



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΑ
ΣΥΝΔΡΟΜΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

<<Η ανοσοθεραπεία σε δηλητήριο υμενοπτέρων σε ασθενείς
άνω των 60 ετών>>

Αγγελέτου Αλεξάνδρα

ΑΘΗΝΑ, Οκτώβριος 2024

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Αγγελέτου Αλεξάνδρας

Εξεταστική Επιτροπή

1., Επιβλέπων
2.
3.

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ...
....., συνεδρίασε σήμερα / / Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία τ... Κ... Με
τίτλο:.....

....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια, και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη. Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψη το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους

Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

....., Επιβλέπων
(Υπογραφή)

.....
(Υπογραφή)

.....
(Υπογραφή)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω το Νοσοκομείο «Λαϊκό» και συγκεκριμένα το Αλλεργιολογικό Τμήμα για τη συλλογή των δεδομένων.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στην Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας της Ά Προπαιδευτικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΕΚΠΑ κ. Κραββαρίτη Ευρυδίκη για την πολύτιμη καθοδήγηση της για την εκπόνηση της εργασίας αυτής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τον αξιότιμο Καθηγητή Παθολογίας της Ά Προπαιδευτικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΕΚΠΑ, κ. Σφηκάκη Πέτρο και τον Διευθυντή ΕΣΥ, Ιατρό Αλλεργιολόγο κ. Μήκο Νικόλαο για την πολύτιμη βοήθεια τους στην ολοκλήρωση αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου Γιώργο και τον γιο μου Νεκτάριο-Δημήτριο για την αμέριστη συμπαράστασή τους στη διεκπεραίωση της εργασίας αυτής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι αλλεργικές αντιδράσεις στο δηλητήριο των υμενοπτέρων μπορεί να είναι σοβαρές, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους λόγω μειωμένων φυσιολογικών αποκρίσεων και του επιπολασμού των συννοσηροτήτων.

Σκοπός: Αυτή η μελέτη εστιάζει στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ειδικής για το δηλητήριο ανοσοθεραπείας σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, με στόχο τη μείωση της σοβαρότητας των αλλεργικών περιστατικών και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους μέσω της συνεχούς ιατρικής παρέμβασης. Αυτή η ηλικιακή ομάδα παρουσιάζει μοναδικές προκλήσεις λόγω του υψηλού επιπολασμού των συννοσηροτήτων και της πολυφαρμακίας.

Υλικό και μέθοδος: Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 51 ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία σύμφωνα με τυποποιημένα πρωτόκολλα. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε από την ικανότητα ανοχής των τσιμπημάτων υμενοπτέρων κατά την παρακολούθηση, ενώ η ασφάλεια αξιολογήθηκε μέσω της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στο ανοσοθεραπευτικό σχήμα.

Αποτελέσματα: Από τους 51 συμμετέχοντες, κανένας δεν παρουσίασε αποτυχία ανοσοθεραπείας και μόνο δύο ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της κλιμάκωσης της δόσης, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά και οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία. Η μακροχρόνια παρακολούθηση έδειξε ότι το 90,2% των ασθενών συνέχισαν τη θεραπεία πέρα από δέκα χρόνια, επιδεικνύοντας σημαντικά κλινικά οφέλη και ανεκτικότητα. Αυτοί οι ασθενείς επέδειξαν ισχυρή ανοχή στα επόμενα φυσικά τσιμπήματα, επιβεβαιώνοντας την

προστατευτική αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης ανοσοθεραπείας.

Επιπλέον, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα τρυπτάσης ορού, ένας βιοδείκτης για την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, δείχνοντας ότι ακόμη και ασθενείς με αυξημένη τρυπτάση ανταποκρίθηκαν θετικά στη θεραπεία.

Συμπεράσματα: Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ειδική για το δηλητήριο ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική και ασφαλής στους ηλικιωμένους, μειώνοντας τη σοβαρότητα των αντιδράσεων σε τσιμπήματα υμενόπτερων και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής. Υπογραμμίζει επίσης τη σημασία της συνεχούς ανοσοθεραπείας για την παροχή μακροπρόθεσμης προστασίας έναντι πιθανής αναφυλαξίας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα που συχνά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω υφιστάμενων συννοσηροτήτων. Τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της ευρύτερης υιοθέτησης της ανοσοθεραπείας, προσαρμοσμένης στην κάλυψη των πολύπλοκων αναγκών του γηράσκοντος πληθυσμού.

