

## Bezpieczeństwo immunoterapii jadami owadów błonkoskrzydłych u pacjentów poddanych premedykacji lekami przeciwhistaminowymi – analiza retrospektywna materiału własnego

### Safety of venom immunotherapy in patients pretreated with antihistamines – a retrospective study

Damian Tworek<sup>1</sup>, Małgorzata Bocheńska-Marciniak<sup>2</sup>, Maciej Kupczyk<sup>2</sup>,  
Izabela Kupryś-Lipińska<sup>1</sup>, Piotr Kuna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Katedry Pulmonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.  
Kierownik: prof. dr hab. med. P. Kuna

<sup>2</sup> Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii, kierownik: prof. dr hab. med. P. Górski

**Summary:** Immunotherapy is the only effective method of treatment of allergy to Hymenoptera venom. Pretreatment with antihistamines diminishes the incidence of adverse reactions (AR) such as large local and mild systemic reactions but it is suggested that it may mask a development of serious allergic reactions.

The aim of the study was a retrospective evaluation of the incidence and nature of AR during venom immunotherapy in patients receiving pretreatment with antihistamines in the Department of Pneumology and Allergy of the Medical University of Lodz.

**Results:** 50 patients started "ultra-rush" immunotherapy in our center, 8 were taken in our care after the initiation phase had been conducted elsewhere. During the dose increase phase 10 systemic adverse reactions were observed. 50% of them were only subjective and the rest mild objective reactions. During the maintenance phase 10 systemic reactions were noted, among them 2 cases of the anaphylactic shock. The incidence of systemic adverse reactions was 1 per 86 injections. Late as well as unusual reactions appeared twice.

**Conclusions:** Venom immunotherapy combined with pretreatment with antihistamines is safe. A vast majority of systemic adverse reactions is of subjective and mild objective nature and appropriate treatment leads to containment of severe reactions.

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 153:158**

**Key words:** venom immunotherapy, pretreatment, antihistamines

#### Wstęp:

Immunoterapia jest jedyną skuteczną metodą leczenia osób uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych, czyli zapobiegania wystąpieniu u tych pacjentów zagrażających życiu alergicznych reakcji uogólnionych po użądleniu (4). Obawa przed uogólnionymi objawami niepożądanymi pojawiającymi się w trakcie leczenia była czynnikiem motywującym do poszukiwania sposobów zmniejszających częstości ich występowania. Pod tym kątem badano użyteczność premedykacji IgG wyizolowanej z surowicy pszczelarzy oraz chemicznej modyfikacji jadu pszczelego (5,9). Rozpoczęto również próby immunoterapii z wykorzystaniem peptydów zawierających epitopy głównego alergenu jadu pszczoły – fosfolipazy A2 (7). Jednak dopiero premedykacja lekami przeciwhistaminowymi okazała się łatwą dostępną i skuteczną metodą, ograniczającą częstość występowania łagodnych uogólnionych, a także, niejednokrotnie bardzo uciążliwych dla pacjentów, dużych miejscowych reakcji niepożądanych

(1,6,10). Ponadto okazało się, że najprawdopodobniej przynosi również niespodziewaną korzyść, jaką jest zwiększenie skuteczności immunoterapii (8). W opublikowanych badaniach jako premedykację stosowano terfenadynę, trefenadynę w połączeniu z ranitydyną oraz feksofenadynę (1,6,10). Nie wykazano różnicy w skuteczności między równoczesnym użyciem H1-antagonisty z H2-antagonistą, a zastosowaniem wyłącznie H1-antagonisty (6). Zalety premedykacji lekami przeciwhistaminowymi docenili eksperci Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, zalecając jej stosownie w wytycznych, dotyczących prewencji i leczenia alergii na jad owadów błonkoskrzydłych (4). Mimo niewątpliwych zalet takiej premedykacji, wciąż żywe pozostaje pytanie dotyczące ewentualnego maskowania przez H1-antagonistów łagodnych reakcji alergicznych, które mogą być znakiem ostrzegawczym i wstępem do rozwoju poważnych, groźnych dla życia reakcji uogólnionych (6). Dlatego celowa nam się wydaje retrospektywna ocena częstości występowania oraz charakteru objawów

niepożądanych w trakcie immunoterapii jadem osy lub pszczoły u osób otrzymujących premedykację lekami przeciwhistaminowymi.

#### Material i metoda:

Badanie zostało przeprowadzone jako retrospektywne. Analizie poddano dokumentację medyczną pacjentów poradni przyklinicznej Kliniki Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, odczulanych jadami owadów błonkoskrzydłych. Kwalifikacji do immunoterapii dokonano na podstawie wywiadu oraz dodatnich wyników badań dodatkowych (punktowe testy skórne i/lub testy śródskórne i/lub sIgE) potwierdzających IgE-zależne podłoże reakcji uogólnionych, występujących po użądleniu. Ciężkość reakcji po użądleniu została oceniona za pomocą skali Mueller'a. Występowanie objawów niepożądanych, w postaci dużej reakcji miejscowej (obrząk w miejscu iniekcji o średnicy >10 cm, utrzymujący się ponad 24 godziny), reakcji uogólnionej (objawy subiektywne: zawroty głowy, ból głowy, uczucie gorąca, uczucie słabości i niepokój, uczucie kołatania serca bez obiektywnego przyspieszenia rytmu serca, nudności, uczucie drętwienia; obiektywne: pozostałe objawy wchodzące w skład klasyfikacji ciężkości reakcji po użądleniu wg Mueller'a), reakcji późnej (reakcja pojawiająca się w kilka godzin po podaniu szczepionki) oraz reakcji nietypowej (choroba posurowicza, zapalenia naczyń, objawy ze strony układu nerwowego, nerek, zaburzenia hematopoezy), zostało odnotowane w karcie immunoterapii pacjenta. Wszyscy pacjenci odczulani byli schematem „ultra-rush” (Tab. I) i otrzymali premedykację w postaci 30 mg loratadyny. W dniu podania dawki podtrzymującej pacjenci otrzymywali loratadynę/cetyryzynę w dawce 20-30 mg.

**Tabela I.** Schemat „ultra-rush” immunoterapii jadami owadów błonkoskrzydłych, stosowany w naszym ośrodku.

**Table I.** „Ultra-rush” immunotherapy conducted in our department.

Czas\Time	Dawka jadu (μg)\ Dose of venom
Dzień\ Day 1	0,1
	1
	10
	20
	30
	50
	(łącznie\ total 111,1)
Dzień\ Day 8	2×50
Dzień\ Day 28	100
Następnie 1 raz w miesiącu\ Subsequently once per month	100

#### Analiza statystyczna:

Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą pakietu statystycznego Statistica 6.0 (Stat-Soft, Inc., Tulusa, OK). Do porównania częstości występowania objawów niepożądanych wykorzystano test  $\chi^2$  z poprawką Yates'a oraz dokładny test Fisher'a. Wartości  $p < 0,05$  uznano za istotne statystycznie.

#### Wyniki:

##### Charakterystyka osób odczulanych:

Analizie poddano przebieg immunoterapii 58 pacjentów (21 mężczyzn, 37 kobiet), w wieku od 16 do 73 lat ( $45 \pm 13,8$ ). Pięćdziesiąt osób rozpoczęło immunoterapię pod naszą opieką, u 8 kontynuowano immunoterapię po indukcji w innych ośrodkach. Średni czas trwania odczulania wynosił w momencie analizy  $22 \pm 18,2$  miesiące (od 1 do 79 miesięcy). Jadem osy lub pszczoły były odczulane odpowiednio 43 i 15 osoby. Przed rozpoczęciem immunoterapii reakcja po użądleniu I stopnia wystąpiła u jednej osoby, u 2 pojawiła się reakcja II stopnia, u 28 reakcja III stopnia, a u 27 reakcja IV stopnia. Punktowe testy skórne wykonano u 36 osób (osa – 27, pszczoła – 9). Testy śródskórne wykonano u 22 osób (osa – 15, pszczoła – 7). sIgE oznaczono u 40 osób (osa – 29, pszczoła – 11). Średnie stężenie sIgE u osób odczulanych jadem osy, u których wykonano oznaczenie, wyniosło  $5,64 \pm 8,96$  kU/l (mediana 1,56 kU/l). U jednej osoby wykryto sIgE w klasie 0, u czterech w klasie I, u czternastu w klasie II, u ośmiu w klasie III oraz u dwóch w klasie IV. Średnie stężenie sIgE u osób odczulanych jadem pszczoły, u których wykonano oznaczenie, wyniosło  $4,9 \pm 6,95$  kU/l (mediana 1,38 kU/l). U jednej osoby stwierdzono stężenie przeciwciał w klasie 0, u trzech w klasie I, u czterech w klasie II, u dwóch w klasie III i u jednej w klasie IV. W trakcie immunoterapii 11 pacjentów zostało użądlnionych, średnio po  $2 \pm 0,8$  latach od rozpoczęcia leczenia (od 1 do 4 lat) przez owada, którego jadem byli odczulani. U 6 osób odnotowano brak lub jedynie reakcję lokalną w miejscu użądlenia, u 4 osób wystąpiła duża reakcja miejscowa, natomiast u 1 osoby pojawiła się reakcja uogólniona o podobnym nasileniu, jak w przypadku użądlenia przed rozpoczęciem immunoterapii. U tej osoby dawkę podtrzymującą zwiększono do 150 μg.

