкі засновані на консенсусі експертів	Імуносупресивні препарати можуть негативно впливати на ефективність VIT	Консенсус експертів
VIT не може бути рекомендований пацієнтам з активними, мультисистемними аутоімунними розладами	V	D	Слабкі засновані на консенсусі експертів		Консенсус експертів
Лікування інгібіторами моноаміноксидази не є протипоказанням до VIT, проте рекомендовано обережність при застосуванні адреналіну	V	D	Слабкі засновані на серій випадків та консенсусі експертів	Інгібітори моноаміноксидази в даний час призначаються рідко	Консенсус експертів
VIT в дітей віком до 5 років	IV	C	Слабкі засновані на		Stritzke 2013 (38)

слід розглядати лише у разі виникнення серйозних реакцій на укуси та коли дитина може співпрацювати в ході терапії			двох серіях випадків (38) та консенсусі експертів		
VIT не слід ініціювати під час вагітності, однак терапія яка розпочата до вагітності та добре переноситься може продовжуватися	IV	C	Слабкі засновані на серій випадків (39, 40)		Metzger 1978 (39), Schwartz 1990 (40)
VIT може бути рекомендовано пацієнтам з системним мастоцитозом, оскільки це безпечно та ефективно	IV	C	Слабкі засновані на двох серіях випадків (45, 47)	У невеликої кількості пацієнтів побічні ефекти можуть бути більш частими та важкими	Bonadonna 2008 (45), 2013 (47)

### *Бета-блокатори*

Існує достовірне свідчення того, що анафілаксія не спостерігається частіше у пацієнтів, які отримують бета-блокатори, як це нещодавно було узагальнено в положенні EAACI (20). Однак ці пацієнти теоретично можуть мати підвищений ризик виникнення більшої кількості ССР, і невідкладна терапія адреналіном може бути менш ефективною. Пацієнти літнього віку з НВА та серцево-судинними захворюваннями, які отримують бета-блокатори, вважаються групою з особливо високим ризиком серйозної ССР у випадку укусів комах (23). На підставі профілю ризику / користі, протипоказань до VIT у пацієнтів, які отримують бета-блокатори, не має (20).

### *Інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту*

Дослідження з великою кількістю пацієнтів показують, що лікування інгібіторами АПФ не впливає на безпеку VIT (24, 25). Одне дослідження показало підвищений ризик виникнення більш ССР (26), однак існує зростаюча база даних, яка вказує на те, що інгібітори АПФ не збільшують ризик ССР у нелікованих пацієнтів (27-29). У



моноваріантному аналізі результати часто мають похибки через старший вік пацієнтів, який, як доведено, є сильним фактором ризику для більш ССР (27, 29, 30). Одне з багатоцентрових досліджень показало, що всі пацієнти, які отримували інгібітори АПФ, добре переносили пробу укусом та шкірні проби під час VIT (31), тоді як в іншому дослідженні пацієнти, які приймали інгібітори АПФ, мали більш високий ризик рецидиву (32). Проте ризик при застосуванні інгібіторів АПФ може бути переоціненим в деяких дослідженнях у зв'язку з дуже малими групами пацієнтів і підбором пацієнтів із запропонованою супутньою серцево-судинною патологією (33). Тому терапія інгібіторами АПФ може продовжуватися під час VIT, але пацієнти повинні бути поінформовані про можливі ризики.

### *Злоякісна неоплазія*

В одній серії випадків з включенням чотирьох хворих, у яких безпечно проводилось АІТ. Ці пацієнти страждали одночасно алергією на отруту комах та були не на останніх стадіях раку (34). Не існує жодних контрольованих досліджень щодо ризику або ефективності АІТ при злоякісних новоутвореннях (20). Таким чином, злоякісні новоутворення вважаються відносним протипоказанням, навіть якщо немає жодних доказів несприятливого впливу АІТ на ріст пухлини чи ефективність хіміотерапії. Переваги АІТ повинні бути зважені на тлі можливих негативних впливів на лікування та активності ракового процесу. На закінчення, VIT може бути рекомендований у пацієнтів з високим ступенем ризику розвитку алергії на отруту, коли злоякісне новоутворення є стабільним або у стадії ремісії.

### *Аутоімунні порушення*

VIT повинна застосовуватись з обережністю при призначенні у пацієнтів з мульти-органими аутоімунними розладами. Через відсутність наявних даних існують відносні протипоказання при аутоімунних розладах в стадії ремісії та абсолютні протипоказання при активних формах (20). Орган-специфічні аутоімунні порушення, такі як, наприклад, цукровий діабет, тиреоїдит Хашимото, хвороба Крона, виразковий коліт та ревматоїдний артрит не вважаються протипоказаннями, при стабілізації хвороби, однак висловлювалися побоювання, що імунодепресивні препарати можуть теоретично негативно впливати на ефективність VIT (35). Тому VIT може бути рекомендований у пацієнтів з орган-специфічними аутоімунними порушеннями, коли основне захворювання стабілізується.

### *Інгібітори моноаміноксидази (ІМАО)*

Процедура призначення ІМАО зараз вкрай обмежена у зв'язку з широким спектром небезпечних взаємодій з іншими препаратами (36). Основне занепокоєння при їх використанні в контексті АІТ полягає в тому, що вони перешкоджають розпаду симпато-міметичних препаратів; отже, у випадку побічних явищ невідкладна терапія адреналіном може призвести до серйозної гіпертензії та / або тахікардії (20, 36). На закінчення, лікування ІМАО не є протипоказанням до VIT, проте рекомендується обережність при застосуванні адреналіну.

### *Діти віком до п'яти років*

Як правило, серйозні ССР зустрічається менш часто у дітей, і проявляється рідко у дітей дошкільного віку (<5 років) (37). У рідкісних випадках ССР, рішення приймаються на індивідуальній основі з урахуванням ризику майбутніх серйозних системних реакцій. Було повідомлено про успішне проведення VIT у дітей до чотирьох років (38); оскільки віковий термін п'ять років є довільним, не існує особливих обмежень щодо використання тих самих рекомендацій, які застосовуються у дорослих та дітей молодше п'яти років.

### *Вагітність*

Частота недоношеності, токсемії, викидів, неонатальної смертності та вроджених вад розвитку є подібною у пацієнтів з АІТ під час вагітності у порівнянні з загальною популяцією (39). Під час VIT спостерігалось лише два легких побічних ефектів у 43 вагітностях (40). VIT виглядає безпечною у вагітних жінок, але даних бракує. Тому ініціювання VIT під час вагітності не рекомендується. Через високий ризик рецидиву після дострокового припинення VIT (41, 42) та низького ризику побічних ефектів (24, 43), слід продовжувати добре переносимий режим VIT під час вагітності, використовуючи дозування VIT яке призначалось до вагітності.

### *Мастоцитоз*

Мастоцитоз є фактором ризику як для розвитку НВА, так і для більш ССР (44). VIT переважно добре переноситься більшістю пацієнтів з системним мастоцитозом (45), хоча побічні явища можуть зустрічатися частіше у пацієнтів з даною патологією (46). У нещодавньому великому дослідженні у пацієнтів із підтвердженим системним мастоцитозом та серйозною початковою реакцією на укуси (у 63% виявлено втрату свідомості), було показано безпечність та ефективність VIT (47). Питання чи підвищений рівень триптази в сироватці крові підвищує ризик побічних ефектів, як і раніше є дискусійним однак надійних даних бракує. Одне дослідження показало незначне підвищення ризику побічних ефектів (24), тоді як інші не знайшли підвищеного ризику (25), що може бути пов'язане з дуже низьким загальним показником в об'єктивних ефектах у всіх пацієнтів. Як правило в літературі, немає ніяких доказів що VIT слід проводити пожиттєво у пацієнтів з мастоцитозом (48). Однак VIT може мати менший захисний ефект у пацієнтів з серйозною початковою ССР та мастоцитозом та / або підвищеним рівнем триптази в сироватці крові (> 11,4 мкг / л). Тому, з міркувань безпеки, терапію слід продовжити у цих пацієнтів; залишається незрозумілим, чи слід її проводити протягом усього життя або після якої тривалості, лікування повинно бути припинене.