Λέξεις-Κλειδιά: ανοσοθεραπεία, δηλητήριο υμενόπτερων, ηλικιωμένοι ασθενείς, αναφυλαξία, τρυπτάση ορού

SUMMARY

Introduction: Allergic reactions to hymenopteran venom can be severe, especially in the elderly, due to compromised physiological responses and the prevalence of comorbidities.

Aim: This study focuses on the efficacy and safety of venom-specific immunotherapy in individuals aged 60 and older, aiming to reduce the severity of allergic incidents and improve their quality of life through sustained medical intervention. This age group presents unique challenges due to the high prevalence of comorbid conditions and polypharmacy.

Materials and Methods: The current study enrolled 51 patients who received immunotherapy following standardized protocols. Efficacy was evaluated by the ability to tolerate hymenopteran stings during follow-up, while safety was assessed through the incidence of adverse reactions to the immunotherapy regimen.

Results: Of the 51 participants, none experienced immunotherapy failure, and only two reported adverse reactions during dose escalation, both of which were managed effectively and continued with the therapy. Long-term follow-up showed that 90.2% of the patients continued the treatment beyond ten years, demonstrating significant clinical benefits and tolerability. These patients exhibited a robust tolerance to subsequent natural stings, confirming the protective efficacy of prolonged immunotherapy. We also evaluated serum tryptase levels, a biomarker for mast cell activation, and found that even patients with elevated tryptase responded favorably to treatment.

Conclusions: The study concludes that venom-specific immunotherapy is effective and safe for the elderly, reducing the severity of reactions to hymenoptera stings

and enhancing quality of life. It also underscores the importance of continuous immunotherapy in providing long-term protection against potential anaphylaxis, particularly in elderly individuals who are often at greater risk due to existing comorbidities. The findings advocate for the broader adoption of immunotherapy, tailored to meet the complex needs of the aging population.

Keywords: immunotherapy; hymenopteran venom; elderly; anaphylaxis; serum tryptase

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ.....	σελ 2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	σελ 3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ 4
SUMMARY.....	σελ 6
ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	σελ 11
ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	σελ 11
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	σελ 13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ.....	σελ 15
Εισαγωγή στις αλλεργικές παθήσεις.....	σελ 15
<i>Αιτιολογία.....</i>	<i>σελ 15</i>
<i>Είδη αλλεργίας.....</i>	<i>σελ 18</i>
<i>Επιδημιολογία.....</i>	<i>σελ 22</i>
<i>Παθοφυσιολογία.....</i>	<i>σελ 23</i>
<i>Βαρύτητα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων</i>	<i>σελ 26</i>
<i>Οι τυπικές ανοσοαποκρίσεις Gell and Coombs.....</i>	<i>σελ 28</i>
Αλλεργία στα υμενόπτερα.....	σελ 30
<i>Υμενόπτερα που προκαλούν συχνά αλλεργικές αντιδράσεις.....</i>	<i>σελ 33</i>
<i>Σύσταση δηλητηρίου της μέλισσας.....</i>	<i>σελ 37</i>
<i>Σύσταση του δηλητηρίου σφήκας.....</i>	<i>σελ 39</i>
<i>Συλλογή του δηλητηρίου των υμενοπτέρων.....</i>	<i>σελ 39</i>

<i>Αλλεργιογόνα του δηλητηρίου των υμενοπτέρων.....σελ</i>	<i>40</i>
<i>Είδη αντιδράσεων μετά από νυγμό υμενοπτέρου.....σελ</i>	<i>41</i>
<i>Παράγοντες κινδύνου για αλλεργία στα υμενόπτερα.....σελ</i>	<i>42</i>
<i>Επιδημιολογία της αλλεργίας στο δηλητήριο των υμενόπτερων.....σελ</i>	<i>43</i>
<i>Παθοφυσιολογία.....σελ</i>	<i>44</i>
<i>Διάγνωση της αλλεργίας στα υμενόπτερα.....σελ</i>	<i>45</i>
<i>Ανοσοθεραπεία.....σελ</i>	<i>46</i>
<i>Μηχανισμοί Ανοσοθεραπείας Αλλεργιογόνων.....σελ</i>	<i>46</i>
<i>Διαμόρφωση αποκρίσεων T-κυττάρων.....σελ</i>	<i>47</i>
<i>Αλλαγές που προκαλούνται από B-κύτταρα.....σελ</i>	<i>47</i>
<i>Κλινική Αποτελεσματικότητα Ανοσοθεραπείας Αλλεργιογόνων.....σελ</i>	<i>47</i>
<i>Αναπνευστικές αλλεργίες.....σελ</i>	<i>48</i>
<i>Αλλεργίες από δηλητήριο.....σελ</i>	<i>48</i>
<i>Τροφικές αλλεργίες.....σελ</i>	<i>48</i>
<i>Μέθοδοι χορήγησης ανοσοθεραπείας.....σελ</i>	<i>49</i>
<i>Ασφάλεια και ανεκτικότητα.....σελ</i>	<i>51</i>
<i>Αλλεργικές παθήσεις στους ηλικιωμένους.....σελ</i>	<i>51</i>
<i>Εισαγωγή στα αλλεργικά νοσήματα στους ηλικιωμένους.....σελ</i>	<i>51</i>
<i>Ανοσολογικές αλλαγές στους ηλικιωμένους.....σελ</i>	<i>51</i>