**Objawy niepożądane związane z immunoterapią:**

W trakcie dochodzenia do dawki podtrzymującej jadu, duża reakcja miejscowa wystąpiła u 1 osoby, co stanowi zaledwie 2% grupy odczulanej, natomiast reakcje uogólnione odnotowano u 10 osób (20%) (Tab. II).

Praktycznie wszystkie duże miejscowe i uogólnione reakcje niepożądane, za wyjątkiem jednego przypadku subiektywnego uczucia gorąca, pojawiły się w 1 roku podawania dawki podtrzymującej jadu (Tab. III).

Z powodu małej liczebności grupy osób odczulanych jadem pszczoły, analiza statystyczna nie wykazała istotnej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych, pomiędzy pacjentami odczulanymi różnymi rodzajami jadów, na żadnym etapie immunoterapii, mimo wyraźnego trendu. Dalsza analiza statystyczna, dotycząca częstości działań niepożądanych, została przeprowadzona na całej grupie pacjentów odczulanych.

W trakcie okresu immunoterapii poddanego analizie, mieliśmy do czynienia łącznie z 20 reakcjami uogólnionymi, które wystąpiły u 19 osób (10 w trakcie indukcji odczulania metodą „ultra-rush”

i 10 podczas podawania dawki podtrzymującej). Ich częstość występowania nie różniła się statystycznie między kobietami a mężczyznami. Połowę odnotowanych reakcji uogólnionych stanowiły wyłącznie łagodne reakcje subiektywne, spośród których najczęstsze było uczucie gorąca. Dwukrotnie rozpoznano najniebezpieczniejszą postać reakcji uogólnionych – wstrząs anafilaktyczny. W obydwu przypadkach wystąpił on w 1 roku immunoterapii u kobiet odczulanych jadem pszczoły już na dawce podtrzymującej (Tab. IV). Częstość występowania reakcji uogólnionych w trakcie etapu „ultra-rush” nie różniła się statystycznie od częstości w 1 roku podawania dawki podtrzymującej ( $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,888$ ), podczas gdy porównanie z częstością w 2 roku ujawniło, że reakcje niepożądane pojawiają się statystycznie częściej w trakcie indukcji odczulania ( $p=0,02$ ). Reakcje uogólnione występowały statystycznie częściej w 1 niż w 2 roku immunoterapii ( $p=0,043$ ). Analizy statystycznej dotyczącej kolejnych lat zaniechano, ponieważ po 2 roku odczulania liczebność grupy istotnie malała, w tym też czasie nie odnotowano żadnych reakcji uogólnionych po szczepieniu. Łącznie dokonano 1720 iniekcji (485 w trakcie indukcji metodą „ultra-rush” i 1235

**Tabela II.** Częstość występowania reakcji niepożądanych w trakcie etapu „ultra-rush”.

**Table II.** The incidence of adverse reactions during induction phase.

	Osa/Wasp (n=37)		Pszczoła/Honey bee (n=13)		Ogółem/Total (n=50)	
	Duża miejscowa/ Large local	Uogólniona/ Systemic	Duża miejscowa/ Large local	Uogólniona/ Systemic	Duża miejscowa/ Large local	Uogólniona/ Systemic
Dzień\ Day 1	1 (2,7%)	3 (8,1%)	0	2 (15,4%)	1 (2%)	5 (10%)
Dzień\ Day 8	0	3 (8,1%)	0	2 (15,4%)	0	5 (10%)
Dzień\ Day 28	0	0	0	0	0	0
Ogółem\ Total	1 (2,7%)	6 (16,2%)	0	4 (30,8%)	1 (2%)	10 (20%)

**Tabela III.** Częstość występowania reakcji niepożądanych w trakcie kolejnych lat immunoterapii.

**Table III.** The incidence of adverse reactions during maintenance phase.

Rok-liczba odczulanych/ Year-number of treated	Osa/ Wasp		Pszczoła/ Honey bee		Ogółem/Total	
	Duża miejscowa/ Large local	Uogólniona/ Systemic	Duża miejscowa/ Large local	Uogólniona/ Systemic	Duża miejscowa/ Large local	Uogólniona/ Systemic
1 =53 (40/13)	2 (5%)	5 (12,5%)	4 (30,8%)	4 (30,8%)	6 (11%)	9 (17%)
2 =38 (28/10)	0	0	0	1 (10%)	0	1 (2,6%)
3 =22 (17/5)	0	0	0	0	0	0
4 =7 (5/2)	0	0	0	0	0	0
5=5 (3/2)	0	0	0	0	0	0
6 =3 (2/1)	0	0	0	0	0	0
7 =2 (1/1)	0	0	0	0	0	0

**Legenda:**

W nawiasach liczba osób odczulanych jadem osy/liczba osób odczulanych jadem pszczoły.

In brackets patients treated with wasp venom/patients treated with honey bee venom.

Tabela IV. Reakcje uogólnione w trakcie immunoterapii (K-kobieta, M-mężczyzna, O-osa, P-pszczoła).  
Table IV. Systemic adverse reactions during immunotherapy (K-female, M-male, O-wasp, P-honey bee).

Lp./ No.	Płeć/ Sex	Wiek/ Age	Jad/ Venom	Reakcja uogólniona/ Systemic reaction
Dzień/ Day 1				
1.	K	53	O	Uczucie drętwienia twarzy/ Numb sensation of the face
2.	K	47	O	Uczucie gorąca/ Heat sensation
3.	M	57	O	Uczucie gorąca/ Heat sensation
4.	M	52	P	Uczucie gorąca, świąd oraz rumień twarzy i górnej połowy klatki piersiowej/ Heat sensation, pruritus and erythema of the face and upper part of the chest
5.	M	39	P	Uczucie drapania w gardle, tachykardia/ Itching sensation of the throat, tachycardia
Dzień/ Day 8				
6.	K	73	O	Uogólniony świąd/ Generalized pruritus
7.	K	63	O	Uczucie gorąca/ Heat sensation
8.	K	57	O	Uczucie gorąca/ Heat sensation
9.	M	52	P	Uczucie gorąca, uczucie pieczenia podniebienia, świąd oraz rumień ramion/ Heat sensation, burning sensation of the palate, pruritus and erythema of the arms
10.	M	24	P	Wysypka plamista uogólniona/ Generalized macular rash
1 rok/ year				
11.	K	47	O	Uogólniony świąd, uczucie słabości/ Generalized pruritus, weakness
12.	K	45	O	Uogólniona pokrzywka/ Generalized urticaria
13.	M	51	O	Spadek ciśnienia tętniczego krwi/ Hypotension
14.	M	27	O	Uczucie słabości/ Weakness
15.	K	57	P	Wstrząs anafilaktyczny/ Anaphilactic shock
16.	K	44	P	Wstrząs anafilaktyczny/ Anaphilactic shock
17.	K	43	P	Uczucie gorąca, uczucie kołatania serca/ Heat sensation, palpitations
18.	K	36	P	Ból głowy, senność/ Headache, sleepiness
19.	K	31	P	Uczucie słabości/ Weakness
2 rok/ year				
20.	K	40	P	Uczucie gorąca/ Heat sensation

w trakcie podawania dawki podtrzymującej), co daje częstość występowania reakcji uogólnionych równą 1/86 iniekcje (1/48,5 iniekcji w przypadku etapu indukcji oraz 1/123,5 podczas podawania dawki podtrzymującej). Żaden z przypadków reakcji uogólnionych nie doprowadził do zaniechania odczulania, które po modyfikacji kolejnych dawek jadu było kontynuowane. Pacjentów, u których rozwinął się wstrząs anafilaktyczny leczono adrenaliną, tlenem i glikokortykosteroidami oraz hospitalizowano przez kolejne 24 godziny celem obserwacji. W przypadku pozostałych uogólnionych objawów niepożądanych wymagających terapii, wdrażano leczenie objawowe.

Duży odczyn miejscowy występował rzadko, zaledwie u 1 osoby w 1 dniu etapu „ultra-rush” oraz u 6 pacjentów w 1 roku podawania dawki podtrzymującej.

Dwukrotnie obserwowano reakcje nietypowe. U jednego z pacjentów odczulanych jadem osy, w pierwszym roku immunoterapii pojawiły się objawy polineuropatii. Z kolei w 3 roku immunoterapii, u pacjentki odczulanej jadem pszczoły, 25 minut po podaniu szczepionki, doszło do obwodowego porażenia nerwu twarzowego.

Również dwukrotnie rozwinęła się reakcja późna pod postacią bólu brzucha, nudności i duszności pojawiających się w kilka godzin od podania dawki szczepionki. Objawy te wystąpiły u osób z alergią na jad osy z tym, że u jednego chorego pojawiły się w okresie indukcji (w 8 dobie na dawce 100µg), natomiast u drugiego, w pierwszym roku podawania dawki podtrzymującej. Objawy te ustąpiły samoistnie.

## **Omówienie:**

Częstość reakcji uogólnionych w trakcie etapu „ultra-rush” w analizowanej grupie pacjentów była większa niż w innych badaniach dotyczących tej metody indukcji (2,3), co może wynikać z różnic w schemacie podawania szczepionki, ale przede wszystkim ze względu na zastosowanie odmiennej klasyfikacji reakcji uogólnionych po szczepieniu. Należy również zaznaczyć, że w tych badaniach (2,3) nie stosowano premedykacji lekami przeciwhistaminowymi. Niektórzy autorzy są zdania, że do oceny ciężkości uogólnionych reakcji po szczepieniu najważniejsze jest wykorzystanie skali Mueller’a (12). W omawianej pracy użyty został ich prostszy podział na reakcje subiektywne i obiektywne. Przyczyną takiego wyboru była podnoszona już wcześniej wątpliwość (6), że stosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi może maskować pojawienie się obiektywnych objawów reakcji anafilaktycznej, a tym samym opóźnić wdrożenie leczenia przeciwwstrząsowego. Użyty przez nas podział zawyża częstość reakcji uogólnionych, w porównaniu z badaniami Birnbaum i wsp., gdzie oceniano tylko wystąpienie objawów obiektywnych, a ich częstość wyniosła w trakcie indukcji metodą „ultra-rush” odpowiednio 6,9% i 11,1% (2,3). Wyeliminowanie z naszej analizy objawów subiektywnych prowadziło do obniżenia odnotowanej częstości reakcji uogólnionych z 20% do 10% w trakcie indukcji odczulania metodą „ultra-rush” z 17% do 9,4% w 1 roku i z 2,6% do 0% w 2 roku immunoterapii. Podobnie jak w badaniach Birnbaum i wsp. (2,3), w analizowanej grupie pacjentów nie obserwowano wstrząsu anafilaktycznego podczas etapu indukcji metodą „ultra-rush”. Pojawiły się one dopiero w trakcie podawania dawki podtrzymującej. Nie zaobserwowano aby zastosowanie premedykacji opóźniało rozpoznanie rozwijającego się wstrząsu. Szczególnie sugestywny jest przykład jednej z pacjentek, która natychmiast po iniekcji zaczęła skarżyć się na bardzo intensywny świąd powierzchni dłoniowej rąk, po czym pojawiły się bóle brzucha i biegunka, a w końcu w ciągu kilku minut rozwinął się pełnoobjawowy wstrząs. Obserwacja ta jest wartościowa, gdyż w opublikowanych badaniach poruszających problem premedykacji lekami przeciwhistaminowymi nie odnotowano przypadków wstrząsu, przez co nie można było bezpośrednio wykazać wpływu premedykacji na dynamikę rozwoju tej najcięższej z postaci reakcji uogólnionych (6,10). Wyniki powyższej analizy

pokazują, że stosowany przez nas schemat immunoterapii w połączeniu z premedykacją lekami przeciwhistaminowymi jest bezpieczny zarówno w trakcie etapu indukcji jak i podczas podawania dawki podtrzymującej jadu, gdy przeprowadzany jest w specjalistycznym ośrodku pod opieką odpowiednio przeszkolonego personelu, umiającego szybko rozpoznać rozwijającą się reakcję anafilaktyczną i wdrożyć właściwe leczenie.

Osobnego komentarza wymagają przypadki reakcji nietypowych. W literaturze można odnaleźć nieliczne doniesienia na temat tego typu reakcji, pojawiających się po użądleniu (11), natomiast, wedle naszej wiedzy, brak jest doniesień o ich wystąpieniu w trakcie immunoterapii jadami. To powoduje, że każdy taki przypadek wymaga dokładnej analizy w celu podjęcia właściwej decyzji dotyczącej kontynuacji lub zaniechania immunoterapii. U 56 letniego pacjenta, u którego w 1 roku odczulania jadem osy pojawiły się objawy polineuropatii, przeprowadzono diagnostykę w kierunku choroby układowej i zapalenia naczyń, nie uzyskując podstaw do ich rozpoznania. Ze względu na wielokrotne ciężkie wstrząsy anafilaktyczne po użądleniu przez osy przed rozpoczęciem leczenia, zdecydowano o kontynuacji immunoterapii i dalszej uważnej obserwacji, bowiem zaledwie dziesięciomiesięczny okres odczulania nie gwarantowałby wieloletniej ochrony przed wystąpieniem zagrażającej życiu reakcji przy kolejnym użądleniu. Pacjent ten jednak sam zrezygnował z dalszej terapii. Druga reakcja nietypowa dotyczyła pacjentki odczulanej jadem pszczoły, u której w 3 roku immunoterapii doszło do opadnięcia kącika ust po stronie prawej, a po konsultacji neurologicznej rozpoznano obwodowe porażenie nerwu twarzonego. Również w tym przypadku nie wykazano autoimmunologicznego podłoża choroby i podjęto decyzję o kontynuacji immunoterapii.

Podsumowując, z naszych obserwacji wynika, że immunoterapia jadami owadów błonkoskrzydłych, w połączeniu z premedykacją lekami przeciwhistaminowymi, mimo iż jest obarczona ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, zasadniczo jest dobrze tolerowaną i skuteczną metodą terapii. Pośród uogólnionych reakcji niepożądanych dominują reakcje subiektywne oraz łagodne reakcje obiektywne, a szybkie wdrożenie prawidłowego leczenia w specjalistycznym ośrodku prowadzi do skutecznego opanowania reakcji ciężkich.

**Piśmiennictwo:**

1. 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.
2. Birnbaum J., Charpin D., Vervloet D.: Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin. Exp. Allergy*. 1993, 23, 226-230.
3. Birnbaum J. i wsp.: Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin. Exp. Allergy*. 2003, 33, 58-64.
4. Bonifazi F. i wsp.: EAACI position paper on prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy. EAACI WEBSITE (2005)
5. Bousquet J. i wsp.: Combination of passive and active immunization in honeybee venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 79, 947-954.
6. Brockow K. i wsp.: 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.
7. Muller U. i wsp.: Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, 101, 747-754.
8. Muller U., Hari Y., Berchtold E.: Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 107, 81-86.
9. Muller U. i wsp.: A double-blind study comparing monomethoxy polyethylene glycol-modified honeybee venom and unmodified honeybee venom for immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 80, 252-261.
10. 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.
11. Reisman RE.: Unusual reactions to insect stings. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 5, 355-358.
12. Wenzel J. i wsp.: Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy*. 2003, 58, 1176-1179.

Wpłynęła: 20.03.2006  
Adres: Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii UM w Łodzi  
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź  
e-mail: dtworek@poczta.onet.pl