### *Якість життя*

Для більшості пацієнтів та їх сімей будь-яка алергічна реакція (незалежно від тяжкості) є станом, що визиває занепокоєння. Враховуючи необхідність, уникнення випадкових ризиків та притаманну цьому невизначеність, життя з НВА, негативно впливає на якість життя. Це пов'язано, зокрема, з емоційним стресом під час щоденних дій (49). VIT покращує ЯЖ у пацієнтів з алергією на отруту комах, навіть якщо повторні укуси

та ужалення не спостерігаються (50). У дослідженні, в якому пацієнтам було запропоновано пробу укусом після VIT, 80% пацієнтів повідомили про значне покращення ЯЖ, після перенесеної проби укусом (51).

На протипагу цьому, терапія лише одним аутоінжектором адреналіну негативно впливає на ЯЖ (50, 52), пов'язану зі здоров'ям і значно збільшило навантаження для пацієнтів (53) та показало більш високий рівень тривожності та депресії (54). На відміну від цього, більше 90% пацієнтів сприймали VIT (надзвичайно) позитивно (53), з покращенням ЯЖ пов'язаною зі здоров'ям та алергією під час лікування (50, 52, 55), а рівень тривожності та депресії були найменшими серед суб'єктів, що отримували VIT - терапію (55, 54). У рандомізованому дослідженні, в якому оцінювали шкірні реакції, зниження ЯЖ спостерігалось при системних реакціях і VIT покращувати ЯЖ в порівнянні з лікуванням із застосуванням аутоінжектору адреналіну (52).

## **Імунотерапія отрутою: Клінічні рекомендації засновані на доказах**

### **Доступні отрути для імунотерапії**

Отрута видів *Apis mellifera* і *Vespa* для VIT доступні по всій Європі, тоді як отрути виду *Polistes* доступні в тих країнах, де найбільше часто виникає алергія на отрути цього виду (напр., в Іспанії та Італії). Використання отрути джмеля VIT краще, якщо первинна сенсibiliзація викликана укусами джмелів (56, 57). Отрута джмелів для VIT наразі доступна лише в деяких країнах, наприклад в Італії. У всьому світі також доступні мурашині отрути, такі як отрута *Mutecia pilosula* (Jack Jumper Ant) в Австралії.

### **Підготовка отрути для VIT**

По всій Європі для підшкірних VIT використовують не очищені та очищені водні препарати (58) та очищені адсорбовані на гідроксиді алюмінію препарати (так звані "депо" препарати) (вставка 1). Ефективність підтверджується дослідженнями, що використовують як провокаційні проби укусом так і шкірні проби (58). Водні препарати можуть бути використані для фази підвищення дози у різних протоколах, включаючи ультра-швидкий, швидкий, кластерний та звичайний, а також для фази підтримки. Очищені адсорбовані на гідроксиді алюмінію препарати звичайно використовуються за класичним або ініціальним кластерним та за підтримуючим протоколами. Можливий перехід від водних до депо-препаратів після ініціальної фази у швидких протоколах (59).

Депо-препарати, пов'язані з меншою кількістю місцевих побічних ефектів, ніж при використанні водних препаратів, але результати можуть бути упередженими через більш повільну фазу збільшення дози з препаратами депо (60). Очищені водні препарати викликають менші локальні реакції у порівнянні з не очищеними водними препаратами (61). Систематичний огляд літератури зафіксував аналогічний рівень системних побічних ефектів, при використанні депо та водних препаратів алергенів отрути, але різниця між очищеними та не очищеними водними препаратами не враховувалася (62). Порівняльне дослідження у пацієнтів із алергією на бджолину

отруту свідчить про перевагу щодо очищених водних препаратів над відповідними не очищеними водними препаратами при використанні однакових швидких протоколів в термінах системних реакцій на етапі збільшення дози (63) (табл. 3).

Таблиця 3 Рекомендації: препарати та доза отрути, прийом антигістамінних препаратів до лікування, тривалість лікування, використання адреналінових аутоінєкторів під час / після VIT				
Рекомендації для індивідуумів з алергією на отрути комах	Рівень доказів	Клас рекомендацій	Сила рекомендацій	Ключові посилання
Очищені препарати отрути можуть бути рекомендовані, оскільки вони мають нижчу частоту місцевих та системних побічних реакціях, ніж не очищені водні препарати	I	B	Від слабкої до середньої засновано на одному РКД з середнь-високим ризиком похибки (63)	Bilo 2012 (63)
Для більшості пацієнтів, VIT з використанням одної отрути може бути рекомендовано як достатній для забезпечення захисного ефекту. У пацієнтів з анамнезом системних реакцій на укусу різних комах або з важкими початковими реакціями та чітко подвійними позитивними тестами рекомендується VIT з використанням двох отрут (тобто <i>Apis mellifera</i> і <i>Vespula</i> ,	IV	C	Слабка заснована на одній серії випадків (64) та консенсусі експертів	Stoevesandt 2013 (64)

Vespula та Polistes).				
Два види отрути можна вводити одночасно в ліву та праву руку, відповідно. Проте, у випадку системних побічних ефектів, ВІТ слід продовжувати з 30-хвилинними інтервалами між ін'єкціями	V	D	Слабка заснована на консенсусі експертів	Консенсус експертів
Рекомендується проводити попередню терапію антигістамінними препаратами H1, оскільки це зменшує великі місцеві реакції та в деякій мірі також системні несприятливі реакції	I	A	Від сильної до середньої засновано на чотирьох РКД у двох з них був низький ризик похибки (67, 68), у ще двох середній ризик похибки (65, 66)	Müller 2008 (68), Reimers 2000 (67), Brockow 1997 (66), Berchtold 1992 (65)
Рекомендується вводити стандартну підтримуючу дозу отрути 100 мкг	II	B	Від слабкої до середньої засновано на одному контрольованому клінічному дослідженні з середньо/високим ризиком похибки (88)	Golden 1981 (88)
Якщо пацієнти все ще реагують на шкірні проби або пробу укусом, можна рекомендувати збільшення дози до 200 мкг отрути	IV	C	Слабка заснована на одній серії випадків (91)	Ruë 2001 (91)
Можна рекомендувати робити ін'єкції кожні 4 тижні на першому році лікування, кожні 6 тижнів на другому році, а у випадку 5-	V	D	Слабка заснована на консенсусі експертів (93)	Bonifazi 2005 (93)

річного лікування кожні 8 тижнів від період з 3-5 років				
У випадку позитивної терапії 12-тижнів інтервали можуть бути безпечними та ефективними	II	C	Середня заснована на одному контрольованому клінічному дослідженні (94) та одному дослідженні контролю до та після СВА(Controlled before and after study ) (95)	Simioni 2013 (94), Goldberg 2001 (95)
Можна рекомендувати проводити VIT не менше 3 років. У пацієнтів із серйозними первинними реакціями на укуси рекомендується щонайменше 5 років	IV	C	Слабка заснована на одній серії випадків (98, 99, 101)	Reisman 1993 (98), Lerch 1998 (99), Golden 1996 (101)
Позитивна VIT може бути рекомендована пацієнтам з високим ступенем ризику алергії на бджолині отрути, пацієнтам з дуже важкими первинними реакціями на укуси (IV клас Мюллера або III-IV класу відповідно до Ring & Messmer) та пацієнтам із системними побічними ефектами під час VIT, оскільки вони є основними факторами ризику рецидиву.	IV	C	Слабка заснована на одній серії випадків (31, 8, 98)	Ruë 2013 (31); 2014 (8), Reismann 1993 (98)
Під час та після VIT застосування авто-інектору з адреналіном	V	D	Слабка заснована на консенсусі експертів	Консенсус експертів



не може бути рекомендовано пацієнтам з легкими та середніми первинними реакціями без факторів ризику рецидиву				
Під час і після ВІТ застосування авто-інектору з адреналіном може бути рекомендовано пацієнтам, з ризиком множинних укусів або з факторами ризику рецидивів	V	D	Слабка заснована на консенсусі експертів	Консенсус експертів

### Лікування більш ніж одним видом отрути

Вибір правильного препарату отрути важливий для забезпечення оптимальної ефективності ВІТ. Сенсibiliзація до отрути більш ніж одного виду Hymenoptera зустрічається у пацієнтів з алергією на укуси комах (64), однак може бути важко визначити, чи це впливає на подвійну сенсibiliзацію через перехресну реакцію спільних алергенних детермінант чи справжня множинна сенсibiliзація до більш ніж однієї отрути. Проте в більшості випадків лікування тільки одною отрутою є достатнім (64). Найважливішою проблемою діагностики є те, що тести доступні на даний час, такі як шкірні проби, визначення IgE, включаючи верифікацію компонентів, або ВАТ не в змозі відрізнити асимптомну сенсibiliзацію та клінічно значиму алергію з ВМР та ССР (18).