<i>Κλινικές Επιπτώσεις της Ανοσογήρανσης</i>σελ 53
<i>Συχνές αλλεργικές παθήσεις στους ηλικιωμένους</i>σελ 55
<i>Διαγνωστικές Προκλήσεις</i>σελ 57
<i>Σκοπός της μελέτης</i>σελ 57
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣσελ 59
<i>Πληθυσμός μελέτης</i>σελ 59
<i>Μέτρα Αποτελέσματος Ανοσοθεραπείας</i>σελ 59
<i>Παρακολούθηση Ασθενούς</i>σελ 60
<i>Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας</i>σελ 60
<i>Ανοσοθεραπεία</i>σελ 60
<i>Ανάλυση δεδομένων</i>σελ 61
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑσελ 61
ΣΥΖΗΤΗΣΗσελ 67
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣσελ 74
ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗσελ 75
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑσελ 79
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑσελ 80

ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ταξινόμηση των υμενοπτέρων.....σελ 31
Εικόνα 2. Μέλισσα.....σελ 33
Εικόνα 3. Αγριομέλισσα.....σελ 34
Εικόνα 4. Κοινή σφήκα.....σελ 35
Εικόνα 5. Σκούρκος.....σελ 36
Εικόνα 6. Ευρωπαϊκή χάρτινη σφήκα.....σελ 37
Εικόνα 7. Κατανομή του φύλου των συμμετεχόντων της μελέτης.....σελ 61
Εικόνα 8. Ταξινόμηση των ασθενών σε ηλικιακές ομάδες.....σελ 62
Εικόνα 9. Ταξινόμηση των ασθενών με βάση την περιοχή κατοικίας.....σελ 63
Εικόνα 10. Ταξινόμηση των ασθενών με βάση την βαρύτητα της αρχικής αντίδρασης.....σελ 66

ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Είδη αλλεργίας.....σελ 17
Πίνακας 2. Κατάταξη της βαρύτητας των συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων.....σελ 26
Πίνακας 3. Αλλεργιογόνα του δηλητηρίου των υμενόπττερων
Πίνακας 4. Τιμές τρυπτάσης.....σελ 64

Πίνακας 5. Συνολικά αποτελέσματα ανοσοθεραπείας.....σελ 64

Πίνακας 6. Αποτελέσματα προκλήσεων φυσικών νυγμών.....σελ 65

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

BV: bee venom

DiHS: Σύνδρομο υπερευαισθησίας που προκαλείται από φάρμακα.

DRESS: φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα

EPIT: epicutaneous immunotherapy

HLA: human leukocyte antigen

Ige: ανοσοσφαιρίνη E

IgG: ανοσοσφαιρίνη G

IgM: ανοσοσφαιρίνες M

IL-6: ιντερλευκίνη-6

IL-10: ιντερλευκίνη-10

OIT: oral immunotherapy

RAST: Radioallergosorbent test

SCIT: subcutaneous immunotherapy

SJS: Steven Johnson syndrome

SLIT: sublingual immnuotherapy

SPT: skin prick test

TCRs: T-cell receptors

TEN: τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Tregs: T-ρυθμιστικά κύτταρα

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ

Εισαγωγή στις αλλεργικές παθήσεις

Η αλλεργία αποτελεί την ανοσολογική απόκριση του σώματος σε ξένες ουσίες συχνές στο περιβάλλον και αυτή η ανοσοαπόκριση πυροδοτεί μια αντίδραση του σώματος που περιγράφεται ως υπερευαισθησία. Η υπερευαισθησία είναι μια ακατάλληλη ανοσοαπόκριση σε κοινά, τυπικά αβλαβή αντιγόνα, που εκδηλώνεται ως μια σειρά από μικρές (ατοπική δερματίτιδα και ρινίτιδα) έως σοβαρές εκδηλώσεις (αναφυλαξία και άσθμα) (Fischer et al, 2018).

Αιτιολογία

Οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες πρόκλησης αναφυλαξίας περιλαμβάνουν τρόφιμα, φάρμακα, δήγματα εντόμων και ανοσοθεραπείες με αλλεργιογόνα. Οποιαδήποτε ουσία μπορεί να προκαλέσει την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων ή των βασεόφιλων μπορεί να προκαλέσει αναφυλαξία. Ο ορισμός της αλλεργίας και της αναφυλαξίας έχει ποικίλει στο παρελθόν. Το 2005, δημιουργήθηκε μια διεπιστημονική ομάδα κλινικών εμπειρογνομόνων για τη βελτίωση της αναγνώρισης και τον καθορισμό κριτηρίων για τη διάγνωση της αναφυλαξίας (Lieberman et al, 2006).

Η αναφυλαξία είναι η πιο σοβαρή μορφή αντίδρασης υπερευαισθησίας που έχει ταχεία έναρξη από λεπτά έως ώρες. Η αντίδραση προκαλείται από την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων μέσω της δέσμησης των υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης στην ανοσοσφαιρίνη E (IgE). Η ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων προκαλεί την απελευθέρωση μεσολαβητών από εκκριτικά κοκκία όπως η ισταμίνη, η τρυπτάση, τα λευκοτριένια, η

καρβοξυπεπτιδάση A και οι πρωτεογλυκάνες. Αυτή η αντίδραση εξελίσσεται στην ενεργοποίηση δευτερογενών ουσιών όπως η φωσφολιπάση A2, στη συνέχεια η κυκλοοξυγενάση και η λιπογένεση καθώς και το αραχιδονικό οξύ, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α. Αυτές οι κυτοκίνες και οι χημειοκίνες δημιουργούν απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα, όπως βρογχόσπασμο, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και flushing. Η αντίδραση εξελίσσεται περαιτέρω με τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ο οποίος προκαλεί βρογχόσπασμο και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων από παράγοντα νέκρωσης όγκου και περαιτέρω στρατολόγηση κυττάρων και ενισχύεται η σύνθεση χημειοκινών. Αυτή η σοβαρή ταχεία εξέλιξη είναι απειλητική για τη ζωή και οδηγεί σε θάνατο χωρίς παρέμβαση για να προκαλέσει είτε αναστροφή είτε διακοπή της διαδικασίας εγκαίρως, αποτρέποντας δευτερογενείς αντιδράσεις (Decker et al., 2008, Sampson et al., 2015).

Συχνοί γνωστοί παράγοντες που προκαλούν αναφυλαξία είναι τα δήγματα μέλισσας, τα φιστίκια (ξηροί καρποί), το λάτεξ και τα φάρμακα, όμως και άλλες ουσίες μπορούν να πυροδοτήσουν αυτήν την αντίδραση.

Οι ασθενείς μπορεί να έχουν αναφυλαξία εάν πληρούν τα παρακάτω κριτήρια:

1. Οξεία έναρξη νόσου που αφορά το δέρμα, τον ιστό βλεννογόνου ή και τα δύο. Αυτή η διαδικασία τελειώνει σε λίγα λεπτά έως ώρες και μπορεί να έχει τη μορφή γενικευμένης κνίδωσης, κνησμού, flushing, οιδήματος χειλιών και γλώσσας. Εκτός από αυτά, θα πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

α) Αναπνευστική διαταραχή όπως δύσπνοια, συριγμός, βρογχόσπασμος, μείωση της μέγιστης εισπνευστικής προσπάθειας και υποξαιμία (η οποία μπορεί να

προκληθεί από το οίδημα των ιστών και τη διαρροή των τριχοειδών στον πνευμονικό ιστό).

β) Μειωμένη αρτηριακή πίεση ή συναφή σημεία και συμπτώματα υποαιμάτωσης των τελικών οργάνων (καταπληξία, υπόταση, συγκοπή, ακράτεια).

2. