



Názov:

**Štandardné postupy diagnostiky, liečby a prevencie
alergie na jed blanokrídleho hmyzu**

Autori:

MUDr. Luděk Hochmuth

MUDr. Svetlana Hadvabová

doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, FAAAAI

MUDr. Radovan Košturiak, PhD.

MUDr. Ján Mikler, PhD.

Ing. Jela Petrisková, PhD.

Špecializačný odbor:

Klinická imunológia a alergológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardné postupy diagnostiky, liečby a prevencie alergie na jed blanokřídľeho hmyzu

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0200	22. september 2021	schválený	1. október 2021

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Luděk Hochmuth; MUDr. Svetlana Hadvabová; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, FAAAAI; MUDr. Radovan Košturiak, PhD.; MUDr. Ján Mikler, PhD.; Ing. Jela Petrisková, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Helena Glasová, PhD.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim.prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Pavol Macho, PhD., MHA; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Martin Malina; Ing. Barbora Kováčová; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

Alergia, anafylaxia, blanokrídly hmyz, hmyzí jed, alergénová imunoterapia, venómová imunoterapia, klastrová imunoterapia, šok, protišokové opatrenia, špecifická diagnostika, protišoková výbava

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AAI	adrenálny autoinjektor
AIT	alergénová imunoterapia
BAT	test aktivácie bazofilov (Basophil Activation Test)
CRD	komponentová molekulová diagnostika (Component Resolved Diagnostics)
DC	dýchacie cesty
H₁AH	H ₁ antihistaminiká
IgE	imunoglobulín E
KI	kontraindikácia
KPR	kardiopulmonálna resuscitácia
KVS	kardiovaskulárny systém
LSPP	lekárska služba prvej pomoci
QoL	kvalita života (Quality of Life)
RLP	rýchla lekárska pomoc
RZP	rýchla zdravotná pomoc
SCIT	subkutánná alergénová imunoterapia (Subcutaneous Immunotherapy)
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku (Summary of Product Characteristics)
SPT	diagnostické kožné prick testy (Skin Prick Test)
šIgE	špecifický imunoglobulín E
šIgG	špecifický imunoglobulín G
VIT	venómová imunoterapia (Venom Immunotherapy)-alergénová imunoterapia jedom blanokrídlovcov

Kompetencie

Prvá pomoc po bodnutí hmyzom poskytujú **zložky rýchlej zdravotnej pomoci** (RZP, RLP, LSPP, ambulancie urgentnej pomoci), prípadne aj **všeobecný lekár**, ak ho postihnutý v menej závažnom stave vyhládal. Samozrejme, predpokladom je ich privolanie či už samotným pacientom alebo osobami prítomnými na mieste. Je potrebné, aby každý občan poznal čísla tiesňovej pomoci (112, 158). Prvá pomoc začína už **predlekárskou prvou pomocou**, ku ktorej je potrebné nabádať a vzdelávať širokú verejnosť. Jedinec, ktorý už mal alergickú reakciu po bodnutí hmyzom v minulosti a bol patrične vyšetrený, má byť vybavený balíčkom prvej pomoci, liekmi, ktoré si vie sám podať a súčasne, ak mu to stav umožňuje, si privolať urgentnú pomoc. Pacient prevezený do nemocničného zariadenia (ambulancia emergentnej pomoci) má mať poskytnú komplexnú zdravotnícku starostlivosť a je potrebné, aby bol následne odoslaný / poukázaný na odborné vyšetrenie k špecialistovi v odbore **klinická imunológia a alergológia**

(ďalej **imunoalergológ**). V kompetencii imunoalergológa je diagnostické doriešenie stavu, edukácia pacienta a kompletný liečebný manažment. Základnou a jedinou kauzálnou liečbou je alergénová imunoterapia (AIT). Pacient je vybavený balíčkom prvej pomoci a je edukovaný a zacvičený v jeho použití a ostáva v starostlivosti imunoalergológa.

Úvod

Bodnutie blanokrídlym hmyzom (blanokrídlovce) patrí medzi časté príhody, ktorým sa počas života nevyhne prakticky žiadny človek (uvádza sa, že až 95% všetkých ľudí je aspoň raz za život bodnutých blanokrídlym hmyzom). Mierna reakcia na jed po bodnutí blanokrídlym hmyzom je prirodzená a väčšina bodnutí nepredstavuje vážnejšie ohrozenie jedinca. Ak však ide o alergickú a najmä anafylaktickú reakciu, táto môže vyústiť do vážneho rizika bezprostredného ohrozenia zdravia až života postihnutého. Anafylaxia s ohrozením života vyžaduje nielen urgentnú pomoc, ale aj následne po jej zvládnutí odborné riešenie a liečbu, pretože každé ďalšie bodnutie blanokrídlym hmyzom predstavuje potenciálne ohrozenie života daného jedinca.


Definícia

Alergia na jed blanokrídlovcov predstavuje potenciálne život ohrozujúcu alergickú reakciu nasledujúcu po bodnutí hmyzom z radu blanokrídlovcov (1). V našich podmienkach ide prevažne o reakciu po bodnutí včelou, osou, sršňom, zriedkavo čmelom. Alergia na jed blanokrídleho hmyzu je pre postihnutých vážnou hrozbou s rizikom bezprostredného ohrozenia života po bodnutí. Jej podkladom je anafylaxia, ako ťažká, život ohrozujúca generalizovaná alebo systémová hypersenzitívna reakcia.

Evidencia / miera dôkazov

Pri hodnotení kvality dôkazov sme vychádzali z kritérií **Oxfordského centra hodnotenia dôkazov v medicíne**. V prípade chýbajúcich experimentálnych dôkazov sa stanovisko dosiahlo zhodou expertov odbornej komisie (2).

Tabuľka č. 1

Standardné postupy 	
Stupnica hodnotenia úrovne dôkazov (2)	
Stupeň odporúčania	Druh dôkazu
A	na základe dôkazu úrovne I
B	na základe dôkazu úrovne II. alebo III., alebo extrapolované odporúčanie z dôkazu úrovne I
C	na základe dôkazu úrovne IV., alebo extrapolované odporúčanie z dôkazu úrovne II. alebo III.
D	na základe dôkazu úrovne V, nejednoznačné výsledky štúdií / žiadne štúdie
Stupeň odporúčania	Druh dôkazu

Ia	dôkazy na základe meta-analýz, systematických prehľadov, homogenita randomizovaných kontrolovaných štúdií
Ib	dôkazy na základe minimálne 1 randomizovanej kontrolovanej štúdie
IIa	dôkazy na základe minimálne 1 kontrolovanej štúdie bez randomizácie
IIb	dôkazy na základe minimálne 1 experimentálnej štúdie
III	dôkaz na základe systematického prehľadu prípadových štúdií s homogenitou výsledkov
IV	jednotlivé prípadové štúdie, kohortové a prípadové štúdie nízkej kvality
V	stanovisko expertnej skupiny alebo všeobecne uznávaných špecialistov


Prevenčia

Preventívne opatrenia pri alergii na jed blanokrídlavcov možno rozdeliť do niekoľkých skupín:

- Zabránenie alebo minimalizácia rizika bodnutia hmyzom
- Opatrenia prvej pomoci po bodnutí hmyzom
- Kauzálna liečba: alergénová imunoterapia

Každé bodnutie hmyzom, na ktorého jed je jedinec alergický, predstavuje vysoko rizikovú situáciu. Je preto žiaduce snažiť sa minimalizovať situácie, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť bodnutia hmyzom (3) (**tabuľka č. 2**). Avšak ani pri najopatrnnejšom prístupe nie je možné bodnutie hmyzom úplne vylúčiť. Cieľom manažmentu a liečby alergie na blanokrídlavcov je zabezpečenie pacienta pred ohrozením života, nemalo by to však byť za cenu ťažkých životných obmedzení. Človek s alergiou na včelí jed by sa napríklad nemal venovať včelárstvu ani dlhodobjšie sa zdržiavať v okolí včelínov či úľov. Nie je však účelné, aby zásadnejšie obmedzoval pobyt vonku / v prírode, resp. svoje pohybové či športové aktivity. Musí byť vybavený balíčkom prvej pomoci, byť poučený a zacvičený v spôsobe jeho použitia a hlavne ho musí mať u seba vtedy, keď ho potrebuje. Výbava prvej pomoci nikomu nepomôže, ak ju má v domácnosti či v aute, ale nemá ju pri sebe v emergentnej situácii. Najzásadnejším opatrením pri alergii na jed blanokrídlavcov je však alergénová imunoterapia štandardizovaným prípravkom s obsahom konkrétneho hmyzieho jedu (tzv. venómová imunoterapia, VIT). Je to liečebná metóda, ktorou sa dosiahne podstatné zníženie rizika vážnych či fatálnych príhod po bodnutí. VIT tak predstavuje nielen liečebnú, ale aj základnú preventívnu metódu pri alergii na hmyzí jed (Ia).

Tabuľka č. 2

 Preventívne opatrenia zamerané na minimalizáciu expozície bodnutím hmyzom	
Vyhýbanie sa miestam a situáciám s vyššou pravdepodobnosťou kontaktu s bodavým hmyzom	<ul style="list-style-type: none"> • Včelíny, úle, osie hniezda, staré, hlavne neobývané budovy, chaty, záhradné domčeky, hospodárstva, stodoly, drevárne, senníky, pôjdy, okenice, stravovacie zariadenia pod holým nebom, záhradné reštaurácie, terasy a pod. • Pri objavení hniezda zabezpečiť jeho odbornú likvidáciu (nealergickými osobami) • Pri nevyhnutnom pohybe v rizikových miestach prispôbiť odev – dlhé rukávy, nohavice, prikrývka hlavy • Nešoférovať s otvoreným oknom v aute
Opatrenia pri pobyte v prírode	<ul style="list-style-type: none"> • Všímať si prostredie z hľadiska zvýšenej prítomnosti bodavého hmyzu • Nechodiť bosý po tráve, lúke • Traduje sa, že biely či pestrofarebný odev láka hmyz, súčasné poznatky uvádzajú väčšie riziko lákania bodavého hmyzu tmavým či čiernym odevom • Pozor na vône lákajúce hmyz, parfémy a pod. • Varenie, jedenie v prírode – láka hmyz • Zvláštna opatrnosť pri pití, hlavne sladkých nápojov, pred pitím skontrolovať nápoj na prítomnosť hmyzu hlavne v nepriehľadných nádobkách, zatvárať fľaše, prikrývať poháre, nenechávať otvorené plechovky • Repelenty, odpudzovače hmyzu – rôzna účinnosť
V prítomnosti bodavého hmyzu	<ul style="list-style-type: none"> • Zachovať pokoj, nerobiť prudké, panické pohyby, ktoré skôr podráždia než odplašia hmyz • Opatrne sa vzdialiť • Mať v pohotovosti záchranný balíček prvej pomoci

Epidemiológia

V literatúre sa uvádza, že za život je bodnutých 55-95% populácie (4). Je však skôr výnimkou, ak niekoho počas života nebodol nejaký druh hmyzu. Vo väčšine prípadov ide o nevýznamnú príhodu, ktorá väčšinou ani nevyžaduje zvláštne ošetrovanie. U značnej časti bodnutých jedincov nejde o alergickú reakciu a len **menšia časť reaguje precitlivo**. Prevažná väčšina alergických reakcií na jed hmyzu je spôsobená jedom hmyzu zo skupiny blanokrídlavcov. Systémové reakcie spôsobené iným hmyzom (cicavý či hryzavý hmyz, napríklad komár, ovad, muchnička, kuklorodka, ploštica a ďalšie) sú celosveto raritné.

Veľká lokálna reakcia s opuchom väčším ako 10 mm trvajúcim viac ako 24 hodín (5) sa vyskytuje až u 26% populácie (6). Celková alergická reakcia po bodnutí sa v populácii

vyskytuje u **1–3,4% u detí a do 7,5% dospelých** (7, 59), bodnutie hmyzom je 2 až 3 krát najčastejšou príčinou anafylaxie v Európe a USA. Úmrtia po bodnutí sa podľa literatúry vyskytujú u **0,03-0,48 / 1 000 000 obyvateľov/rok**. Predpokladá sa však, že ich výskyt je výrazne vyšší (4). U ľudí, ktorí po bodnutí hmyzom mali anafylaxiu, sa odhaduje riziko vzniku ďalšej anafylaxie po bodnutí na 60-70% (8). Na Slovensku dochádza k 5 – 6 prípadom úmrtia po bodnutí hmyzom za rok. Podľa dát Operačného strediska záchranej zdravotnej služby SR bolo na Slovensku v roku 2019 zaznamenaných šesť úmrtí po bodnutí blanokrídlym hmyzom.

Patogenéza

Keďže jed blanokrídlovcov obsahuje široké spektrum biologicky aktívnych a vo väčšom množstve **toxických látok**, bežná lokálna reakcia po bodnutí je prirodzená. Jed včiel obsahuje melitín, adolapín, apamín, peptid degranulujúci mastocyty, fosfolipázu A₂ (PLA₂), hyaluronidázu, kyslú fosfomonoesterázu, α -D-glukozidázu, lyzofosfolipázu, α -galaktozidázu, α -acetylamo-deoxiglukozidázu, arylamidázu, bioaktívne amíny (histamín, epinefrín). Jed osovitých obsahuje vo väčšom množstve biogénne amíny (histamín, tyramín, putrescín, spermidín, spermín, serotonín, katecholamíny), bolesť spôsobujúce kiníny podobné bradykinínu, peptidy degranulujúce mastocyty, peptidy / proteíny, vrátane mnohých hydroláz (napr. fosfolipáza A₁, PLA₁), ktoré sú však odlišné od podobných molekúl vo včelom jede. Osí jed častejšie spôsobuje aj toxické, neimunitné reakcie, v prípade histamínno-liberačných reakcií je však klinické rozlíšenie ťažké, pomôže iba odborná alergologická diagnostika.

Pri lokálnej reakcii treba rozlišovať medzi **bežnou - prirodzenou reakciou**, ktorej prejavom je bolestivosť, začervenanie a opuch v mieste bodnutia v rozsahu do 10 cm priemeru, v trvaní do 24 hodín a **veľkou lokálnou reakciou**, pri ktorej je opuch väčší ako 10 cm a trvá zvyčajne vyše 24 hodín, neraz aj viac dní. Mechanizmom bežnej reakcie je fyziologická reakcia na vyššie uvedené biologicky aktívne látky obsiahnuté v jede blanokrídlovcov. Mechanizmus veľkej lokálnej reakcie je zvyčajne zmiešaný, podieľa sa aj individuálna reaktivita voči toxínom jedu. U viacerých postihnutých sa detegujú aj šIgE protilátky voči zložkám jedu, tieto sa však nájdu aj u ľudí s bežnou reakciou, alergická genéza preto nie je jednoznačná. Môžu sa uplatniť aj iné imunitné mechanizmy - napríklad sprostredkované IgM alebo IgG protilátkami (imunokomplexová reakcia, sérová choroba). V nejednom prípade ide o zápalovú reakciu spôsobenú nečistým žihadlom osovitých (na rozdiel od včiel nesadajú iba na kvety) s infekčným patomechanizmom (flegmóna).

Celkové (systémové) reakcie sú prakticky všetky podmienené imunopatologickým mechanizmom, uplatniť sa môžu všetky typy imunitnej hypersenzitivity: typ I-IgE, II-IgG, III- imunokomplexový, IV-bunkový. Absolútna väčšina reakcií je I. typu, čiže sprostredkovaná **IgE protilátkami**. Klasifikáciu alergických reakcií na jed blanokrídleho hmyzu uvádzame **v tabuľke č. 3**.


Pri prvotnom ošetrení/vyšetrení postihnutého sa treba snažiť odlíšiť preľaknutie (psychický „šok“), vazovagálnu synkopálnu reakciu, ale aj vážnejšiu príhodu ako infarkt myokardu, pri ktorom sa okrem predispozície pacienta môže uplatniť aj mastocytový mechanizmus (nadmerné rýchle uvoľnenie histamínu).

Klasifikácia

Pri klasifikovaní reakcií vzniknutých následkom bodnutia blanokrídlym hmyzom treba rozlišovať, či išlo o **alergickú** (imunitne sprostredkovanú) alebo **nealergickú** (bez účasti imunitných mechanizmov) reakciu. Ako sme už uviedli, väčšina reakcií je prirodzenou reakciou organizmu (väčšou či menšou) na jed blanokrídlovcov, pretože tento obsahuje celý rad biologicky aktívnych látok, vo väčšom množstve toxických. Pre indikáciu alergénovej imunoterapie je nevyhnutné potvrdenie alergénu ako aj mechanizmu indukcie alergickej reakcie.

Rozlišujeme **normálnu reakciu** (opuch, začervenanie a bolestivosť v mieste bodnutia v rozsahu do 10 cm priemeru, trvanie do 24 hodín), **veľkú lokálnu reakciu** (opuch > 10 cm, trvanie > 24 h) a **celkovú alergickú reakciu**, ktorá sa ďalej delí na 4 stupne podľa miery postihnutia organizmu (5, 6, 9, 10) (**tabuľka č. 3**).

Tabuľka č. 3


Standardné postupy  Klasifikácia reakcií na jed blanokrídleho hmyzu podľa Muellera (9) a podľa Ring a Messmera (10)	
Klasifikácia systémových prejavov podľa Muellera (9)	
I. stupeň	Generalizovaná urtikária, svrbenie, slabosť, strach
II. stupeň	I. + \geq 2: angioedém, opresie, nauzea, vomitus, hnačka, kolika, závrat
III. stupeň	II. + \geq 2: dyspnoe, pískanie, stridor, dyzartria, dysfónia, slabosť, zmätenosť
IV. stupeň	III. + \geq 2: hypotenzia, kolaps, bezvedomie, inkontinencia, cyanóza
Klasifikácia systémových prejavov podľa Ring a Messmer (10)	
I. stupeň	Generalizované kožné prejavy – flush, urtikária, angioedém
II. stupeň	Ľahké až stredné pľúcne, KVS, gastrointestinálne symptómy
III. stupeň	Anafylaktický šok, bezvedomie
IV. stupeň	Srdcová zástava, apnoe

Klinický obraz


Klinický obraz po bodnutí hmyzom môže byť veľmi pestrý – od miernej lokálnej kožnej reakcie v okolí bodnutia až po závažné generalizované multiorgánové prejavy s rozvojom anafylaktického šoku (11) (**tabuľka č. 4**). Reakcia môže byť včasná, nasledujúca bezprostredne po bodnutí, niekedy s dramaticky rýchlym nástupom, vyžadujúca okamžité záchranné opatrenia. Nedá sa však vylúčiť ani neskorší nástup po 30 a viac minútach, prípadne dvojfázový priebeh. Základnou otázkou je rozlíšenie alergickej a anafylaktickej reakcie od iného typu

reakcie (nealergická lokálna reakcia, toxická, vazovagálna, neurovegetatívna reakcia a i.). Aj keď klinická prezentácia je niekedy charakteristická, nemusí to tak byť vždy. Existujú viaceré individuálne modifikujúce faktory, ktoré môžu výrazne ovplyvniť charakter a priebeh reakcie po bodnutí hmyzom. Patrí sem vek postihnutého, okolnosti príhody, telesná lokalizácia bodnutia, komorbidity a ich liečba a ďalšie (**tabuľka č. 5**). Ich správne vyhodnotenie je dôležité už pri poskytnutí prvej pomoci. Ak ide o pacienta so známou závažnejšou alergiou na hmyzí jed, (mal by byť vybavený balíčkom prvej pomoci) treba postupovať rýchlo a dôsledne – kľúčové a zásadné je včasné podanie adrenalínu. Najčastejšou príčinou zlyhania opatrení prvej pomoci je ich odkladanie a zbytočné váhanie. Odkladanie podania adrenalínu pri známej alergii a anafylaxii (napríklad podávaním iných liekov, ako sú antihistaminiká či kalcium) je zbytočnou a riskantnou stratou času. Neindikovane podaný adrenalín je menšou chybou ako neskoro podaný adrenalín. Pri nejasnej situácii sa sledujú vitálne funkcie a celkový klinický stav pacienta, podľa ktorých sa riadi ďalší postup. Odlíšenie alergickej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom od iného typu reaktivity je podstatné pri indikácii alergénovej imunoterapie. Aj keď charakter a priebeh príznakov hrá dôležitú úlohu pri rozhodnutí o tejto liečbe, rovnako dôležité a podstatné sú aj pomocné a ďalšie testy, ktoré sú náplňou alergologického vyšetrenia. Samotné klinické príznaky pri nepotvrdennej alergii nie sú dôvodom indikácie VIT.

Tabuľka č. 4

 Príznaky alergickej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom	
Koža	Začervenanie, svrbenie, výsyp, žihľavka, angioedém
Obehový systém	Pokles TK, tachykardia, arytmia, infarkt myokardu (Kounisov syndróm), šok
Respiračný systém	Dýchavica, spastické dýchanie, edém v oblasti nosohltanu, laryngospazmus, lapavý dych, dusenie
Tráviaci systém	Nevolnosť, kŕče v bruchu, zvracanie, hnačka, inkontinencia
Nervový systém	Parestézie, pocit trpnutia, slabosť, porucha vedomia, mozgová ischémia
Psychika	Úzkosť, strach, panika, zmätenosť, apatia, mdloba
Iné	Konjunktivitída, renálna kolika, kŕče maternice, krvácanie z rodidiel, potrat

Tabuľka č. 5

 Faktory modifikujúce charakter a priebeh reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom	
Vek	<ul style="list-style-type: none"> Detský vek – zriedkavejšie vážne reakcie, lepšia prognóza pri opakovanom bodnutí Sénium – nevylučuje riziko anafylaxie
Okolnosti príhody	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznaný / nerozpoznaný druh hmyzu Počet bodnutí / mnohopočetné bodnutie Aktuálny zdravotný stav, kondícia pacienta, fyzická námaha Iné rizikové pridružené faktory (prebiehajúca infekcia, požitie alkoholu, fyzická námaha, vybrané farmaká a pod.) Telesná lokalizácia vpichu (končatiny, akrá, hlava, dutina ústna) Rýchlosť a kvalita poskytnutej pomoci, objektivizácia stavu Vyústenie príhody – spontánny ústup, reakcia na podanie liečby, anafylaxia, hospitalizácia
Komorbidity	<ul style="list-style-type: none"> Kardiovaskulárne choroby, iné alergie, akútne infekcie, iné chronické choroby Alergické komorbidity obzvlášť u detí
Medikácia	<ul style="list-style-type: none"> Beta blokátory, antihistaminiká, kortikoidy, iné VIT: žiadna / na liečbe / v minulosti
Časový priebeh	<ul style="list-style-type: none"> Reakcia po prvom / opakovanom bodnutí Druhé bodnutie v refraktérnej perióde (bezprostredne, prípadne v priebehu 1-2 týždňov po prvom bodnutí so systémovou reakciou) Včasná / neskorá reakcia / dvojfázový priebeh

Diagnostika / postup určenia diagnózy

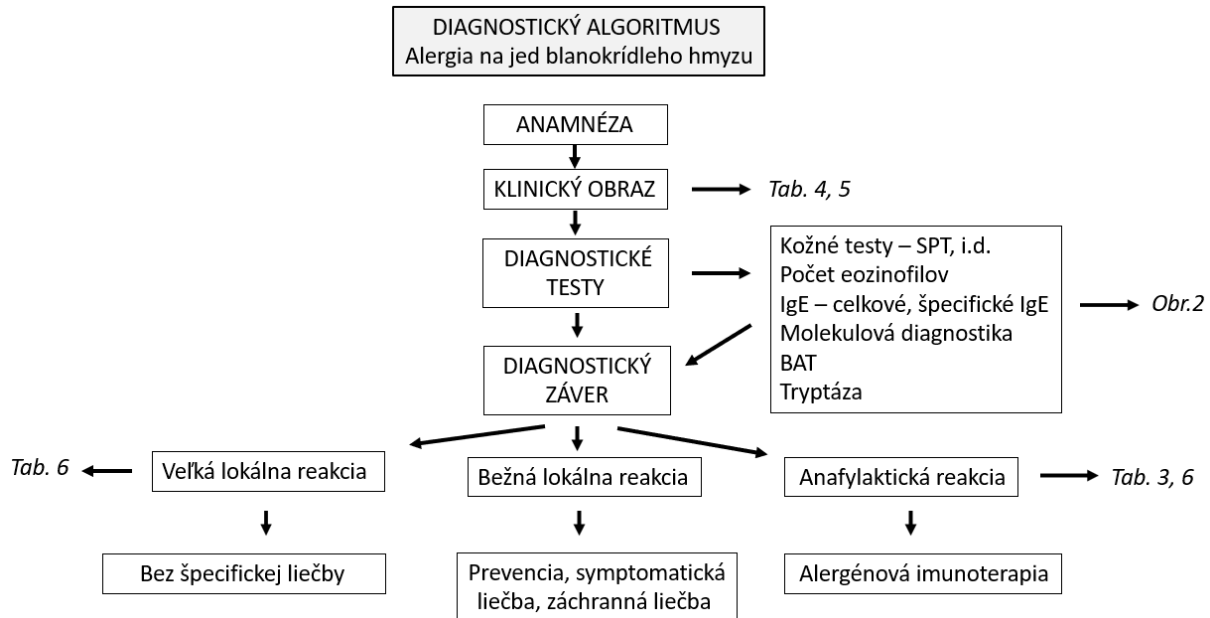
Hlavným cieľom imunoalergologického vyšetrenia po bodnutí včelou a/alebo osou **je posúdiť vhodnosť venómovej imunoterapie**. Vyšetrenie by nemalo byť obmedzené iba na edukáciu pacienta, predpis záchranného balíčka a nácvik aplikácie adrenalínového pera. VIT zmierňuje závažnosť reakcií po opakovanom bodnutí a zásadným spôsobom znižuje riziko úmrtia (12). Klinický imunológ a alergológ posudzuje pri indikácii VIT najmä:

- a) prítomnosť IgE mediovaného mechanizmu,
- b) intenzitu a závažnosť reakcie,
- c) riziko budúcich systémových reakcií,
- d) existenciu kontraindikácií pre VIT.

Kvalifikované rozhodnutie si vyžaduje klinické a anamnestické posúdenie prípadu čo najskôr od udalosti. Samotný dôkaz IgE mechanizmu *in vivo* a *in vitro* metodikami je možné vykonať až s odstupom 4-6 týždňov, ideálne však nie viac ako 6 mesiacov od reakcie (13). Z odborného i forenzného hľadiska je vhodné, aby klinický imunológ a alergológ uviedol dôvody, prečo

nemohla byť VIT indikovaná. Tento dôvod musí byť zaznačený v dokumentácii a podpísaný pacientom.

Obrázok č. 1: Diagnostický algoritmus alergie na jed blanokrídleho hmyzu



1. Anamnéza

Základom správneho posúdenia indikácie VIT je anamnéza zameraná na časové súvislosti a závažnosť reakcie. Anamnéza je **neodmysliteľnou súčasťou vyšetrenia**, pretože samotný nález IgE senzibilizácie na jed blanokrídlych sa v bežnej populácii vyskytuje až v 23% (v detskom veku sa uvádza približne 3,7%) a narastá pri opakovaných bodnutiach na 40% až 50% u asymptomatických dospelých resp. detí (6, 14). Iba podrobná anamnéza potvrdzuje **kauzálny vzťah medzi bodnutím a príznakmi a zároveň umožňuje určiť aj riziko budúcej systémovej reakcie**.

V anamnéze sa zisťuje **druh hmyzu, presný časový sled udalostí a najmä efekt a druh aplikovanej terapie**. Nie je jednoduché odlíšiť panické a anxiózne reakcie, prípadne vazovagálnu synkopu pri viacnásobnom resp. bolestivom bodnutí (napr. sršňom). Preto je veľmi dôležitý **presný a detailný zápis prebehutej reakcie** v zdravotnej dokumentácii pacienta (nález od všeobecného lekára, ošetrovanie RZP/RLP/LSPP či prepúšťacia správa).


Potrebné je aj posúdenie ďalších faktorov, ktoré mohli ovplyvniť reakciu (alkohol, fyzická námaha, dehydratácia či klimatické podmienky). V liekovej anamnéze sa zisťujú **rizikové skupiny liečiv**, ktoré podporujú rozvoj alergickej reakcie – ACE inhibítory, betablokátory a nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs). S uvedeným súvisia aj **pridružené choroby** (kardiovaskulárne, autoimunitné, onkologické či metabolické), ktorých floridné resp. instabilné štádiá sú kontraindikáciou začatia VIT (miera dôkazu: D/V), podobne ako gravidita (miera dôkazu: C/IV). Špeciálnu pozornosť je treba venovať chorobám so zvýšenou aktiváciou mastocytov (mastocytóza, syndróm aktivácie mastocytov a i.).

Posudzuje sa aj **pracovná anamnéza** (ozbrojené zložky, pracovníci v poľnohospodárstve a lesníctve, zamestnanci technických služieb) či **voľnočasové aktivity pacienta** (včelárstvo, poľovníctvo či turistika). Všetky získané údaje majú vplyv na posúdenie rizika ďalších reakcií a indikáciu VIT.

2. Veľkosť a závažnosť reakcie

Podľa rozsahu rozlišujeme 3 druhy reakcií (**tabuľka č. 6**). Cielene sa pýtame na príznaky systémovej reakcie (**Klasifikácia**), pretože pacient si niektoré prejavy nemusí spájať s bodnutím a spontánne ich neuvedie.

Tabuľka č. 6

 Rozsah klinických prejavov po bodnutí blanokrídlym hmyzom (upravené podľa Golden a kol.) (15)		
Lokálna reakcia	Veľká lokalizovaná reakcia	Systémová reakcia
toxický mechanizmus	toxický + IgE mechanizmus	IgE mechanizmus
trvanie do 24 h	trvanie 3-5 dní	
priemer do 10 cm	priemer > 10 cm	
začervenanie bolesť opuch svrbenie	zväčšovanie počas 24 – 48 h (reakcia kontinuálne prechádza z miesta vpichu napríklad na celú končatinu)	prejavy na vzdialených miestach/systémoch, ktoré anatomicky nesúvisia s miestom vpichu

Lokálna reakcia je spôsobená toxickými účinkami zložiek jedu a keďže nie je mediovaná IgE, nemá VIT u týchto pacientov význam. Problematické je bodnutie na miestach so sklonom k angioedému (tvár, očné viečka, sliznice, jazyk prípadne krk), kde môže aj lokálna reakcia ohroziť život pacienta vzhľadom k mechanickej obštrukcii prípadne reflexnou stimuláciou n. vagus.

Veľká lokalizovaná reakcia anatomicky korešponduje s miestom vpichu, z ktorého sa šíri do okolia. Progreduje 2 – 3 dni a v niektorých prípadoch trvá aj dlhšie ako týždeň. Obmedzuje kvalitu života pacienta, pretože si vyžaduje systémovú kortikoterapiu a často aj antibiotickú liečbu. Hoci veľká lokalizovaná reakcia nie je vo všeobecnosti indikáciou na VIT, v prípade častých reakcií resp. pri zvyšovaní ich intenzity a veľkom riziku reexpozície (viď anamnéza) je vhodné VIT aplikovať (1) (miera dôkazu: B/II). VIT zmierňuje veľkosť a trvanie lokálnych reakcií (miera dôkazu: B/II) a znižuje riziko systémových prejavov, na ktorých sa podieľajú IgE mechanizmy (15, 49).


Systémová reakcia sa prejavuje na orgánoch a miestach, ktoré anatomicky nesúvisia s miestom bodnutia. Pri alergii na blanokrídlovce sa prejavy rozvinú do niekoľkých minút, bifázické či

oddialené reakcie sa častejšie vyskytujú pri anafylaxii z iných príčin (6). Existujú aj ďalšie špecifiká systémových reakcií na bodnutie. V porovnaní s inými spúšťáčmi je častejšia kardiovaskulárna reakcia (82,8% verus 62,2%) a postihnutie aspoň 3 orgánových systémov (65,4% verus 56,1%) (16). Naopak, menej častá je rinitída (< 5%) a u osôb mladších ako 22 rokov aj gastrointestinálne príznaky (15% verus 39%) (16). Izolovaná generalizovaná žihľavka je častejšia u detí (60%) ako u dospelých (15%) a predstavuje nižšie riziko budúcej anafylaxie ako iné systémové reakcie (15). Aj v týchto prípadoch (podobne ako pri veľkých lokalizovaných reakciách) možno o VIT uvažovať, ak je vysoké riziko expozície a významne znížená kvalita života (1) (miera dôkazu: A/I).

3. Stanovenie rizika závažnej systémovej reakcie

Riziko budúcej reakcie po bodnutí sa odhaduje na základe intenzity, rýchlosti a charakteru prebehnutej reakcie. **Veľkosť kožných testov či koncentrácia sIgE proti zložkám jedu nemajú prognostický, iba diagnostický význam** (17). Z laboratórnych markerov je zaujímavá zvýšená koncentrácia bazálnej tryptázy, pretože až 25% pacientov s týmto nálezom reaguje na bodnutie hypotenznou reakciou (15). Pacienti bez kožnej reakcie majú zvýšené riziko anafylaxie po bodnutí už pri hodnotách bazálnej tryptázy na hornej hranici normy (8,0 – 11,4 ng/ml) (16). Naopak, prítomnosť generalizovanej urtikárie po bodnutí znižuje riziko anafylaxie na úroveň bežnej senzibilizovanej populácie bez ohľadu na prítomnosť angioedému (15) (**tabuľka č. 7**). K ďalším rizikovým faktorom anafylaxie patrí vek nad 40 rokov, mužské pohlavie a reakcia do 5 minút od bodnutia (18). Pacienti užívajúci ACE-i či betablokátor majú síce častejšie kardiovaskulárne príznaky, vrátane zástavy srdca, avšak zatiaľ sa nepotvrdilo zvýšenie celkového rizika systémových alergických reakcií v tejto rizikovej skupine (16).

Tabuľka č. 7

 Riziko budúcej systémovej reakcie po bodnutí na základe intenzity prvej reakcie (citácie v tabuľke)		
Reakcia po bodnutí	Riziko budúcej systémovej reakcie	Riziko budúcej anafylaxie
žiadna (asymptomatickí, senzibilizovaní pacienti)	5-15% ⁽¹⁵⁾	< 3% ⁽¹⁵⁾
veľká lokalizovaná reakcia	4-10% ⁽¹⁹⁾ 0,8-7% ⁽¹⁾	< 5% ⁽¹⁹⁾
izolovaná kožná systémová reakcia	10 – 15% ⁽¹⁵⁾	< 3% ⁽¹⁵⁾
systémová reakcia	30 – 60% ⁽¹⁹⁾	?
anafylaxia (kardio-respiračná systémová reakcia)	40 – 75% ⁽¹⁵⁾	35 – 60% ⁽¹⁸⁾ 30% (deti do 17 rokov) ⁽¹²⁾

CAVE ! Pacient s tryptázou > 8 ng/ml (17)		25% ⁽¹⁵⁾
---	--	---------------------

4. Kožné testy

Dôkaz IgE reakcie na zložky jedu je nevyhnutnou súčasťou indikácie VIT. Smernice EAACI uvádzajú, že senzibilizáciu je možné dokázať **kožnými prick testami a/alebo špecifickými IgE a/alebo vyšetrením testu aktivácie bazofilov (BAT)** (1). Hoci odborná literatúra uvádza kožné testy ako zlatý diagnostický štandard aj v diagnostike alergie na jed blanokrídleho hmyzu, v klinickej praxi stále častejšie siahame primárne po vyšetrení šIgE proti alergénovým komponentom jedu blanokrídleho hmyzu (tzv. komponentovej diagnostike). V prípade jednoznačnej korelácie s anamnézou si komponentová diagnostika nevyžaduje ďalšiu verifikáciu kožným testom. Naopak, takmer polovica pacientov reaguje pri kožných testoch súčasne na včelu i osu a preto je komponentová diagnostika nevyhnutná (14).

Výsledky *in vivo* a *in vitro* metodík často nekorelujú. Približne 15% pacientov s pozitívnymi kožným testami má negatívne šIgE a naopak, asi 5 -10% pacientov s negatívnymi kožnými testami má pozitívne šIgE (15).

Kožné prick testy je potrebné realizovať s časovým odstupom 4-6 týždňov, pretože do tohto obdobia môže byť až 50% pacientov falošne negatívnych (15). Aj s narastajúcim časovým odstupom od reakcie stúpa zastúpenie negatívnych kožných testov – približne o 12% ročne (14).

Kožné prick testy sa realizujú podľa štandardov EAACI pomocou lancety vo vzostupných koncentráciách (1-10-100-300 µg/ml) tzv. metódou titrácie, teda do prvého pozitívneho testu. Pri **intradermálnych testoch** sa častejšie vyskytuje iritačná reakcia, najmä v prípade včelieho jedu a zároveň existuje aj vyššie riziko systémových reakcií ako pri prick testoch (15).

5. Expozičné testy

Expozičné testy nepatria k základným diagnostickým nástrojom a ich realizácia by mala byť vyhradená pre pracoviská s dostupným oddelením OAIM. Napriek negatívnemu expozičnému testu sa môže pri následnom bodnutí vyskytnúť anafylaktická reakcia až v 21% prípadov, čo spochybňuje prínos tohto testu v diagnostike (14). Otáznou je aj etická stránka tohto testu. S istými výhradami a uvedenými limitáciami, je tento test vhodný skôr na posúdenie a monitorovanie účinnosti VIT (miera dôkazu: C/IV). Naopak, náhodná prirodzená expozícia počas VIT je cenným ukazovateľom účinnosti VIT (miera dôkazu: D/V).

6. Laboratórna diagnostika

Základným vyšetrením *in vitro* je stanovenie koncentrácie **špecifického IgE** (šIgE) **proti extraktom** jedov metódou ELISA zo séra pacienta. Pri tomto vyšetrení nie je výnimkou dvojitá pozitivita na jed osy a včely (21), ktorá môže odrážať:

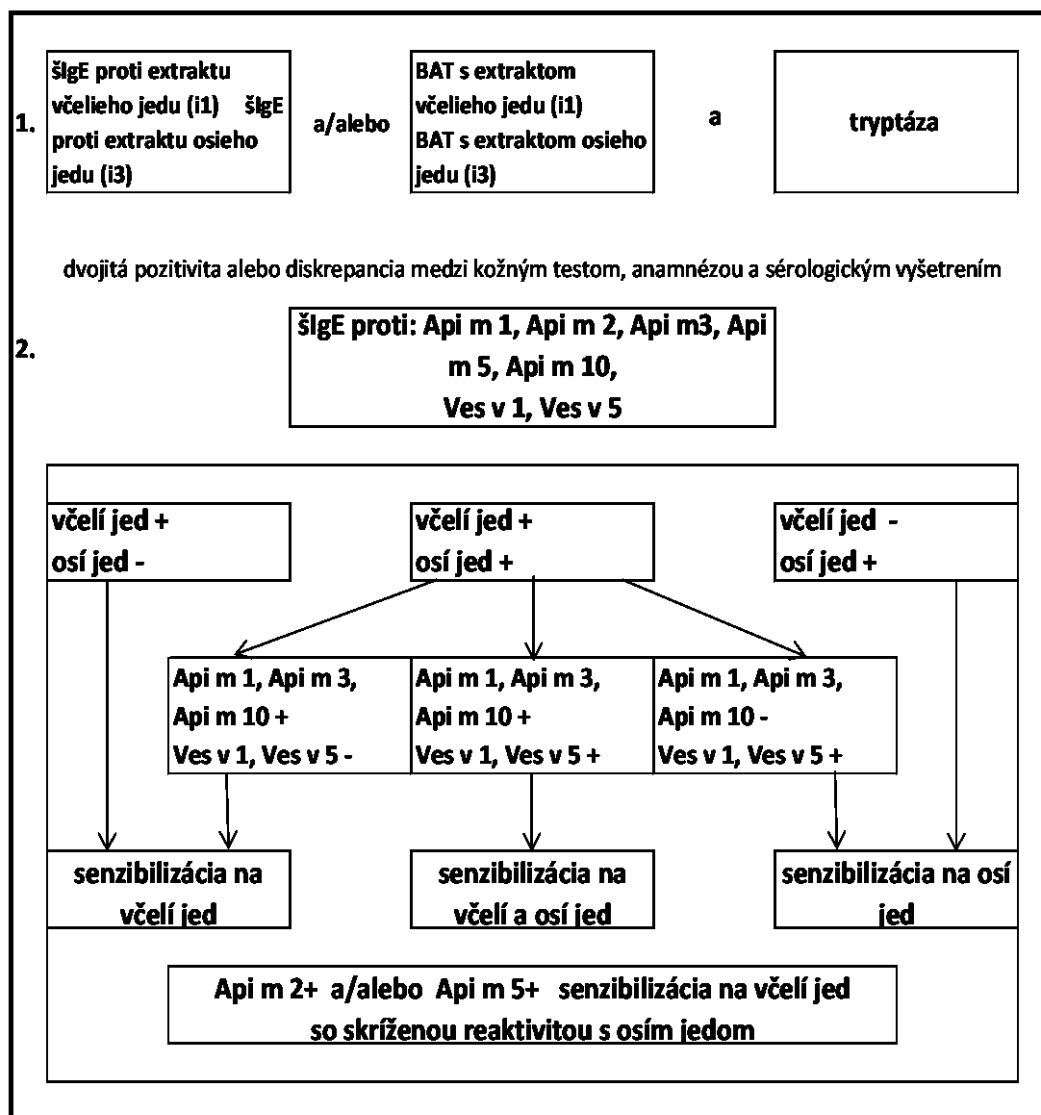
- skutočnú dvojitú senzibilizáciu,
- senzibilizáciu spôsobenú krížovo reagujúcimi reaktívnymi štruktúrami,
- reaktivitu na krížovo reagujúce uhl'ovodíkové determinanty (CCD).

Dvojitá senzibilizácia je možná, ale reálne postihuje menej ako 20% jedincov alergických na jed blanokrídlavcov. Vo väčšine prípadov ide o prejav senzibilizácie krížovo reagujúcimi štruktúrami jedu (homológia je pri rôznych alergénnych molekulách rôzna), alebo o prejav šIgE reaktivity na uhľovodíkové determinaty (označované ako CCD). Na rozlíšenie týchto skutočností sú potrebné ďalšie testy.

Jedným z nich je **test aktivácie bazofilov (BAT)**, ktorý je v súčasnosti najlepšie štandardizovaným bunkovým testom na detekciu IgE sprostredkovej senzibilizácie na jed hmyzu. Prostredníctvom BAT podľa publikovaných štúdií bolo možné zistiť senzibilizáciu sprostredkovanú IgE až u cca 60% pacientov s anafylaxiou po bodnutí hmyzom, ale negatívnym šIgE proti príslušnému jedu (22, 23, 24).

Z výsledkov oboch vyšetrení však nie je možné rozlíšiť, či je prípadná dvojitá pozitivita spôsobená krížovou reaktivitou alebo skutočnou súčasnou senzibilizáciou. V prípade dvojitej positivity alebo diskrepancie medzi klinickými prejavmi a výsledkami vyšetrenia šIgE proti extraktom jedu, príp. kožnými testami, je potrebné vykonať vyšetrenie **šIgE proti komponentom** (alergénym zložkám) včelieho a osieho jedu (**obrázok 1**) (25, 26,27,28).

Obrázok č. 2: Navrhovaný algoritmus pre in vitro diagnostiku alergie na jed osy a včely (podľa 29)

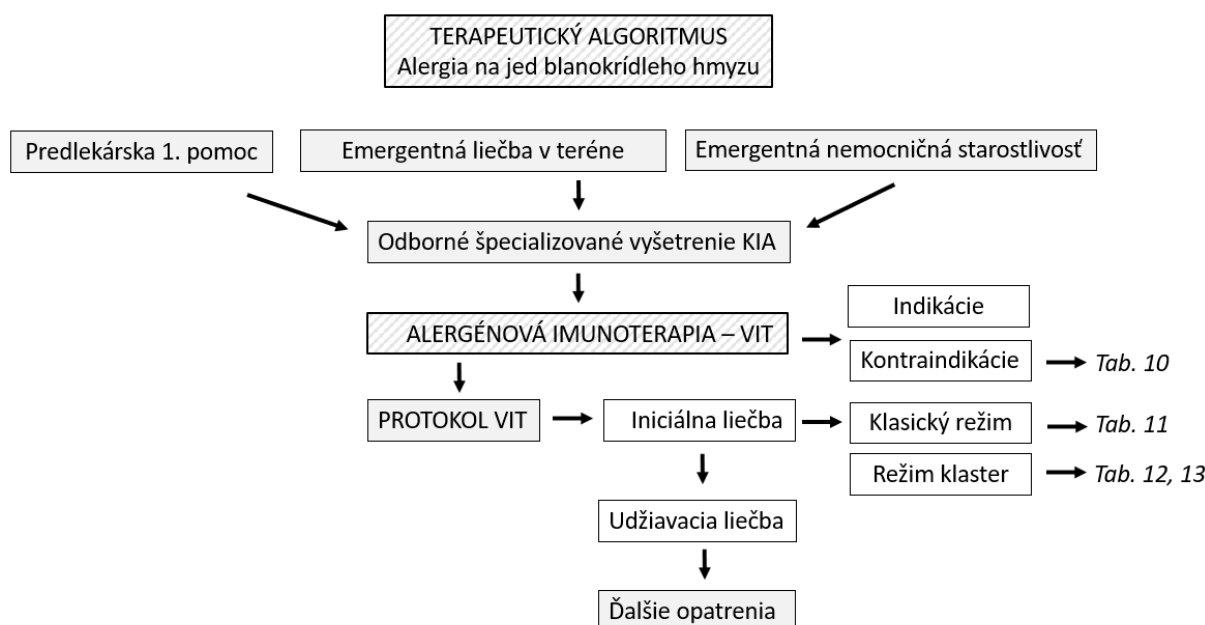


Vyšetrenie koncentrácie **tryptázy** v sére pacienta pomáha rozlíšiť alergickú reakciu od nealergickej-pripady, že to spätne nie je možné posúdiť (alergológ vyšetruje pacienta s odstupom 6 týždňov až niekoľko mesiacov po bodnutí) sú časté. Preto je potrebné vykonať odber krvi po anafylaktickej reakcii po bodnutí vo vhodných časových intervaloch. Pri anafylaktickej reakcii sa maximálne koncentrácie sérovej tryptázy dosiahnu za 15-20 minút, návrat pozorujeme za 6 hodín. Prvý odber by mal byť uskutočnený v časovom intervale do 15-20 minút (maximálne do 1 hodiny) po anafylaktickej reakcii, druhý odber v intervale 1 až 2 hodiny po reakcii (v závislosti od času prvého odberu) a tretí odber po 24 hodinách od prepuknutia anafylaktickej reakcie. Skúmavky na odber sa nachádzajú v sete na liečbu anafylaxie. U všetkých pacientov po anafylaktickej reakcii, ale aj u pacientov s podozrením na alergiu na jed hmyzu (aj bez predchádzajúcej anafylaktickej reakcie), je vhodné vyšetriť bazálnu sérovú koncentráciu tryptázy (30) a to aj opakovane. Približne 20 až 40% pacientov s prekonanou anafylaxiou má sérovú tryptázu v medziach referenčných hodnôt (zvýšené hodnoty

v štúdiách: 12 – 35 µg/l). Pre potvrdenie aktivácie mastocytov v rámci systémovej reakcie je odporúčané použiť pomôcku: 1,2 x bazálna hodnota tryptázy + 2 (31).

Liečba a prevencia

Obrázok č. 3: Terapeutický algoritmus alergie na jed blanokrídleho hmyzu



1 Opatrenia a liečba bezprostredne po bodnutí

1.1 Predlekárska 1. pomoc

V rámci predlekárskej 1. pomoci je potrebné edukovať pacientov aj širokú verejnosť o potrebe mať pri sebe pohotovostný balíček, ktorý je predpísaný lekárom, najčastejšie imunoalergológom. Pohotovostný balíček má obsahovať adrenalinový autoinjektor, tabletovú formu H₁-antihistaminika 2.-3. generácie (najlepšie orodispergovateľnú tabletu), tabletovú formu kortikoidu (32, 33) a individuálne bronchodilatačný sprej – salbutamol (napríklad u pacientov s astmou). Adrenalinový autoinjektor v pohotovostnom balíčku u detí do 30 kg obsahuje dávku adrenalínu 0,15 mg, individuálne u osôb nad 30 kg 0,3 mg adrenalínu, pri hmotnosti nad 75 kg pacient má byť vybavený 2 kusmi 0,3 mg adrenalínového autoinjektora. Pacient by mal mať v balíčku dávku na dve podania, v prípade nedostatočnej odpovede na podanie prvej dávky (pacient nad 75 kg 4 ks autoinjektora). Dôležité je pravidelne kontrolovať expiráciu jednotlivých medikamentov v pohotovostnom balíčku, hlavne adrenalínového autoinjektora a pravidelne edukovať pacienta, rodiča a členov rodiny, ako správne použiť pohotovostnú výbavu, obzvlášť autoinjektor. Edukácia sa týka aj detí, samozrejme v adekvátnej podobe (1). Edukácia použitia autoinjektora a kontrola expirácie obsahu pohotovostného balíčka by mala byť súčasťou každej kontroly v ambulancii imunoalergológa.

Po bodnutí včelou sa odporúča vytiahnuť žihadlo z miesta bodnutia, pri bodnutí osou alebo včelou po vytiahnutí žihadla priložiť na miesto bodnutia studený obklad, kocku ľadu prípadne kryosáčok, čo zníži prekrvenie miesta a spomalí absorpciu jedu. Z pohotovostného balíčka


sa odporúča po každom bodnutí užiť antihistaminikum. V prípade náhle sa rozvíjajúceho opuchu pacient užije aj perorálny kortikoid a pri rozbiehajúcej sa anafylaktickej reakcii (varovný pocit, že niečo nie je v poriadku, pocit na odpadnutie, pocit na zvracanie, zvracanie, pocit sťaženého dýchania, tlaku na hrudníku, zväčšujúci sa opuch, najmä hrdla, resp. dýchacích ciest, prejavy astmy) aplikuje adrenalín prostredníctvom autoinjektora intramuskulárne do anterolaterálnej oblasti stehna. Autoinjektor je navrhnutý tak, aby sa injekcia mohla podať aj cez odev alebo priamo cez kožu (34). Adrenalín je vhodné podať čo najskôr pri objavení sa úvodných príznakov rozbiehajúcej sa anafylaxie, jeho neskoršie podanie je spojené so zvýšeným rizikom bifázickej anafylaktickej reakcie (35).

V pohotovostnom balíčku sa odporúča mať aj návod od lekára v papierovej forme, ako postupovať v prípade potreby jeho použitia, aby v situácii núdze mohla podať predlekársku prvú pomoc aj nezaškolená osoba.

1.2 Emergentná liečba v teréne

V prípade anafylaktickej reakcie je potrebné privolať RLP/RZP. Telefónne číslo by malo byť súčasťou odporúčania od lekára, ako použiť pohotovostný balíček. Pacienti, u ktorých sa objaví anafylaxia prvýkrát, nemajú pohotovostný balíček, preto by mala byť RLP/RZP privolaná čo najskôr, aby bolo možné včas zasiahnuť adekvátnou liečbou. Pacient, ktorý pohotovostný balíček má, by mal privolať RLP/RZP po každom použití adrenalínového autoinjektora. V teréne lekár alebo záchranár zhodnotí stav pacienta a posúdi, či spĺňa kritériá anafylaxie. Ak pacient nemal alebo nepoužil adrenalínový autoinjektor, **liekom prvej voľby pri anafylaxii je adrenalín** (miera dôkazu: D/V) (35). Dôkazy sú limitované len na observačné štúdie u ľudí a animálne štúdie, ale WAO uvádza, že sila dôkazov pre použitie adrenalínu pri anafylaxii je väčšia ako použitie antihistaminík a kortikoidov (35). **Každú anafylaktickú reakciu musíme liečiť ako potenciálne život ohrozujúcu udalosť, preto sa adrenalín odporúča ako prvolíniová liečba anafylaxie napriek evidencii D/V.** Asi 10% prípadov anafylaxie neodpovedá na podanie adrenalínu adekvátne a vyžaduje podanie druhej, prípadne tretej dávky adrenalínu (36). Adrenalín by mal byť podaný čo najskôr po rozpoznaní príznakov anafylaxie. Pri iniciálnej liečbe sa preferuje intramuskulárne podanie (silné odporúčanie, veľmi nízka miera istoty) (35). Ak pacient neodpovedá adekvátne, po 5 minútach je potrebné podať ďalšiu dávku adrenalínu (35).

Tabuľka č. 8

 Odporúčané dávky adrenalínu pri i.m. podaní			
Vek [roky]	Približná hmotnosť [kg]	Dávka adrenalínu v ml (1:1000)*	Autoinjektor
< 1	≤ 7,5	0,1	150 µg
1-2	7,5-10	0,1	
2-3	15	0,15	
4-5	18	0,18	
5-6	20	0,20	

7-10	30	0,3	300 µg
10-12	40	0,4	
> 12	> 50	0,5	

* 0,01 ml/kg

Okrem okamžitého podania adrenalínu pri anafylaxii je potrebné urgentne zabezpečiť žilový prístup pre prípadnú potrebu podávania ďalšej medicíny, hlavne volumterapie.

Pri anafylaxii s hemodynamickou nestabilitou je potrebné podať intravenózne kryštaloidné tekutiny prípadne balansované roztoky (evidencia D/V).

Aj pri anafylaxii refraktérnej na počiatočnú liečbu adrenalínom sa ako doplnok na zlepšenie distribúcie liečiva odporúča i.v. bolus tekutín (kryštaloidy) (D/V) (35).

Medzinárodné odporúčania (smernice RCUK 2008, WAO 2011/2020, EAACI 2014 and ASCIA 2020) (35) rozvádzajú miesto použitia jednotlivých liekov pri anafylaxii. Odporúčajú, aby sa antihistaminiká nepoužívali ako súčasť počiatočnej urgentnej liečby anafylaxie (slabé odporúčanie, slabá istota). Antihistaminiká nemajú žiadnu úlohu pri liečbe respiračných alebo kardiovaskulárnych príznakov anafylaxie. Smernice navrhujú, aby sa antihistaminiká používali na liečbu kožných symptómov, ktoré sa často vyskytujú ako súčasť alergických reakcií vrátane anafylaxie (slabé odporúčanie, dôkazy veľmi nízkej istoty). Ich použitie však nesmie oddialiť zvládnutie respiračných alebo kardiovaskulárnych príznakov anafylaxie (použitím adrenalínu a i.v. tekutín) (35). I.v. podanie antihistaminík (u nás dostupný len bisulepín) môže dokonca viesť k ďalšiemu poklesu krvného tlaku. Perorálne podanie H₁ antihistaminík spolu s H₂-antihistaminikami môže byť viac efektívne ako H₁ antihistaminiká samotné, hoci dáta sú limitované (37). Odporúčajú sa neseďatívne H₁ antihistaminiká, pretože sedácia navodená sedatívnymi H₁-antihistaminikami môže mylne viesť k hodnoteniu, že progredujú symptómy anafylaxie. Navyše novšie antihistaminiká nepodliehajú metabolizácii a neinterferujú s podaním iných farmák. Pre jednoznačné uprednostnenie adrenalínu navyše hovorí skutočnosť, že kožné príznaky pri anafylaxii nie sú život ohrozujúce a dobre reagujú na liečbu adrenalínom.

Pri liečbe anafylaxie sa neodporúča rutinné používanie kortikosteroidov (slabé odporúčanie, veľmi nízka spoľahlivosť). Medzinárodné odporúčania navrhujú, aby sa kortikosteroidy mohli použiť ako tret'olíniová liečba, hlavne ak má pacient astmu alebo je v šoku (slabé odporúčanie, veľmi nízky dôkaz istoty) (35). Niektoré práce uvádzajú znížené riziko ťažkej bifázickej alergickej reakcie, nakoľko hlavný účinok kortikoidov je zníženie neskoršej (výraznejšie ako včasnej) zápalovej odpovede (35).

Pri emergentnej liečbe v teréne je možné použiť aj beta₂-mimetiká. Beta₂-agonisty (ako salbutamol) môžu byť užitočné ako doplnková liečba symptómov dolných dýchacích ciest spôsobených anafylaxiou po počiatočnej liečbe i.m. adrenalínom (slabé odporúčanie, veľmi nízka spoľahlivosť) (35). Pri pretrvávajúcich respiračných symptómoch pri anafylaxii by sa nemali beta₂-agonisty (či už inhalačné alebo parenterálne) používať ako alternatíva k ďalšej parenterálnej liečbe adrenalínom (silné odporúčanie, veľmi nízka spoľahlivosť) (35). Medzinárodné odporúčania sa zhodujú, že bronchodilatancia môžu byť užitočné pri pretrvávajúcom písčaní na hrudníku. Je však potrebné upozorniť, že nezabránia obštrukcii


horných dýchacích ciest, hypotenzii alebo šoku a preto by sa mali používať len ako doplnková liečba, v prvom rade u astmatikov (38). U pacientov s miernymi a stredne závažnými respiračnými ťažkosťami by mali byť podané v inhalačnej forme – pomocou inhalátorov typu pMDI cez veľkoobjemový nadstavec, u pacientov so závažnými respiračnými ťažkosťami cez nebulizér. I.v. podanie beta₂-mimetík sa neodporúča, hlavne nie pred podaním adrenalínu (35).

1.3 Emergentná nemocničná starostlivosť

Po poskytnutí emergentnej liečby v teréne má byť pacient aj so zabezpečeným venóznym prístupom prevezený do nemocničného zariadenia, kde by mal byť monitorovaný a kde sa pokračuje v liečbe medikamentami uvedenými vyššie a to v dávkovaní a frekvencii závislej od aktuálneho zdravotného stavu pacienta. Dĺžka monitorovania v nemocnici závisí od stratifikácie rizika pacienta s anafylaxiou (slabé odporúčanie, veľmi nízka spoľahlivosť) (35).

Presný čas sledovania pacientov po anafylaxii nie je nikde jednoznačne určený. Predchádzajúce odporúčanie RCUK (*Resuscitation Council UK Anaphylaxis Guideline*) (35) uvádza, že pacient by mal byť sledovaný najmenej 6 hodín. Podľa údajov z UK Fatal Anaphylaxis Register by to malo byť 5 hodín na základe zistenia, že v prípadoch hlásených do roku 2000 nedošlo k úmrtiu viac ako 6 hodín po kontakte so spúšťačom (39) (**tabuľka č. 9**).

Tabuľka č. 9

 Odporúčaná dĺžka sledovania pacienta po anafylaxii (35)		
Krátkodobá observácia (2 hodiny po odznení príznakov anafylaxie)	Minimálne 6-hodinové odsledovanie od ústupu príznakov anafylaxie	Observácia minimálne 12 hodín od ústupu príznakov anafylaxie
<ul style="list-style-type: none"> • Pri dobrej odpovedi (5-10 min. po podaní adrenalínu podaného do 30 min. od nástupu príznakov) a • Kompletný ústup príznakov a • Pacient mal už v minulosti autoinjektor a bol trénovaný na jeho použitie a • Má adekvátny dohľad v domácich podmienkach 	<ul style="list-style-type: none"> • Ak pacient potreboval podať 2. dávku adrenalínu • Predchádzajúca bifázická reakcia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ťažká reakcia vyžadujúca > 2 dávky adrenalínu • Pacient má ťažkú astmu alebo mal silné respiračné prejavy počas anafylaxie • Možnosť ďalšej expozície alergénom • Pacient privezený neskoro v noci • Pacient žijúci v oblasti, kde je ťažký prístup k emergentnej starostlivosti
<ul style="list-style-type: none"> • Odporúčaná dĺžka observácie u detí je minimálne 4 – 6 hodín, podľa niektorých autorov až 24 hodín 		

Pri potvrdení systémovej formy alergie na bodnutie blanokrídlym hmyzom (osa, včela) je indikovaná kauzálna, život zachraňujúca liečba – alergénová imunoterapia (AIT / VIT) osím alebo včelím jedom (miera dôkazu: A/I u dospelých, B/III u detí). Každý pacient s touto formou alergie musí byť vyšetrený klinickým imunoalergológom. Preto pri prepustení z nemocničného zariadenia by má byť o tom poučený a nasmerovaný na vyšetrenie v imunoalergologickej ambulancii.

2 Alergénová imunoterapia (AIT / VIT)

Alergia na jed blanokrídleho hmyzu je pre postihnutých vážnou hrozbou s rizikom bezprostredného ohrozenia zdravia až života po bodnutí. Aj keď preventívne opatrenia a použitie výbavy prvej pomoci po bodnutí výrazne zlepšujú vyhliadky pacienta, nie sú kauzálnym riešením. **Jedinou dostupnou kauzálnou liečbou alergie na jed blanokrídleho hmyzu je alergénová imunoterapia** (AIT, v danom prípade tzv. venómová imunoterapia-VIT, *venom immunotherapy*, evidencia Ia) (1). Systematické prehľady potvrdzujú efektívnosť pri redukcii systémových reakcií po bodnutí. Kompletná ochrana pred systémovou alergickou reakciou (vrátane anafylaxie) sa udáva pri včelom jede 77-84%, v prípade jedu osovitých 91-96% (40). U detí je udávaná dlhodobá vyššia účinnosť VIT ako aj menšie riziko zlyhania tejto liečby (41, 20).

VIT patrí medzi základné preventívne opatrenia z hľadiska minimalizácie závažného až fatálneho priebehu po bodnutí blanokrídlym hmyzom, ale je často pokladaná za rizikóvu liečebnú metódu. Tak ako pri AIT z inej indikácie (inhalačná alergia), nie je možné úplne vylúčiť prípadné nežiaduce účinky či príhody, správnou indikáciou a správnou aplikáciou ich možno minimalizovať. Vzhľadom k svojim špecifikám je VIT vo väčšie krajín (aj na Slovensku) podávaná špecialistami. Podľa publikovaných prác a analýz je riziko podávania VIT na rovnakej úrovni ako pri AIT inými alergénmi. Rozsiahla metaanalýza z roku 2017 vyhodnotila VIT ako bezpečnú liečebnú metódu bez fatalít v analyzovaných štúdiách (42). V práci z r. 2014 sa systémove reakcie (vrátane subjektívne pociťovaných) počas vzostupnej fázy VIT vyskytli u 11,7% liečených, avšak pri použití objektívnych diagnostických kritérií pre systémovú alergickú reakciu a anafylaxiu toto číslo pokleslo na 3% (40).

Dostupné dáta poukazujú na nedostatočné indikovanie a realizáciu VIT na Slovensku.

Je žiaduce, aby sa táto situácia zlepšila tak, aby sa jedincom ohrozeným vážnou či fatálnou reakciou po bodnutí hmyzom poskytla liečba, ktorá toto riziko podstatne znižuje.

I keď je vstupná brána alergénu pri alergii na jed bodavého hmyzu a pri inhalačnej alergii odlišná, základný mechanizmus je pri oboch rovnaký - precitlivosť I. typu spôsobená šIgE. Preto sa predpokladá aj rovnaký mechanizmus účinku AIT pri oboch menovaných typoch alergie, i keď detaily môžu byť odlišné. Nateraz však celkom presný mechanizmus účinku AIT / VIT nie je známy. Predpokladá sa navodenie imunologickej tolerancie konkrétneho alergénu. Mechanizmus účinku je komplexný, zahŕňa mechanizmy neadaptívnej aj adaptívnej imunity, uplatňuje sa najmä indukcia špecifických regulačných lymfocytov a tvorba blokujúcich špecifických protilátok, následne aj pokles tvorby šIgE (40). Vysoká dávka jedu stimuluje dendritové bunky a následne

vedie k indukcií T a B regulačných lymfocytov, ako aj ďalších B lymfocytových populácií, ktoré produkujú špecifické „blokujúce“ protilátky IgG₁, IgG₄ a IgA a naopak, populácia lymfocytov tvoriacich šIgE je suprimovaná. Pri indukcií tolerancie zohráva úlohu aj zmenená produkcia cytokínov, čo vedie k prešmyku T lymfocytových subpopulácií z Th2 na Th1.

Signifikantný vzostup šIgG protilátok (IgG₁, IgG₄) sa považuje za marker účinnosti VIT. Po ukončení VIT koncentrácia šIgG postupne klesá, napriek tomu však ochrana pred systémovou reakciou pretrváva roky. Aj táto skutočnosť svedčí pre komplexný mechanizmus účinku VIT - zahŕňa mechanizmy neadaptívnej aj adaptívnej, humorálnej aj celulárnej imunity. Z uvedeného tiež vyplýva, že rutinné monitorovanie šIgG (ev. IgG₄) / šIgE protilátok za účelom posúdenia protektívnej imunity sa neodporúča (40) (miera dôkazu: C/IV).

2.1 Indikácie VIT

Indikáciou pre VIT je závažná systémová reakcia po bodnutí hmyzom a potvrdená senzibilizácia na hmyzí jed (1, 43). Indikáciou sú teda celkové prejavy väčšie ako je generalizovaná kožná reakcia (stupeň II. až IV. klasifikácií) (miera dôkazu: A/I u dospelých, B/III u detí). VIT pri I. stupni sa odporúča len za osobitných okolností (zvýšená expozícia riziku bodnutia, anxiózna až panická reakcia zhoršujúca kvalitu života) (miera dôkazu: A/I). Liečba je indikovaná od veku piatich rokov. Je možná aj v nižšom veku pri posúdení špecifickej situácie a vyhodnotení pomeru benefitu a rizika pre dané dieťa. Vo všeobecnosti sú anafylaktické reakcie po bodnutí hmyzom u detí mladších ako päť rokov veľmi zriedkavé, no ak sa vyskytnú, je potrebné zvážiť VIT aj u detí v tejto vekovej kategórii (44, 45) (miera dôkazu: C/IV). Smerom nahor nie je vekové obmedzenie, VIT je možná aj v seniorskom veku (aj v tomto veku existuje riziko závažnej anafylaxie po bodnutí) (46). Riziko podávania VIT v staršom veku nie je vyššie ako v iných vekových skupinách.

Na potvrdenie senzibilizácie na hmyzí jed sa používajú viaceré testy: **kožný prick test, vyšetrenie šIgE voči alergénom extraktov hmyzieho jedu, resp. voči komponentom (alergizujúcim molekulám) hmyzieho jedu a test aktivácie bazofilov** (bližšie v časti laboratórna diagnostika alergie na blanokrídly hmyz). V smerniciach sa opisuje aj expozičný test bodnutím hmyzom za kontrolovaných podmienok v nemocničnom zariadení (miera dôkazu: C/IV), toto však rutinne neodporúčame.


VIT sa neodporúča, ak nie sú splnené obe podmienky (systémová reakcia po bodnutí a potvrdená senzibilizácia špecifikovaným alergénom dostupným pre VIT). Samotná systémová reakcia bez potvrdenej senzibilizácie môže mať aj iný patofyziologický mechanizmus ako alergia sprostredkovaná šIgE a bez potvrdenej senzibilizácie nie je indikáciou VIT. Náhodne zachytená senzibilizácia bez anamnézy systémovej reakcie po bodnutí hmyzom tiež nie je indikáciou VIT (miera dôkazu: C/IV). Indikáciou pre VIT nie je veľká lokálna reakcia ani atypické reakcie po bodnutí (ako vaskulitída, nefropatia, horúčka, trombocytopenia a iné spôsobené odlišným mechanizmom ako alergická reakcia I. typu) (miera dôkazu: D/V).

Pri **veľkej lokálnej reakcii** sa VIT vo všeobecnosti neodporúča. Riziko systémovej reakcie po bodnutí po opakovanej veľkej lokálnej reakcii je nízke (47, 48). VIT prichádza do úvahy len pri opakovanej rozsiahlej, prípadne progredujúcej a silne obťažujúcej lokálnej reakcii, ktorú dokáže zmierniť z hľadiska rozsahu aj trvania (49) (miera dôkazu: B/II). Osobitným kritériom pre rozhodnutie pre VIT môže byť aj výrazne zmenená kvalita života pacienta (miera dôkazu: A/I). U niektorých pacientov sa po bodnutí hmyzom, aj keď nešlo o ťažkú systémovú reakciu, vyvinie silná anxiózna až panická reakcia pri akomkoľvek kontakte s hmyzom. Podľa dostupných údajov viac ako 90% týchto pacientov hodnotí efekt VIT mimoriadne pozitívne pri odbúrání svojej fóbie.

2.2 Kontraindikácie VIT

Názory na kontraindikácie VIT v posledných rokoch prešli vývojom a došlo ku korekcii predošlých odporúčaní. Ako absolútne kontraindikácie sa v minulosti uvádzali nekontrolovaná astma, aktívne malígne neoplázie, AIDS a vek nižší ako 2 roky. Neodporúčalo sa iniciovať VIT počas gravidity (miera dôkazu: C/IV). Medzi ďalšími kontraindikáciami sa uvádzali autoimunitné ochorenia, liečba betablokátormi, ACE inhibítormi, inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI), imunosupresívnymi liekmi, niektoré kardiovaskulárne choroby, chronické zápalové choroby, niektoré psychické poruchy (50). Posledná aktualizácia smerníc EAACI pre VIT revidovala viaceré z týchto odporúčaní. **Lieky uvádzané ako kontraindikácia VIT** uvádzané v starších odporúčaní (betablokátory, ACE-inhibítory, inhibítory MAO) sa na základe metaanalýzy dát a váhy dôkazov podľa Smerníc EAACI už nepokladajú za absolútne kontraindikované a v indikovaných prípadoch s reálnym rizikom vážnych anafylaktických reakcií po bodnutí je VIT možná (1) (**tabuľka č. 10**).

Tabuľka č. 10

 VIT za špecifických okolností podľa aktuálnych smerníc EAACI (1)	
Priedušková astma	Nekontrolovaná alebo zle kontrolovaná astma je absolútnou KI pre VIT. Astma pod kontrolou nie je kontraindikáciou AIT / VIT.
Autoimunitné choroby (miera dôkazu: D/V)	Kontraindikáciou VIT je aktívna fáza autoimunitných ochorení. Opatrnosť sa odporúča pri autoimunitných ochoreniach v remisii a pri multiorgánovej autoimunitě (zvážiť prínos a riziko liečby). Orgánovo špecifické autoimunité ochorenia (diabetes mellitus, tyreoiditída, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, reumatoidná artritída) v stabilizovanej fáze nie sú prekážkou VIT. U pacientov na imunosupresívnej liečbe treba zvážiť prínos liečby z hľadiska supresie imunitnej odpovede liečby.
Malígne neoplázie (miera dôkazu: C/IV)	Nie sú k dispozícii kontrolované štúdie z hľadiska efektivity a bezpečnosti VIT pri neopláziách. Neexistujú dáta z hľadiska rizika rastu tumoru a efektivity chemoterapie pri VIT. Akútna maligitnita predstavuje relatívnu KI pre VIT. V stabilnej fáze či remisii

	malígneho ochorenia pri vysoko rizikových pacientoch z hľadiska alergie na jed bladokrídlavcov sa VIT odporúča. Na zváženie je len prínos VIT podľa prognózy malignity.
Betablokáto (miera dôkazu: C/IV)	Pacienti na liečbe betablokátormi nemajú síce vyššie riziko výskytu anafylaxie po bodnutí hmyzom, ale pri jej vzniku je vyššie riziko závažnejšieho priebehu a môže byť znížená efektivita adrenalínu v emergentnej situácii. VIT u pacientov na liečbe betablokátormi podľa súčasných odporúčaní nie je kontraindikovaná, naopak, pre vyššie uvedené sa odporúča.
ACE inhibítory (ACE-i) (miera dôkazu: C/IV)	V minulosti sa udávalo, že pacienti na liečbe ACE-i majú väčšie riziko systémových reakcií po bodnutí hmyzom, v súčasnosti sa to však spochybnilo. VIT u týchto pacientov nie je kontraindikovaná.
Inhibítory MAO (MAO-i) (miera dôkazu: D/V)	VIT pri liečbe MAO-i nie je kontraindikovaná. Pri podaní adrenalínu v prípade emergentnej situácie môže dôjsť k závažnej hypertenzii a tachykardii.
Kardiovaskulárne choroby (miera dôkazu: D/V)	Kardiovaskulárne choroby vo všeobecnosti nie sú kontraindikáciou VIT. Naopak, tieto choroby, obzvlášť v staršom veku, zvyšujú riziko úmrtia po bodnutí pri alergii na jed blanokrídlavcov a preto sa VIT naopak odporúča.
Deti pod 5 rokov (miera dôkazu:C/IV)	Ťažké systémové reakcie po bodnutí sú u detí menej časté a v predškolskom veku sú zriedkavé. Pre vekový limit VIT pod 5 rokov nie sú špecifické dôvody, je len arbitrárne udávaný. V individuálnych prípadoch je VIT vo veku pod 5 rokov možná.
Gravidita (miera dôkazu: C/IV)	Nie sú dáta o riziku VIT v gravidite, údaje ovedľajších účinkov AIT všeobecne sú porovnateľné s populáciou bez AIT. Odporúča sa nezačínať novú VIT počas gravidity. V nastavenej VIT v udržiavacej fáze sa počas gravidity pokračuje.
Mastocytóza (miera dôkazu: C/IV)	Mastocytóza a zvýšená hladina tryptázy predstavuje riziko ťažkých systémových celkových reakcií a vzniku alergických reakcií po bodnutí hmyzom. VIT u týchto pacientov nie je kontraindikovaná, naopak je indikovaná proťahovaná viacročná VIT u pacientov s vysokým rizikom. V niektorých prípadoch táto liečba môže byť až celoživotná.

2.3 Postupy a režimy VIT

Používajú sa zásadne iba **štandardizované prípravky vyrobené z jedu blanokrídľeho hmyzu** a nie celotelové extrakty. VIT sa aplikuje formou subkutánnych injekcií podľa patričnej schémy. Na rozdiel od iných alergénov, u ktorých sú dostupné aj kvapkové a tabletové

sublingválne formy, pre VIT je v súčasnosti dostupná len injekčná forma. Liečba má trvať tri až päť rokov, v niektorých prípadoch aj dlhšie, výnimočne až celoživotne (evidencia D/V). Aplikujú ju špecialisti v odbore klinická imunológia a alergológia. Podávanie VIT (rovnako ako AIT pri iných alergénoch) je ambulantné a až na výnimočné prípady nie je viazané na nemocničné zariadenia. Realizuje sa v súlade s odporúčaniami uvedenými v SPC daného liečiva (51).

2.4 Fázy VIT: iniciálna a udržiavacia liečba

Liečba sa skladá z **úvodnej (iniciálnej) fázy** s postupne stúpajúcou dávkou alergénu až po dosiahnutie cieľovej dávky a **udržiavacej fázy liečby**, ktorá sa podáva celoročne a trvá tri až päť rokov.


2.5 Protokoly (režimy) iniciálnej liečby

Podľa rýchlosti dosiahnutia cieľovej dávky sa používa niekoľko režimov liečby:

- Klasický protokol

Alergén sa podáva v postupne stúpajúcej dávke v intervale 1x týždenne (individuálne možno interval upraviť-v rozsahu 7-14 dní, kratší ani dlhší sa neodporúča), postupne z jednotlivých koncentrácií lieku podľa schémy výrobcu terapeutického alergénu (**tabuľka č. 11**). Dosiahnutie cieľovej dávky trvá pri súčasne používanom alergéne 15 týždňov. V prípade úpravy intervalu podávania alergénu sa môže táto doba predĺžiť. Výhodou klasického protokolu je menej času stráveného pri podaní jednotlivých dávok, nevýhodou je však väčší počet návštev a dlhšia doba po dosiahnutí cieľovej dávky.


Tabuľka č. 11

 Štandardný liečebný režim VIT podľa SPC prípravku Alutard SQ jedy hmyzu (51)			
Týždeň	Liekovka	Koncentrácia SQU/ml	Dávka v ml s.c.
1. týždeň	1	100	0,2
2. týždeň	1	100	0,4
3. týždeň	1	100	0,8
4. týždeň	2	1000	0,2
5. týždeň	2	1000	0,4
6. týždeň	2	1000	0,8
7. týždeň	3	10 000	0,2
8. týždeň	3	10 000	0,4
9. týždeň	3	10 000	0,8
10. týždeň	4	100 000	0,1
11. týždeň	4	100 000	0,2
12. týždeň	4	100 000	0,4
13. týždeň	4	100 000	0,6
14. týždeň	4	100 000	0,8


15. týždeň	4	100 000	1,0
po 2 týždňoch:			
17. týždeň	4	100 000	1,0
po 4 týždňoch:			
21. týždeň	4	100 000	1,0
po 6 týždňoch:			
27. týždeň	4	100 000	1,0
Opakovať každých 6 ± 2 týždňov			

- **Klastrový režim** (angl. *cluster* = zhuk) skracuje inicálnu fázu liečby (52). Cieľová dávka sa dosiahne v menšom počte sedení (podané vždy viaceré dávky) v týždňovom intervale. Pre väčšinu pacientov je tento režim hlavne z časového hľadiska prijateľnejší, čo sa odráža v lepšej adherencii k liečbe. Štúdie a sledovania potvrdzujú, že tento režim nepredstavuje väčšie riziko nežiaducich reakcií pri liečbe ako pri štandardnom režime (53). Naopak skrátenie iniciálnej liečby poskytuje menej príležitostí k chybe pri aplikácii, znižuje sa riziko komplikácií vyplývajúcich z komorbidít či prerušovania liečby pre infekcie alebo iné dôvody a je výhodnejšia aj ekonomicky (menej návštev). Používa sa schéma podľa SPC výrobcu (**tabuľka č. 12**). Na Slovensku máme viacero dobrých skúseností aj s modifikovanou schémou podávania (**tabuľka č. 13**).

Tabuľka č. 12

 Klastrový liečebný režim aplikácie VIT podľa SPC prípravku Alutard SQ jedy hmyzu			
Týždeň	Liekovka	Koncentrácia SQU/ml	Dávka v ml s.c.
1. týždeň	1	100	0,1
1. týždeň	2	1000	0,1
1. týždeň	3	10 000	0,1
2. týždeň	3	10 000	0,2
2. týždeň	3	10 000	0,4
3. týždeň	3	10 000	0,6
3. týždeň	3	100 000	0,1
4. týždeň	4	100 000	0,1
4. týždeň	4	100 000	0,2
5. týždeň	4	100 000	0,3
5. týždeň	4	100 000	0,3
6. týždeň	4	100 000	0,5
6. týždeň	4	100 000	0,5
Injekcie sa v rámci jedného sedenia podávajú v intervale 30 minút			

Tabuľka č. 13

 Modifikovaný klastrový režim (podľa Hrubisko M. a spol.) prezentovaný na kongresoch ČSAKI – SSAKI – MDI*			
Týždeň	Liekovka	Koncentrácia SQ U/ml	Dávka v ml s.c.
1. týždeň	1	100	0,2 – 0,4 – 0,8 ml s.c. Intervaly 45 – 60 minút 60 minút observácia po poslednej dávke
2. týždeň	2	1000	0,2 – 0,4 – 0,8 ml s.c. Intervaly 45 – 60 minút 60 minút observácia po poslednej dávke
3. týždeň	3	10 000	0,2 – 0,4 – 0,8 ml s.c. Intervaly 45 – 60 minút 60 minút observácia po poslednej dávke
4. týždeň	4	100 000	0,2 – 0,4 – 0,8 ml s.c. Intervaly 45 – 60 minút 60 minút observácia po poslednej dávke
6. a 8. týždeň	4	100 000	0,8 ml s.c. 30-60 minút observácia
Opakovať každé 4 ± 2 týždne 1 rok, 2.-5. rok možno individuálne predĺžiť na 6 ± 2 týždne	4	100 000	1,0 ml s.c. 30 minút observácia

*Česká společnost alergologie a klinické imunologie, Slovenská spoločnosť alergológie a klinickej imunológie, Martinské dni imunológie

- **Rush/ultra-rush protokol** je ešte rýchlejší režim podávania stúpajúcej dávky. Používa sa zriedkavo za výnimočnej situácie (mimoriadna naliehavosť zabezpečenia pacienta) formou hospitalizácie. Tieto režimy majú vyššie riziko nežiaducich lokálnych a systémových reakcií, a preto by mali byť realizované len v lôžkovom zariadení s dostupnou intenzívnou starostlivosťou (54) (miera dôkazu: C/IV).

2.6 Úprava dávkovania počas iniciálnej fázy

Aj keď väčšina pacientov dobre toleruje podávanie stúpajúcej dávky alergénu (či už v klasickom alebo klastrovom režime) dobre, u časti pacientov sa objavujú príznaky zhoršenej tolerancie. Môžu to byť väčšie lokálne reakcie, prípadne dlhšie pretrvávajúce lokálne reakcie. V niektorých prípadoch sa môžu objavovať celkové symptómy, ktoré môžu byť rôznorodé (tlak na hrudníku, pocit slabosti, nevoľnosť, urtikária, angioedém a pod.). Je potrebné ich objektivizovať (fyzikálne vyšetrenie, respirácia, pulz, krvný tlak a iné

vyšetrenia podľa charakteru ťažkostí) a dôsledne ich dokumentovať (vrátane časových súvislostí od podania VIT). V žiadnom prípade sa nesmú bagatelizovať, aj keď zväčša ide o vegetatívne prejavy, ktoré väčšinou nie sú dôvodom k zmene či prerušeniu liečby alergénom. Môžu však byť aj prejavom závažnejšieho stupňa precitlivenosti, kde štandardný rozpis podávania alergénu vyžaduje úpravu (spomalenie zvyšovania dávky) a navodenie tolerancie si vyžaduje dlhší čas. Práve títo jedinci môžu byť ohrození ťažkou anafylaxiou až s vitálnym ohrozením pri budúcom bodnutí hmyzom. Týmto pacientom je potrebné venovať mimoriadnu pozornosť a pokračovať v liečbe s upraveným dávkovaním so zvýšenou pozornosťou a dôslednou observáciou pri podávaní alergénu. (miera dôkazu: D/V)

VIT si vyžaduje trpezlivosť zo strany lekára aj pacienta. Pacienta je potrebné dôkladne poučiť o riziku vitálneho ohrozenia pri nepokračovaní vo VIT. Prejavy horšej tolerancie by mali byť len vynímočne, po vyčerpaní všetkých možností, dôvodom k predčasnému ukončeniu VIT. U časti pacientov sa však nepodarí dosiahnuť cieľovú dávku podľa plánu a ich cieľovou dávkou sa stáva maximálna tolerovaná dávka. V tejto sa pokračuje v udržiavacom režime (v prípade dosiahnutej nižšej udržiavacej dávky je optimálne podávanie 1x za 3-4 týždne). Po čase (napríklad po pol roku až roku) je vhodné za dôsledného sledovania pokúsiť sa o zvyšovanie dávky alergénu až na pôvodne plánovanú cieľovú dávku, ak je táto dobre tolerovaná, interval potom možno predĺžiť na zvyčajných 4-6 týždňov.


2.7 Udržiavacia liečba

Po dosiahnutí cieľovej dávky alergénu iniciálnou liečbou pokračuje podávanie alergénu ako udržiavacia liečba. Na dosiahnutie optimálneho účinku VIT udržiavacou dávkou má byť najvyššia tolerovaná dávka, t.j. najvyššia dávka, ktorá nevyvolá závažné nežiaduce účinky a **maximálne 100 000 SQ-U**. (miera dôkazu: B/II) Táto sa podáva najprv v intervale 1x za 2 týždne, následne 1x za 4 týždne a neskôr 1x za 6 týždňov. Liečba trvá 3 až 5 rokov. Interval a dávka alergénu sa za určitých okolností individuálne (zväčša prechodne či situačne) môže upraviť (podľa 51).


2.7.1 Predĺženie časového intervalu medzi dvoma návštevami alebo prerušenie liečby

Počas liečby alergénom môže dôjsť k predĺženiu intervalu od predošlej dávky, prípadne k prerušeniu liečby. Dôvodom môžu byť komobidity (akútna infekcia, iné akútne ochorenie, zhoršenie chronického ochorenia, ale aj osobné dôvody, zaneprázdnenosť pacienta či prosté zabudnutie). V liečbe sa pokračuje podľa odporúčania uvedeného v tabuľkách (**tabuľka č. 14, č. 15**).

Tabuľka č. 14

 Predĺženie časového intervalu medzi dvoma návštevami alebo prerušenie liečby počas úvodnej (iniciálnej) fázy	
Interval medzi návštevami	Dávkovanie
do 2 týždňov	Pokračovanie v úvodnej fáze bez zmeny dávkovania podľa tabuľky 11 alebo 12
2-3 týždne	Zopakovať poslednú podanú dávku
3-4 týždne	Zníženie poslednej podanej dávky o 50%
4 týždne alebo viac	Znovu začať s dávkovaním v úvodnej fáze od začiatku podľa tab. 11 alebo 12

Tabuľka č. 15


 Predĺženie časového intervalu medzi dvoma návštevami počas udržiavacej fázy	
Interval medzi návštevami	Dávkovanie
Do 8 týždňov	Pokračovanie v udržiavacej fáze bez zmeny
8-10 týždňov	Zníženie predchádzajúcej dávky o 75%
10-12 týždňov	Zníženie predchádzajúcej dávky o 50%
12-14 týždňov	Zníženie predchádzajúcej dávky o 25%
14-16 týždňov	Zníženie predchádzajúcej dávky o 10%
16 týždňov a viac	Znovu začať s dávkovaním v úvodnej fáze podľa tab. 11 alebo 12

V prípade zníženia dávky počas udržiavacej fázy sa má pokračovať v dávkovaní podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 1 alebo 2 počas úvodnej fázy až kým sa nedosiahne udržiavacia dávka (podľa 51).

2.7.2 Zníženie dávky pri väčšej lokálnej reakcii

Ak reakcia v mieste podania injekcie pretrváva viac ako 6 hodín po injekcii, v závislosti od veľkosti opuchu, odporúča sa zníženie dávky podľa schémy uvedenej v tabuľke (**tabuľka č. 16**). Dôvodom je však najmä komfort pre pacienta a udržanie jeho adherencie. Vzácné systémové alergické reakcie sa môžu vyskytnúť nezávisle na veľkosti lokálnej reakcie.

Tabuľka č. 16

 Odporúčané dávkovanie v prípade reakcie v mieste podania		
Maximálny priemer opuchu		Odporúčanie na zníženie dávky
Deti	Dospelí	
< 5 cm	< 8 cm	Pokračovať vo vzostupnej titrácii podľa schémy dávkovania počas úvodnej fázy
5-7 cm	8-12 cm	Zopakovať poslednú podanú dávku
7-12 cm	12-20 cm	Znížiť dávku na predposlednú podanú dávku
12-17 cm	> 20 cm	Znížiť na dávku podanú 2- krát pred poslednou dávkou
>17 cm		Znížiť na dávku podanú 3- krát pred poslednou dávkou

2.7.3 Zníženie dávky v prípade prejavovania sa celkových reakcií

Ak sa po injekcii prejavia závažné celkové reakcie, v liečbe sa môže pokračovať len po starostlivom zvážení a súhlase pacienta. Ak sa v liečbe pokračuje, nasledujúcu dávku sa odporúča znížiť na 10% dávky, ktorá vyvolala reakciu.

Zvolené zníženie dávky sa má rozdeliť do dvoch dávok podaných v časovom intervale 30 minút. Pacient má byť pod dohľadom a dávky sa majú podávať podľa odporúčaní v tabuľke č. 11, č. 12 alebo č. 13 až kým sa nedosiahne maximálna tolerovaná udržiavacia dávka (podľa 51).

Upozornenie – zlá tolerancia alergénu: často pacienti, ktorí VIT najviac potrebujú!

2.8 Spôsob podávania alergénu pri VIT

Extrakt jedu hmyzu sa podáva subkutánne. Miesto podania injekcie je buď laterálne v distálnej tretine ramena, alebo dorzálné v strednej tretine predlaktia. Intravenóznemu podaniu sa treba vyvarovať. Pacient musí byť po každej injekcii pozorovaný aspoň 30 minút. V deň podania injekcie sa pacient musí vyhnúť fyzickej záťaži, horúcemu kúpeľu, saune a konzumácii alkoholu.

2.9 Trvanie VIT / kritériá účinnosti liečby

Odporúčaná dĺžka liečby VIT je 3 až 5 rokov (miera dôkazu: C/IV). Efekt liečby po jej ukončení v priebehu rokov individuálne postupne klesá, je potrebné pacienta trvale evidovať a s odstupom času revidovať stav (55). V individuálnych prípadoch môže liečba trvať aj dlhšie (mimoriadne závažná reakcia pri bodnutí, vysoké riziko reexpozície bodnutím). V niektorých prípadoch môže byť liečba až celoživotná (miera dôkazu: C/IV) (napr. elevácia bazálnej koncentrácie tryptázy – tzv. hereditárna alfa-tryptazémia, syndróm aktivácie mastocytov či iné klonálne ochorenia mastocytov, perzistujúca profesionálna expozícia, systémová reakcia na

VIT počas jej aplikácie). V odôvodnených prípadoch možno liečbu obnoviť (musí sa začať iniciálnou dávkou a postupovať ako je uvedené vyššie). Hľadali sa biomarkery, ktoré by pomohli posúdiť efektivitu liečby (diagnostické testy ako v úvode, kožné prick testy, celkové IgE, špecifické IgE na hmyzí jed, špecifické IgG₄, alergénové komponenty a iné). Hodnoty šIgG₄ štandardne počas VIT stúpajú, po jej skončení postupne klesajú. Nateraz sa uzavrelo, že **neexistuje žiadny špecifický biomarker efektivity liečby (56). Najpriekaznejšia je reakcia po bodnutí daným hmyzom – pri náhodnom bodnutí (miera dôkazu: D/V), alebo pri kontrolovanom expozičnom teste (miera dôkazu: C/IV) (57, 58).** Nikdy však nie je možné absolútne vylúčiť riziko systémovej reakcie po ďalšom bodnutí. **Preto aj po ukončení VIT má byť pacient vybavený záchranným balíčkom (injekčný adrenalin v autoinjektore – podľa hmotnosti pacienta zodpovedajúci počet autoinjektorov, perorálne antihistaminikum a perorálny kortikoid).**

3 Ďalšie opatrenia

Edukácia a nácvik použitia autoinjektora s adrenalinom

Vzhľadom k tomu, že alergia na jed blanokrídlovcov predstavuje stav s rizikom bezprostredného ohrozenia života pacienta pri bodnutí týmto hmyzom, je potrebné, aby bol pacient dôkladne poučený o manažmente a liečbe svojho ochorenia. Pacient musí byť podrobne a opakovane edukovaný:

- o podstate alergie na hmyzí jed,
- o hroziacom riziku pri bodnutí,
- o preventívnych opatreniach,
- o tom, ako znížiť pravdepodobnosť bodnutia,
- o opatreniach prvej pomoci pri bodnutí,
- o potrebe a princípe liečby alergénom (VIT), ktorá je základným liečebným postupom a jedinou kauzálnou a súčasne preventívnou liečbou alergie na jed blanokrídlovcov.

Pacient musí byť vybavený balíčkom prvej pomoci s poučením, ako ho používať. Súčasťou edukácie je praktický nácvik použitia adrenalinového autoinjektora a jeho opakované precvičovanie pri kontrolách stavu.

Pacient musí byť vybavený preukazom (kartičkou) alergika so základnými údajmi o pacientovi, kontaktnými adresami a telefonickými číslami (pacient, lekár, urgentná zdravotná pomoc, blízka osoba).

Pacient s alergiou na jed blanokrídlovcov ostáva v dlhodobej starostlivosti a sledovaní špecialistu v odbore alergológia a klinická imunológia nielen počas VIT, ale aj po jej ukončení.

Prognóza

Aj keď VIT, preventívne opatrenia a zásady prvej pomoci podstatne znižujú riziko závažného priebehu alergickej reakcie po bodnutí blanokrídlym hmyzom, určité riziko nie je možné vylúčiť absolútne (1, 55). Pacient preto musí byť trvale vybavený balíčkom prvej pomoci a ostáva naďalej evidovaný a periodicky kontrolovaný alergológom (po ukončenej VIT aspoň 1x ročne).

V súčasnosti je dostupný liečebný alergén (VIT) jedine vo forme subkutánných injekcií voči alergénom včely medonosnej a alergénom osovitých (*Vespula* spp., na mimoriadny dovoz

aj *Polistes* spp.). Vo vývoji sú aj iné formy alergénu s jednoduchšou aplikáciou, ich dostupnosť v klinickej praxi nie je však v horizonte najbližších rokov.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, pracovná zdravotná služba a pod.)

Alergia na jed blanokrídľeho hmyzu nespôsobuje dlhodobú či trvalú pracovnú neschopnosť. Dôvodom invalidizácie by mohli byť dlhodobé následky, resp. poškodenie organizmu následkom závažnej anafylaktickej reakcie po bodnutí blanokrídlým hmyzom. Stupeň postihnutia sa hodnotí podľa zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, a podľa Prílohy č. 4 k zákonu o sociálnom poistení sa určí percentuálna miera poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť, ktorá prináleží konkrétnemu zdravotnému postihnutiu.

V individuálnych prípadoch môže byť nevyhnutný návrh na zmenu profesie zo zdravotných dôvodov.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Vyplýva z kompetencií uvedených v časti 06. Prvú pomoc po bodnutí hmyzom poskytujú zložky rýchlej zdravotnej pomoci (RZP, RLP, LSPP, ambulancie urgentnej pomoci). Predpokladom je ich privolanie či už samotným pacientom, alebo osobami prítomnými na mieste. Prvá pomoc začína už predlekárskou prvou pomocou, ku ktorej je potrebné nabádať a vzdelávať širokú verejnosť. Po prevezení do nemocničného zariadenia, ak to stav vyžaduje (ambulancia emergentnej pomoci), pacient má poskytnutú komplexnú zdravotnícku starostlivosť. Následne má byť odoslaný na odborné vyšetrenie imunoalergológom (špecialista KIA). Už po prvom ošetrení musí byť pacient vybavený balíčkom 1. pomoci. V kompetencii imunoalergológa je kompletné diagnostické doriešenie stavu s následnou liečbou. Základnou kauzálnou liečbou je alergénová imunoterapia, ktorá sa realizuje v ambulanciách alergológie a klinickej imunológie, v prevažnej väčšine ambulantnou formou. Pacient s alergiou na jed blanokrídľovcov ostáva v dlhodobej starostlivosti a sledovaní špecialistu v odbore alergológia a klinická imunológia nielen počas VIT, ale aj po jej ukončení.

Doplňkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Úloha všeobecného lekára je pri podchytení pacienta a jeho nasmerovaní k odborníkovi. Ostatný vstupný aj následný manažment patrí iba do rúk špecialistu.

Tak ako každý pacient, aj pacient diagnostikovaný, liečený a manažovaný pre alergiu na jed blanokrídľeho hmyzu pri prvej návšteve špecialistu podpisuje (prípadne jeho zákonný zástupca) v súlade so zákonom č. 576/ 2004 Z.z., § 6 **informovaný súhlas**. Týmto pacient vyjadří svoj súhlas s aktuálne aj v budúcnosti realizovanými diagnostickými aj liečebnými postupmi. V prípade špeciálnych postupov akým je napr. **alergénová imunoterapia**, pacient (ev. zákonný zástupca) podpisuje nový informovaný súhlas.

Alternatívne odporúčania

Alergénová-venómová imunoterapia nemá alternatívu-je jedinou kauzálnou liečbou s potenciálom záchrany ľudského života.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu sa odporúča po roku a následne každých päť rokov podľa vývoja a úprav štandardov medzinárodných odborných spoločností (predovšetkým EAACI). Revízia má byť vykonaná aj pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby a tak skoro, ako je možné zavedenie tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Literatúra

1. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73(4):744–764.
2. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
3. Hrubiško M. Alergia na blanokřídlý hmyz – stále aktuálny problém. *Via pract.* 2010; 7 (3): 126–129.
4. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002; 2: 341–346.
5. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005; 60: 1339–1349.
6. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 1467–1476.
7. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8: 330–337.
8. Pharmed for the treatment of bee and wasp venom allergy. Technology appraisal guidance. Published: 22 February 2012. www.nice.org.uk/guidance/ta246
9. Mueller UR. Clinical presentation and pathogenesis. In: Mueller UR, editor. *Insect sting allergy.* Stuttgart: Gustav Fischer; 1990. p. 33–65.
10. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–469.
11. Kučera P. Alergie na jed blanokřídlého hmyzu – klinický obraz. *Alergie* 2017;186–190.
12. Mesquita AM, Carneiro-Leão L, Amaral L, Coimbra A. Hymenoptera venom allergy: Re-sting reactions. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021; 53: 94–6.
13. Goldberg A., Confinochen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 182–4.
14. Jakob T et al. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int.* 2017; 26: 93–105.
15. Golden DBK et al. Indications for and preparing and administering Hymenoptera vaccines. In: Lockey RF, Ledford DK, eds. *Allergens and allergen immunotherapy: subcutaneous, sublingual, and oral*, 6th ed. Boca Raton, Taylor & Francis Group, LLC, 2020: 599.
16. Francuzik W et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; in press. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.008
17. Golden DBK et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017; 118: 28–54.
18. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 335–9.
19. Cox LS et al. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification Needed? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 58–62.e5.
20. 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(7): 668–74.
21. Jakob T, Müller S, Rafei-Shamsabadi D, Bantleon F, Spillner E: State of the art and new developments in diagnostics of insect venom allergy using recombinant allergens. *Allergologie.* 2014;37:362–7.
22. Eberlein-Koenig B, Ring J: Diagnosis of IgE-mediated hymenoptera venom anaphylaxis in patients with negative skin tests and negative RAST using cellular in vitro tests. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113: 1223–4.
23. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M: Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1730–7.
24. Korosec P, Silar M, Erzen R, Celesnik N, Bajrovic N, Zidarn M, Kosnik M: Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161:363–8.
25. Jakob T, Ollert M: Rekombinante Insektengiftallergene – Nutzen in der Abgrenzung von Kreuzsensibilisierungen und echten Doppelsensibilisierungen. *Allergo J.* 2011;20:22–3.
26. Müller UR, Helbling A: Update on Hymenoptera venom allergy with focus on diagnostics and therapy. *Allergo J.* 2013;22:265–73.
27. Spillner E, Blank S, Jakob T: Potentials, pitfalls and current state of molecular diagnostics in insect venom allergy. *Allergo J.* 2012;21:249–56.
28. Spillner E, Blank S, Jakob T: Hymenoptera allergens: from venom to “venome”. *Front Immunol.* 2014;5:77.
29. Kleine-Tebbe J, Jakob T: *Molecular Allergy Diagnostics. Innovation for a Better Patient Management.* Springer International Publishing Switzerland 2017: 341 – 362.
30. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U: Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 Aug;10(4):347–53

31. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, Triggiani M, Lyons JJ, Oude Elberink JNG, Arock M, Metcalfe DD, Akin C. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):44-51.
32. Baumgartner A, Wokalek H, Schöpf E. Bienen- und Wespengiftallergie [Bee and wasp venom allergy]. *Fortschr Med*. 1989 Jul 20;107(21):460-3. German. PMID: 2670712.
33. Wessel F. La trousse d'urgence ambulatoire prescrite chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères [Portable emergency kits prescribed for patients allergic to hymenoptera venoms]. *Allerg Immunol (Paris)*. 1996 Oct;28(8):282-7. French. PMID: 9011167.
34. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/epipen-621531.html>
35. Dodd A, Hughes A, Sargant N, Whyte AF, Soar J, Turner PJ. Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation* 2021; 163: 86-96. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.04.010>.
36. Patel N, Chong KW, Yip AYG, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol (April)* (2021), 10.1016/j.jaci.2021.03.042 S0091-6749(21)00566-2, Epub ahead of print.
37. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014 Aug;69(8):1026-45
38. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance. *World Allergy Organ J* 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
39. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000 Aug;30(8):1144-50.
40. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Frontiers in Immunology* 2019; 10 (Article 1959): p.p. 1-11. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01959>, DOI=10.3389/fimmu.2019.01959, ISSN=1664-3224
41. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A et al. The Value of Immunotherapy with Venom in Children with Allergy to Insect Stings. *N Engl J Med* 1990; 323:1601-1603
42. Dhami S, Zaman H, Varga EM, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342-365.
43. Bousquet J, Müller UR, Dreborg S et al. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1987; 42(6):401-13.
44. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82: 370- 381.
45. 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.
46. Sasvary T, Muller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994; 124: 1887- 1894.
47. 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.
48. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1635- 1643.
49. 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.
50. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70: 897- 909.
51. *SPC Alutard SQ, jedy hmyzu, dátum poslednej revízie, jún 20*
52. 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.
53. Quiralte J, Justicia JL, Cardona V et al. Cluster versus Short Conventional Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *Immunotherapy* 2013;5(12):1295-1303.
54. 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.
55. Golden DBK, MD, Kagey-Sobotka A, PhD, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing VIT. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:359-90.
56. Packi, K.; Matysiak, J.; Matuszewska, E.; Bręborowicz, A.; Kycler, Z.; Matysiak, J. New Biomarkers of *Hymenoptera* Venom Allergy in a Group of Inflammation Factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18(8), 4011. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084011>
57. 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.
58. Ruëff 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.
59. Bilo MJ, Pravettoni V, Bignardi D et al. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29(3):180-205.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnost

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. októbra 2021.

Vladimír Lengvarký
minister zdravotníctva