Проте, якщо первина реакція на укус була важкою, і всі алергічні проби практично однаково позитивні для отрути оси та отрути медоносної бджоли, слід розглядати ВІТ з обома отрутами. Оскільки існує лише обмежена перехресна реакція між отрутою медоносної бджоли оси та отрути *Vespula* та *Polistes*, одночасна ін'єкція обома отрутами повинна бути безпечною. Цей підхід є поширеним у Сполучених Штатах (США) та частково в Європі, але у жодних дослідженнях це питання не розглядалось (табл. 3).

### Превентивне попереднє лікування

У декількох подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях було показано, що попередня терапія H1антигістамінними препаратами покращує переносимість ВІТ (65-68). Детально було повідомлено, що левоцетиризин знижує частоту ССР (68), а фексофенадин знижує частоту ВМР та шкірної ССР (67) (табл. 3). Важливо відзначити, що ефективність ВІТ при цьому не страждала (68, 69). Антигістамінні препарати

завичай вводять за 1-2 години до ін'єкцій, іноді двічі на день. У разі повторних побічних ефектів під час дозування рекомендується попереднє лікування Омалізумабом (70-72).

### **Протоколи лікування**

VIT виконується підшкірними ін'єкціями. VIT складається з фази збільшення дози та фази підтримки, що необхідні для забезпечення стійкого ефекту VIT. Звичайні протоколи, де підтримуюча доза досягається протягом декількох тижнів або місяця можуть призначатися в амбулаторних клініках (73). Прагнучи швидше досягти фази підтримуючої дози, в лікарнях проводять швидкий (73-77) та ультра-швидкий протоколи (78-81) з кількома ін'єкціями на день протягом перебування у лікарні. Забезпечення дози досягається протягом декількох годин або протягом декількох днів, відповідно. Кластерні протоколи, з кількома ін'єкціями на день, як правило тривають 1-2 тижні і також є швидкою альтернативою звичайним протоколам (82, 83). Важливо відзначити, що ризик побічних ефектів не пов'язаний з тяжкістю первинної реакції (24, 25, 84), високим рівнем IgE, специфічним для отрути, або реактивністю шкірного тесту при низьких концентраціях отрути (84, 85). Звичайні режими, як видається, краще переносяться, тоді як швидкі та ультра швидкі протоколи більш часто пов'язані з несприятливими явищами (24).

### **Підвищення дози**

Рекомендована початкова доза в протоколах лежить між 0,001 і 0,1мкг, але також було показано, що початкова доза 1мкг, як правило, є безпечною і не пов'язана з більшою частотою небажаних ефектів у дорослих або дітей (86) Максимальна доза 100 мкг препаратів отрути зазвичай забезпечує адекватний захист від системних алергічних реакцій у більшості осіб (87-89).

### **Підтримуюча доза**

Підтримуюча доза 100 мкг препаратів отрути значно ефективніше, ніж 50 мкг (88). Ця доза еквівалентна сухому вмісту приблизно двох укусів бджіл або п'яти ос (90) і визначається як рекомендована підтримуюча доза після першого контрольованого дослідження (87). Подальше збільшення дози забезпечує кращий захист, коли це необхідно (91). Доза 200 мкг рекомендована пацієнтам, у яких розвиваються системні алергічні реакції, після шкірних проб та проби укусом, під час підтримуючої фази VIT на 100 мкг (91). Збільшення підтримуючої дози також повинна розглядатися в алергічних групах з високим ступенем ризику численних укусів, таких як бджолярі (92), і в виняткових випадках, коли пацієнти мають числені фактори ризику для не ефективності лікування.

Хоча Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) не мала застережень із безпеки щодо токсичності алюмінію у своєму фармакологічному огляду гідроксиду алюмінію в стандарті AIT, висока доза VIT та тривала терапія не були спеціально оцінені. Якщо планується позитивна терапія її можна проводити з використанням водних препаратів. Якщо для підтримуючої терапії потрібна доза 200 мкг, половина може застосовуватись у вигляді водного препарату.

Інтервал для підтримуючої дози VIT із вмістом 100 мкг, за рекомендаціями виробника, становить 4-6 тижнів для водних препаратів і 6-8 тижнів для очищених адсорбованих препаратів гідроксиду алюмінію (депо-препарати). Згідно консенсусу експертів, ін'єкції, як правило, проводять кожні чотири тижні на першому році лікування, кожні шість тижнів на другому році, а у випадку п'ятирічної терапії кожні вісім тижнів в період з 3 до 5 років. (93) Подовження інтервалу до трьох місяців, здається, не знижує ефективність та не збільшує побічні ефекти (94-96), що може бути важливим з точки зору зручності та економії, якщо необхідне лікування протягом усього життя. Оскільки немає спеціальних досліджень для пацієнтів з мастоцитозом та важкою первиною ССР, збільшення інтервалів до трьох місяців у цих пацієнтів слід застосовувати з обережністю. Інтервал між дозами шість місяців не забезпечував відповідного захисту у пацієнтів з алергією на отруту бджіл (97) і тому не рекомендується для стандартної практики (табл. 3).

### **Тривалість VIT**

Припинення лікування через приблизно один-два роки призводить до рецидиву у 22-27% (41, 42). У деяких дослідженнях було зроблено висновок про те, що VIT протягом трьох років може бути достатньою (98), особливо у пацієнтів з лише слабкими або помірними початковими реакціями на укуси (98). Незважаючи на це, в більшості досліджень було зроблено висновок, що тривалість лікування мінімум на протязі п'ятирічного періоду є кращим для довгострокового ефекту (99-102). Позитивна терапія повинна бути розглянута у пацієнтів з серйозними початковими ССР, системними побічними ефектами під час VIT та у пацієнтів з алергією на отруту медоносний бджіл з високим ризиком майбутніх укусів (табл. 3, 4).

### **Прихильність до лікування**

Дотримання процедур лікування серед пацієнтів з VIT є високою, можливо, через те, що пацієнти сприймають непередбачуваний ризик для життя. У недавньому дослідженні 95% та 84% хворих продовжували VIT через три та п'ять років відповідно (103).

### **Ефективність**

Лікування мурашиною отрутою дуже ефективне, оскільки після VIT ефект захисту спостерігається від 97 до 98% (9, 10). Ефективність бджолоїної отрути та отрути оси при VIT відрізняється і коливається від 77 до 84% для отрути бджоли, у порівнянні з 91 до 96% для отрути оси (7, 8). Основні причини все ще незрозумілі. Було зроблено припущення, що кількість отрути, яка попадає при укусі медоносної бджоли, набагато більша і більш концентрована (90). Це також можна пояснити різницю в швидкості реакції на пробу укусом, що також спостерігається у пацієнтів без лікування (104-106). Здається, що широка сенсibiliзація у пацієнтів з алергією на укуси медоносної бджоли може відігравати певну роль у зниженні ефективності використання бджолоїної отрути для VIT (107).

Наприклад, деякі пацієнти предродіманантно чутливі до  $Api\ m\ 10$ , який в свою чергу може бути недостатньо представленим в деяких доступних препаратах з бджолоїної отрути

(108, 109). Проте жодне з цих досліджень не включало аналіз пацієнтів на молекулярні sIgE-зв'язки до алергенів на бджолину отруту до початку VIT. Без такої специфічної стратифікації IgE, пристосованої до клінічного результату, висновки мають обмежене значення. Специфічна підготовка, здається, не впливає на ефективність. Показано, що ефективність водних та очищених адсорбованих препаратів гідроксиду алюмінію є подібною (60, 110).

Таблиця 4 Рекомендації: фактори ризику та менеджмент побічних дій, тривалість лікування

Рекомендації для індивідуумів з алергією на отруту комах	Рівень доказів	Клас рекомендацій	Сила рекомендацій	Інші міркування	Ключові посилання
Можна рекомендувати, щоб пацієнти, які отримують бджолину отруту, і в яких застосовуються швидкий протокол, слід уважно стежити за побічними ефектами, оскільки вони мають більш високий ризик виникнення побічних ефектів	IV	C	Слабка заснована на серії випадків (24, 43)	Прийом бета-блокаторів та інгібіторів АПФ не є факторами ризику для виникнення несприятливих ефектів в процесі VIT. Крім того більшість пацієнтів з мастоцитозом гарно переносять VIT	Ruë 2010 (24), Mosbech 2000 (43)
Може бути рекомендовано, щоб пацієнти з серйозними первинними реакціями, високою реактивністю шкірного тесту та високим	IV	C	Слабка заснована на серії випадків (25, 24, 84)		Stoevesandt 2014 (25), Ruë 2010 (24), Lockey 1990 (84)

рівнем отруто специфічних IgE, не потребують особливих запобіжних заходів під час VIT, оскільки вони не пов'язані з підвищеним ризиком побічних ефектів					
У випадку системних побічних ефектів, пов'язаних із VIT, під час фази підвищення дози може бути рекомендоване тимчасове зменшення дози отрути (наприклад, проходження від одного до двох етапів у протоколі), щоб уникнути подальших несприятливих подій	V	D	Слабка заснована на консенсусі експертів		Консенсус експертів
У разі повторних системних побічних ефектів під час фази	V	D	Слабка заснована на звітах про клінічний випадок (70, 71) та одній		Stretz 2017 (72), Kontou-Fili 2008 (70), Schulze 2007 (71)

збільшення дози рекомендується попередньо проводити терапію омалізумабом			серії випадків (72)		
У випадку ВМР пов'язаних з VIT, рекомендується розділити дозу на 2 ін'єкції або змінити місце ін'єкції, але необов'язково зменшувати дозу отрути	V	D	Слабка заснована на консенсусі експертів		Консенсус експертів
Позиттєве VIT може бути рекомендовани й пацієнтам, які мали рецидиви після припинення VIT	V	D	Слабка заснована на консенсусі експертів		Консенсус експертів
Можна, рекомендувати уникати укусів комах під час фази збільшення дози шляхом дотримання превентивних заходів (наприклад, припинення бджільництва) до досягнення підтримуючої дози	V	D	Слабка заснована на консенсусі експертів		Консенсус експертів



### **Ефективність VIT після фази збільшення дози**

Тільки одне недавнє дослідження розглянуло, як швидко настає захисний ефект. При VIT отрутою бджіл 89% пацієнтів переносили пробу укусом через тиждень після досягнення підтримуючої дози при 3-5 денному швидкому протоколі або 3-4 місяці при звичайному протоколі. Ті пацієнти, у яких не спостерігався захисний ефект при дозуванні 100 мкг переносили пробу укусом одразу після досягнення дози 200 мкг (89).

### **Ефективність під час / після підтримуючої фази VIT**

Найбільше даних по ефективності отримуються під час VIT. Частота реакції при повторних укусах коливається в межах 0-10% через 1-5 років після припинення VIT отрутою оси (100, 101, 111). Рецидиви після використання отрути бджол зустрічаються частіше, і в 17% рецидивують через один рік після припинення VIT (112). Є лише декілька звітів щодо результатів після припинення VIT терміном більше п'яти років, а даних за період більше 10 років після припинення VIT немає.

У двох дослідженнях 7-7,5% хворих, які отримували отруту ос, мали рецидив через 7-10 років (98, 99), після припинення VIT тоді як при використанні бджолої отрути 15,8% після припинення VIT (99). Ще одне дослідження порівнювало показники рецидивів після чотирьох та приблизно 10 років і показники рецидиву становили 10,2% та 16,2%, відповідно (113). У дітей довготермінові результати були кращими порівняно з дорослими, оскільки тільки в 5% з помірними та сильними реакціями мали рецидив, після 20 років після припинення VIT (15).

### **Використання адреналінових авто-інекторів (AA) під час і після VIT**

Все ще обговорюється питання про те, чи слід проводити AA під час та після VIT, однак консенсус з цієї теми не був досягнутий. У більшості пацієнтів спостерігається захисний ефект після досягнення підтримуючої дози (89). Тому пацієнти, як правило, не потребують застосування AA в той момент, особливо, якщо їх реакція на укуси була легкою або вони легко переносили пробу укусом та шкірні проби під час VIT. Слід також враховувати, що використання AA може негативно вплинути на ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям (50, 52) (табл. 3).

Згідно з позиційним документом ЕААСІ "Само-допомога при анафілактичних реакціях через укуси виду гіменоптера", 13% експертів / авторів, як і раніше, призначатимуть AA пацієнтам, які мали генералізовані шкірні симптоми після припинення VIT; і 100% вважали, необхідним рекомендувати проведення AA у пацієнтів, які страждали від середньо-серйозних реакцій після припинення VIT, якщо були присутні фактори ризику для неефективності лікування (114).

### **Фактори ризику для системних побічних ефектів при VIT та рецидиви ССР**

### **Фактори ризику системних побічних ефектів при VIT**

Частота системних побічних явищ при VIT у великих багатоцентрових дослідженнях коливається від 8-20% (24, 43, 84). Описано декілька факторів ризику виникнення системних побічних ефектів. Більшість досліджень включають лише невелику кількість пацієнтів та надають суперечливі дані. Найважливішим фактором ризику є лікування отрутою медоносної бджоли. Постійно повідомлялося, що внаслідок лікування отрутою медоносної бджоли (24, 77, 86) спостерігається підвищений ризик системних побічних ефектів у 3,1-6,0 рази. Швидке збільшення дози на етапі накопичення - це слабший, але тим не менше встановлений фактор ризику (24, 43).

Мастоцитоз та / або підвищена сироваткова триптаза спочатку вважалася фактором ризику побічних ефектів. У багатоцентровому дослідженні EAACI було виявлено не значно підвищений ризик, при підвищенні триптази у пацієнтів із алергією на отруту ос (OR 1.56; ДІ 1.15-2.10) (24), тоді як ще одне дослідження, проведене у пацієнтів із алергією на бджолину отруту, не показало підвищення ризику (85). Дослідження, проведене у пацієнтів з мастоцитозом, показало що VIT є безпечним і ефективним (47), що змінює попередні дані (45). Незважаючи на дискусійність, інгібітори АПФ та бета-блокатори не вважаються незалежними факторами ризику для побічних ефектів (23-25). Важкі первинні реакції на укуси (24, 25, 84), позитивні шкірні тести при низьких концентраціях подразника та рівень високо специфічних IgE (25, 84, 85) не визначаються як фактори ризику для негативних наслідків.

### **Ведення пацієнтів з побічними реакціями під час ініціальної фази VIT**

Побічні ефекти, як правило, є легкими і пацієнти адекватно реагують на стандартну протиалергічну терапію (20, 36). У випадку системних побічних ефектів стандартною процедурою під час настання фази збільшення дози є зменшення дози алергену (повернення на один або два кроки назад), а потім продовження з останньої дози VIT яка добре переносилась. Якщо попередньо не проводилось, потрібно розглянути можливість премедикації H1 антигістамінними препаратами. Коли системні побічні ефекти заважають досягненню підтримуючої дози, премедикація з омалізумабом може бути варіантом. В даний час звіти про випадки захворювання та серії випадків підтвердили корисність омалізумабу (70-72, 115), але є також один негативний звіт (116) (табл. 4).

### **Фактори ризику для рецидивів ССР (табл. 4)**

#### *Вік та вид отрути*

Як вже було сказано вище, діти загалом мають більш сприятливий прогноз, ніж дорослі (15), а пацієнти, яких лікували отрутою бджіл, мали більш високий ризик рецидиву порівняно з тими, хто лікувався отрутою ос (98, 99, 113).

#### *Тяжкість реакції перед VIT*

Два дослідження показали більш високий показник рецидиву серед пацієнтів, у яких були важкі ССР перед VIT (98, 100). У великому дослідженні рецидиви спостерігались у 4% з легким та 14% з важкими реакціями перед початком терапії (98). Інші

дослідження зробили висновок, що ступінь ССР до початку VIT не має відношення до ймовірності рецидиву (112, 117). Незважаючи на те, що суперечливим є той факт, що серйозна початкова ССР є фактором ризику рецидиву, було повідомлено, що у таких хворих більший ризик ССР при рецидиві (118).

#### *Системні побічні ефекти при VIT*

Пацієнти, у яких виникли системні побічні ефекти під час VIT, показали, що ризик рецидиву становить 38%, а у тих у кого не було побічних ефектів, ризик лише 7% (112). Два інших дослідження показали подібні результати (46% проти 8% та 16,4% проти 5,4% відповідно) (32, 102).

#### *Мастоцитоз / підвищення рівня триптази в сироватці крові*

Велике багатоцентрове дослідження не змогло виявити зв'язок між вихідним рівнем триптази та не ефективністю терапії (31), а у 86% з 50 пацієнтів з мастоцитозом спостерігали захисний ефект від початку VIT (47). Проте, одне дослідження показало, що пацієнти з триптазою > 20 мкг /л та / або мастоцитозом шкіри мали в 2,7 рази більший ризик неефективності терапії (32). Доступні дані є не достатніми та неоднорідними, однак виявляється, що мастоцитоз не є сильним загальним фактором ризику для рецидиву, але слід розглядати його як фактор ризику у осіб з серйозною початковою ССР.

#### *Інгібітори АПФ*

У той час як у одному багатоцентровому дослідженні всі пацієнти з інгібіторами АПФ добре переносили пробу укусом або шкірні тести під час VIT (31), інше дослідження показало підвищений ризик рецидиву у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ (32). Проте ризик при застосуванні інгібіторів АПФ може бути переоцінений через дуже малі групи пацієнтів та високо чіткі критерії відбору пацієнтів із запропонованою супутньою серцево-судинною патологією (33).

Таблиця 5 Рекомендації: МОНІТОРИНГ VIT

Рекомендації для індивідуумів з алергією на отрути комах	Рівень доказів	Клас рекомендацій	Сила рекомендацій	Ключові посилання
У дорослих проба з укусом може бути рекомендована як найбільш надійний метод оцінки ефективності VIT	IV	C	Слабка заснована на серіях випадків (117, 101)	Van Halteren 1997 (117), Golden 1996 (101)
Якщо тест з укусом не може бути проведений можна рекомендувати	V	D	Слабка заснована на консенсусі	Консенсус експертів

зафіксувати результати шкірних тестів для оцінки ефективності VIT			експертів	
Можна не рекомендувати визначення рівнів отруто специфічних IgE, IgG, ВАТ та алерген-блокуючу здатність для оцінки індивідуального ризику рецидиву	IV	C	Слабка заснована на серіях випадків (99, 112, 100)	Lerch 1998 (99), Müller 1991 (112), Keating 1991 (100)

## Процедури моніторингу VIT

Було зроблено багато спроб ідентифікувати біомаркери для моніторингу АІТ. У зразках периферичної венозної крові пацієнтів, що отримували лікування, спостерігаються суттєві зміни у популяції Т-клітин, специфічних для отрути, секретованих моделей цитокінів та рівнів імуноглобулінів, але вони не підходять для оцінки індивідуального ризику при рецидиві ССР. Проба з укусом, залишається золотим стандартом для ідентифікації незахищених пацієнтів (табл. 5).

### Проба з укусом / шкірні проби

Проба з укусом / шкірні проби є, як і раніше, найбільш надійним методом і золотим стандартом для моніторингу ефективності VIT. VIT ефективно відразу після досягнення першої підтримуючої дози (89). Тому, якщо це можливо, проба укусом має бути зроблена якомога раніше, щоб виявити тих для кого захисний ефект не наступив на підтримуючій дозі 100 мкг. Якщо неможливо виконати пробу укусом, інформація про шкірні проби може бути корисною. Проте ризик помилкової оцінки знижує надійність (112).

Відтворюваність проби укусом принаймні для діагностичних цілей, є дискусійною проблемою. Дослідження, проведене у 129 пацієнтів, показало, що у 95% пацієнтів з діагностичною пробою укусом дозволяє зробити хороший прогноз толерантності для майбутніх шкірних проб (119). З іншого боку, було показано, що 21% пацієнтів, яким не проводили VIT, і на початку гарно переносили пробу укусом, мали системні симптоми після другої проби укусом (120). Достовірність ранніх проб укусом для моніторингу ефективності VIT, висока (121), а повторні проби укусом протягом трьох-п'яти років після лікування, виявили 8-10 % пацієнтів з рецидивами (101, 117). Важливо відзначити, що проба укусом яка гарно переноситься, може покращити ЯЖ, пов'язані зі здоров'ям, особливо у пацієнтів, які повідомляють про серйозний вплив на ЯЖ, пов'язану із здоров'ям (51). Отже, проблеми, які асоційовані з провокаційною пробою укусом, повинні розглядатися не тільки в контексті оцінки ефективності, але й

в індивідуальному сприйнятті безпеки, пов'язаної з хворобою.

### Рівні специфічних IgE та IgG4

Неодноразово було показано, що рівень специфічного IgE до відповідної отрути протягом VIT зменшується, після початкового підвищення протягом перших місяців лікування (60, 121); вони, як правило, залишаються низькими навіть після припинення VIT (117). VIT асоціюється з значним збільшенням специфічних IgG антитіл, які спочатку пропонувались як маркер ефективності (122); ці індуковані VIT імунологічні зміни, були також повідомлені у дітей з алергією на бджолину отруту (123).

Підкласи IgG антитіл зазвичай обмежуються IgG1 і IgG4 (121). Проте, після припинення VIT, специфічні IgG починають знижуватись (99, 124, 125), і пацієнти, як видається, є захищеними механізмом, незалежним від отруто-специфічних IgG (122). Вцілому доступні дані не підтримують використання специфічних IgE, специфічних IgG або специфічних IgG-підкласів або навіть їх співвідношення як прогностичних маркерів для визначення захищеності під час і після VIT у конкретного пацієнта.

### Внутрішньошкірні проба

Подібно до зниження рівнів специфічних IgE під час VIT, внутрішньошкірний тест зазвичай зменшується після VIT у порівнянні з тестом до лікування (99, 101). У жодному дослідженні не вдалося визначити відповідну різницю в реакції шкірного тесту між толерантними суб'єктами та пацієнтами з рецидивами (99, 100, 112). Як повідомлялось, пацієнти з негативними внутрішньошкірними тестами, мають більш вірогідні рецидиви, іноді з близькими до фатальних наслідків (102, 113).

Таблиця 6. Пробіли в доказах

Пробіли	План по виправленню	Пріоритет
Оптимальна тривалість VIT у дітей та дорослих (наприклад тривалість 3 роки проти 5 років)	РКД	Високий
Біомаркери, такі як проба укусом, молекулярний компонентний діагноз та ВАТ (гальмування) при оцінці клінічної ефективності VIT	Проспективні дослідження	Високий
Ідентифікація біомаркерів для оцінки ризику побічних ефектів або рецидивів	Проспективні дослідження	Високий
Порівняння різних варіантів проведення VIT: схем підвищення дози,	РКД	Високий

підтримуючої дози, інтервалу між підтримуючими дозами у дітей та дорослих щодо ефективності короткотривалої та довготривалої терапії		
Безпека та ефективність ВІТ у пацієнтів які приймають антигіпертензивні препарати (бета-блокатори та інгібітори АПФ)	Обсерваційні дослідження	Високий
Безпека та ефективність ВІТ у пацієнтів з підвищеним рівнем триптази / мастоцитозом верифікованим пробою укусом	РКД	Високий
Порівняння очищених та не очищених препаратів бджолоїної отрути в контексті безпеки та ефективності верифікованою пробою укусом	РКД	Високий
Безпека одночасного використання двох або більше отрут у ініціальній та підтримуючій фазі	РКД	Високий
Цінність ВІТ для якості життя пов'язаної зі здоров'ям в порівнянні з АА у дітей та їх батьків	РКД	Середній
Визначення економічної ефективності ВІТ	Аналіз економічної ефективності РКД	Середній
Безпека ВІТ у дорослих та дітей з супутніми захворюваннями такими як серцево-судинними	Обсерваційні дослідження	Середній

### Тест активації базофілів (ВАТ)



Алерген-специфічна відповідь базофілів залишається позитивною (126) або навіть без змін (125) під час VIT. Проте реакції базофілів при субмаксимальних концентраціях алергенів помітно знижуються після VIT у толерантних суб'єктів, і це зниження, як видається, пов'язано з індукцією толерантності (125, 127). Також було запропоновано вимірювання порогу чутливості базофілів до стимуляції анти- FcεRI для контролю раннього захисного ефекту VIT (128). Інгібування BAT у досліджуваних суб'єктів добре співвідноситься з ефективністю VIT у пацієнтів з алергією на трав'яний пилок (129), але це ще не було показано у пацієнтів з алергією на отруту Hymenoptera.

### Ферментно-зв'язаний імуносорбентний тест (ELIFAB)

ELIFAB - аналіз без клітин, який використовується для демонстрації інгібування зв'язування IgE з алергенами за допомогою блокування антитіл (130). Одне дослідження оцінювало інгібуючу активність у сироватці пацієнтів які пройшли VIT - терапію отрутою ос (124). Під час VIT пацієнти демонстрували підвищену здатність інгібувати зв'язування Ves v 5 антитілами IgE. Така алерген-блокуюча здатність корелює з концентрацією Ves v 5-специфічного IgG4. Проте як інгібуюча активність, так і рівні специфічних IgG4 знову зменшувалися у пацієнтів, які кілька років тому припинили VIT (124).

Таблиця 7 Бар'єри та сприяння впровадженню, критерії аудиту та ресурсні наслідки рекомендацій

Втручання першої лінії: VIT для осіб з алергією на отрути	Бар'єри для реалізації	Сприяння в реалізації	Критерії аудиту	Ресурсні наслідки
Імуноterapia отрутами є дуже ефективною у дорослих і дітей з помірним та важким алергічними реакціями на укуси перетинчастокрилих	Неспроможність розпізнавати важкі алергічні реакції (анафілаксія) після укусів перетинчастокрилих. Відсутність знань серед пацієнтів та фахівців про наявність імуноtherapiї отрутами. Занепокоєння щодо побічних ефектів. Надія на те що алергічні реакції	Навчання та тренування лікарів швидкої медичної допомоги, лікарів загальної практики та інших лікарів щодо алергії на отрути та її ступенів тяжкості.	Частка дорослих та дітей із середньою та важкою ССР, які отримують VIT Частка дорослих та дітей, в яких спостерігається рецидив та / або побічні ефекти при VIT	Десенсибілізуюча терапия (VIT) повинна бути призначена клінічним алергологом і доступна пацієнтам. Навчання пацієнта самостійного введення адреналіну (AA) перед початком VIT є важливим і

	<p>поступово зменшаться із часом або при використанні лише симптоматичних методів (наприклад, АА, антигістамінних препаратів / глюкокортикостероїдів)</p>	<p>Інформація про необхідність подальших візитів до клінічних алергологів для діагностики та лікування алергії на отрути. Інформаційні довідники для пацієнтів та опікунів.</p>		<p>вимагає наявності тренувальних пристроїв</p>
<p>VIT рекомендується у дорослих пацієнтів із системними реакціями на укуси, що зумовлюють генералізовані шкірні симптоми, якщо якість життя погіршується</p>	<p>Відсутність знань серед лікарів, у тому числі клінічних алергологів, про покази імунотерапії отрутами при таких обставинах</p>	<p>Навчання та тренування лікарів, фахівців з алергії Інформаційні бюлетені для пацієнтів</p>	<p>Частка пацієнтів, які відчувають погіршення ЯЖ, коли алергія на отруту обмежується лише шкірою, при VIT</p>	<p>Освіта та навчання як лікарів, так і пацієнтів Необхідно встановити профіль вартості / вигоди</p>
<p>Позитивна VIT може бути рекомендована пацієнтам з високим ступенем ризику алергії на бджолині</p>	<p>Нестача ресурсів (професійних та фінансових) Прихильність до позитивного VIT не виглядає реалістичною</p>	<p>Надання страхового покриття для позитивного VIT у Європі. Освіта та</p>	<p>Частка пацієнтів, які дотримуються позитивних (або тривалих, тобто &gt; 5 років) VIT та частки пацієнтів, які</p>	<p>Обладнання спеціалізованих центрів алергії з кваліфікованим персоналом для успішного проведення</p>

<p>отрути, пацієнтам з дуже важкими первинними реакціями на укуси (IV клас Мюллера або III-IV ступеня відповідно до Ring &amp; Messmer) та пацієнтам із системними побічними ефектами під час VIT оскільки вони є основними факторами ризику рецидиву.</p>		<p>навчання клінічних алергологів в Освіта пацієнтів з точки зору реакції на укуси; Листівки для пацієнтів, програми нагадування для смартфонів в тощо.</p>	<p>послідовно переносять укуси виду гіменоптера</p>	<p>VIT Заходи безпеки застосовуються для мінімізації побічних ефектів у пацієнтів з високим ризиком</p>
<p>Рекомендується проводити попередню терапію H1-антигістамінами препаратами, оскільки це зменшує великі місцеві реакції та в деякій мірі також системні несприятливі реакції</p>	<p>Відсутність знань серед фахівців охорони здоров'я щодо попереднього лікування Небажання пацієнтів Додаткові витрати на систему охорони здоров'я</p>	<p>Навчання медичних працівників в та пацієнтів</p>	<p>Частка пацієнтів з VIT, які отримували попередню терапію антигістамінами препаратами</p>	<p>Антигістаміні препарати, що приймаються пацієнтами перед VIT</p>
<p>АА під час і після VIT рекомендується тільки у пацієнтів, що мають ризик множинних укусів або з факторами</p>	<p>Відсутність знань серед фахівців охорони здоров'я з питання (не) призначення АА Ризикова поведінка та неправильне розуміння серед</p>	<p>Освіта медичних працівників в та пацієнтів</p>	<p>Частка пацієнтів високого ризику, яким призначають внутрішньом'язово АА протягом або після VIT</p>	<p>Час навчання та тренування лікарів та пацієнтів</p>

ризик рецидиву	пацієнтів			
----------------	-----------	--	--	--

Незважаючи на наявність нових методів діагностики, таких як ВАТ та ELIFAB, більшість параметрів не можуть точно відрізнити пацієнтів, які захищені від майбутньої ССР, та тих, хто має ризики. Наразі неможливо оцінити індивідуальний ризик рецидиву ССР з будь-яким із наявних параметрів (табл. 5).

### **Резюме, огляд доказів та майбутні перспективи**

Робоча група ЕААСІ по VIT розробила ці рекомендації в рамках ініціативи ЕААСІ AIT Guidelines. Рекомендації було сформовано шляхом офіційного систематичного огляду та метааналізу по темі VIT (1). Рекомендації наводять доказові рекомендації щодо застосування VIT для пацієнтів з ВМР та ССР. Підсумок керівництва наведено у Вставці 3, а основні тези для лікарів первинної медичної допомоги наведені у Вставці 4. Рекомендації повинні мати практичну цінність для всіх медичних працівників, які беруть участь в менеджменті пацієнтів з НВА.

У цьому керівництві є багато сфер, де високоякісні докази недоступні. Основні прогалини висвітлені в Таблиці 6. Існує великий пробіл у доказах клінічної ефективності VIT у дітей та підлітків з рекомендаціями щонайменше на один клас нижче, ніж для дорослих у більшості сфер. Всупереч анекдотичним висновкам, велика кількість дітей не переростає алергічні реакції на укуси комах (15). Окрім того, слід враховувати подальший ефект VIT у дітей та їх батьків щодо ЯЖ, пов'язаного із здоров'ям. У дорослих існує потреба у дослідженнях достатньої потужності для оцінки факторів ризику для несприятливих ефектів під час VIT або для неефективності лікування. Існує також мінімальна кількість даних у людей похилого віку, особливо для пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Крім того, потрібні дослідження економічної ефективності VIT. Необхідним є визначення біомаркерів для прогнозування ефективності VIT.

Незважаючи на всі ці пробіли, у нас є чіткі докази клінічної ефективності VIT для пацієнтів з ССР. Потенційні бар'єри та сприяючі фактори для впровадження цих рекомендацій описані в Таблиці 7. Тепер існує потреба в тому, щоб фахівці охорони здоров'я первинної медичної допомоги знали, які пацієнти можуть отримати вигоду від VIT, та щоб медичні працівники та пацієнти і групи підтримки пацієнтів розуміли, що VIT є високоефективним та ймовірно рентабельним методом лікування.

### **Подяка**

Робоча група ЕААСІ по VIT хотіла б подякувати Stefan Vieths та Andreas Bonertz за їх пораду; Patrizia Bonadonna та Axel Trautmann за експертну оцінку основних положень; всі члени ЕААСІ, які прокоментували цей посібник на громадському веб-сайті; та ЕААСІ та ЄС за проект BM4SIT (грант № 601763) у Сьомій рамковій програмі Європейського Союзу FP7 для фінансування цього керівного принципу.

### **Сприяння**

GJ Sturm та EM Varga спільно очолювали розробку керівництва ЕААСІ по VIT і

видавали рукопис. H Mosbech, MB Bilò, CA Akdis, D Antolín-Amérigo, E Cichocka-Jarosz, R Gawlik, T Jakob, M Kosnik, J Lange, E Mingomataj, DI Mitsias, M Ollert, JNG Oude Elberink, O Pfaar, C Pitsios, V Pravettoni, F Ruë, BA Sin, I Agache, E Angier, S Arasi, MA Calderón, M Fernandez-Rivas, S Halken, M Jutel, S Lau, A Muraro, GB Pajno, R van Ree, G Roberts, D Ryan, R Gerth van Wijk були членами робочої групи, які брали участь у розробці керівництва та перегляді. S Dhami, H Zaman та A Sheikh надавали методологічну підтримку робочій групі. O Spranger був представником групи пацієнтів. Всі автори задовольняють міжнародні критерії авторства з додатковою інформацією в таблиці S1 онлайн-додатків. Це керівництво є частиною Керівництва ЕААСІ з імунотерапії алергенами, яку очолює Antonella Muraro та координує Graham Roberts

### Список посилань

1. Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA *et al.* Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342-365.
2. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:341-346.
3. Bilo BM, Rue F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-1349.
4. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:330-337.
5. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1166-70.
6. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1467-1476.
7. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-535.
8. Rue F, Vos B, Elberink JO, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S *et al.* Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:736-746.
9. Brown SG, Wiese MD, Blackman KE, Heddle RJ. Ant venom immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2003;361:1001-1006.
10. Tankersley MS, Walker RL, Butler WK, Hagan LL, Napoli DC, Freeman TM. Safety and efficacy of an imported re-ant rush immunotherapy protocol with and without prophylactic treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:556-562.
11. Collaboration A. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
12. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-842.
13. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence and Grades of

- Recommendation. 2013. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>, last accessed 15th July 2017.
14. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwitrovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM *et al.* A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1984;104:664-668.
  15. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668-674.
  16. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:494-498.
  17. Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy* 2015;13:21.
  18. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J *et al.* Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1635-1643 e1.
  19. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1371-1375.
  20. Pitsios C, Demoly P, Biló MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ *et al.* Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897-909.
  21. Rodriguez Del Rio P, Pitsios C, Tsoumani M, Pfaar O, Paraskevopoulos G, Gawlik R *et al.* Physicians' experience and opinion on contraindications to allergen immunotherapy: The CONSIT survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:621-628.e1.
  22. Sasvary T, Muller U. [Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987]. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1887-1894.
  23. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:606-610.
  24. Rue F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W *et al.* Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:105-111 e5.
  25. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy* 2014;44:747-755.
  26. Rue F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W *et al.* Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-1054.
  27. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-376
  28. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in



- severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:698-704 e1.
29. Arzt L, Bokanovic D, Schwarz I, Schrautzer C, Massone C, Horn M *et al.* Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy* 2016;71:1632-1634.
  30. Nassiri M, Babina M, Dolle S, Edenharter G, Rue F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:491-499.
  31. Rue F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Seitz MJ *et al.* Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One* 2013;8:e63233.
  32. Rue F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S *et al.* Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:736-746.
  33. Slade CA, Douglass JA. Changing practice: no need to stop ACE inhibition for venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:617-619.
  34. Wohrl S, Kinaciyan T, Jalili A, Stingl G, Moritz KB. Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156:313-319.
  35. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P *et al.* Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;23:282-319.
  36. Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf* 1996;14:219-227.
  37. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC *et al.* The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370-381.
  38. Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy* 2013;43:950-955.
  39. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:268-272.
  40. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:709-712.
  41. Randolph CC, Reisman RE. Evaluation of decline in serum venom-specific IgE as a criterion for



- stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:823- 827.
42. Golden DB, Johnson K, Addison BI, Valentine MD, Kagey- Sobotka A, Lichtenstein LM. Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:435-442.
  43. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000;55:1005-1010.
  44. vanAnrooij B, vanderVeer E, deMonchy JG, vanderHeide S, Kluin-Nelemans JC, van Voorst Vader PC *et al.* Higher mast cell load decreases the risk of Hymenoptera venom- induced anaphylaxis in patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:125-130.
  45. Bonadonna P, Zanotti R, Caruso B, Castellani L, Perbellini O, Colarossi S *et al.* Allergen specific immunotherapy is safe and effective in patients with systemic mastocytosis and Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:256-257.
  46. Gonzalez de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-Lopez MI, Sanchez-Munoz L, de Durana MD, Vega A *et al.* Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:519-526.
  47. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C *et al.* Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:474-478.
  48. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC *et al.* Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1201-1220.
  49. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Golden DB, Brouwer JL, Guyatt GH, Dubois AE. Development and validation of a health-related quality-of-life questionnaire in patients with yellow jacket allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:162-170.
  50. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:174- 182.
  51. Fischer J, Teufel M, Feidt A, Giel KE, Zipfel S, Biedermann T. Tolerated wasp sting challenge improves health- related quality of life in patients allergic to wasp venom. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:489-490.
  52. Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clin Exp Allergy* 2009;39:883- 889.
  53. Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:699-704.
  54. Findeis S, Craig T. The relationship between insect sting allergy treatment and patient anxiety and depression. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:260-264.
  55. Con no-Cohen R, Melamed S, Goldberg A. Debilitating beliefs and emotional distress in patients given immunotherapy for insect sting allergy: a prospective study. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:546-551.

56. Stapel SO, Waanders-Lijster de Raadt J, van Toorenenbergen AW, de Groot H. Allergy to bumblebee venom. II. IgE cross-reactivity between bumblebee and honeybee venom. *Allergy* 1998;53:769-777.
57. Stern A, Wuthrich B, Mullner G. Successful treatment of occupational allergy to bumblebee venom after failure with honeybee venom extract. *Allergy* 2000;55:88-91.
58. Bilo MB, Antonicelli L, Bonifazi F. Purified vs. nonpurified venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:330-336.
59. Alessandrini AE, Berra D, Rizzini FL, Mauro M, Melchiorre A, Rossi F *et al.* Flexible approaches in the design of subcutaneous immunotherapy protocols for Hymenoptera venom allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:92-97.
60. Rue F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy* 2004;59:589-595.
61. Bilo MB, Severino M, Cilia M, Pio A, Casino G, Ferrarini E *et al.* The VISYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:57-61.
62. Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, Robino A, Cattaneo E, Mauro M *et al.* Safety of hymenoptera venom immunotherapy: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2527-2532.
63. Bilo MB, Cinti B, Brianzoni MF, Braschi MC, Bonifazi M, Antonicelli L. Honeybee venom immunotherapy: a comparative study using purified and nonpurified aqueous extracts in patients with normal Basal serum tryptase concentrations. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:869243.
64. Stoevesandt J, Hofmann B, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Single venom-based immunotherapy effectively protects patients with double positive tests to honey bee and *Vespula* venom. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:33.
65. Berchtold E, Maibach R, Muller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992;22:59-65.
66. Brockow K, Kiehn M, Riethmuller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:458-463.
67. Reimers A, Hari Y, Muller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000;55:484-488.
68. Muller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C *et al.* Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1001-1007 e4.
69. Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:81-86.
70. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008;63:376-378.

71. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007;62:963-964.
72. Stretz E, Oppel EM, R awer HC, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B *et al.* Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy by using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy* 2017, doi: 10.1111/cea.12997. [Epub ahead of print]
73. Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980;92:620-624.
74. Yunginger JW, Paull BR, Jones RT, Santrach PJ. Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:340-347.
75. Gillman SA, Cummins LH, Kozak PP, Jr., Ho man DR. Venom immunotherapy: comparison of "rush" vs "conventional" schedules. *Ann Allergy* 1980;45:351-4.
76. Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997;52:94-96.
77. Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:928-933.
78. van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG, Kerckhaert JA. Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:1329-1331.
79. Bernstein JA, Kagen SL, Bernstein DI, Bernstein IL. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994;73:423-428.
80. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993;23:226-230.
81. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid- Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:79- 85.
82. Malling HJ, Djurup R, Sondergaard I, Weeke B. Clustered immunotherapy with Yellow Jacket venom. Evaluation of the influence of time interval on in vivo and in vitro parameters. *Allergy* 1985;40:373-383.
83. Tarhini H, Knani J, Michel FB, Bousquet J. Safety of venom immunotherapy administered by a cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1198-1199.
84. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird- Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study. III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:775-780.
85. Korosec P, Zibera K, Silar M, Dezman M, Celesnik S, Modis N, Rijavec M *et al.* Immunological and clinical factors associated with adverse systemic reactions during the build-up phase of honeybee venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1579-1589.
86. Roumana A, Pitsios C, Vartholomaios S, Kompoti E, Kontou-Fili K. The safety of initiating Hymenoptera immunotherapy at 1 microg of venom extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:379-381.
87. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157-161.

88. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:370- 374.
89. Goldberg A, Con no-Cohen R. Bee venom immunotherapy - how early is it effective? *Allergy* 2010;65:391-395.
90. Ho man DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984;52:276-278.
91. Rue F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027-1032.
92. Bousquet J, Menardo JL, Velasquez G, Michel FB. Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 1988;61:63-68.
93. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459- 1470.
94. Simioni L, Vianello A, Bonadonna P, Marcer G, Severino M, Pagani M *et al.* Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:51-54.
95. Goldberg A, Con no-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and e cacious. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:902-906.
96. Cavallucci E, Ramondo S, Renzetti A, Turi MC, Di Claudio F, Braga M *et al.* Maintenance venom immunotherapy administered at a 3-month interval preserves safety and efficacy and improves adherence. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:63-68.
97. Goldberg A, Con no-Cohen R. E ectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:352-357.
98. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92: 831-836.
99. Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606-612.
100. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:339-348.
101. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome a er ve years. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:579-587.
102. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:298-305.
103. Bilo MB, Kamberi E, Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Brianzoni MF *et al.* High adherence to hymenoptera venom subcutaneous immunotherapy over a 5-year follow-up: A real-life experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:327-329 e1.
104. Blaauw PJ, Smithuis LO. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:556-562.
105. van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting



- challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:151-159.
106. Rue F, Przybilla B, Muller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996;51:216-225.
107. Kohler J, Blank S, Muller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J *et al.* Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1383-1389, 9 e1-6.
108. Frick M, Fischer J, Helbling A, Rue F, Wiczorek D, Ollert M *et al.* Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138: 1663-1671.e9.
109. Blank S, Seismann H, Michel Y, McIntyre M, Cifuentes L, Braren I *et al.* Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 2011;66:1322-1329.
110. Cadario G, Marengo F, Ranghino E, Rossi R, Gatti B, Cantone R *et al.* Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:127-133.
111. Haugaard L, Norregaard OF, Dahl R. In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:699-702.
112. Muller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:702-709.
113. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385-390.
114. Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Jakob T *et al.* Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings - An EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy* 2016; 71:931-943.
115. Kontou-Fili K, Filis CI. Prolonged high-dose omalizumab is required to control reactions to venom immunotherapy in mastocytosis. *Allergy* 2009;64:1384-1385.
116. Soriano Gomis V, Gonzalez Delgado P, Niveiro Hernandez E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:225-226.
117. van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers JA, Bartelink AK. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:767-770.
118. Golden DB. Long-term immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:337-341.
119. van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers SA, Bartelink AK. Hymenoptera sting challenge of 348 patients: relation to subsequent field stings. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1058-1063.
120. Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic





- risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:431-436.
121. Urbanek R, Kemeny DM, Richards D. Sub-class of IgG anti-bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy. *Clin Allergy* 1986;16:317-322.
  122. Golden DB, Lawrence ID, Hamilton RH, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:386-393.
  123. Varga EM, Francis JN, Zach MS, Klunker S, Aberer W, Durham SR. Time course of serum inhibitory activity for facilitated allergen-IgE binding during bee venom immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1353-1357.
  124. Mobs C, Muller J, Rudzio A, Pickert J, Blank S, Jakob T *et al.* Decline of Ves v 5-specific blocking capacity in wasp venom-allergic patients after stopping allergen immunotherapy. *Allergy* 2015;70:715-719.
  125. Erzen R, Kosnik M, Silar M, Korosec P. Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy* 2012; 67:822-830.
  126. Erdmann SM, Sachs B, Kwiecien R, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy* 2004;59:1102-1109.
  127. Zitnik SE, Vesel T, Avcin T, Silar M, Kosnik M, Korosec P. Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:166-172.
  128. Celesnik N, Vesel T, Rijavec M, Silar M, Erzen R, Kosnik M *et al.* Short-term venom immunotherapy induces desensitization of FcεRI-mediated basophil response. *Allergy* 2012;67:1594-1600.
  129. Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, Cheung DK, Calderon MA, Turka LA *et al.* Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:913-921 e9.
  130. Shamji MH, Francis JN, Wurtzen PA, Lund K, Durham SR, Till SJ. Cell-free detection of allergen-IgE cross-linking with immobilized phase CD23: inhibition by blocking antibody responses after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1003-1005 e1-4.
  131. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M *et al.* Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008838.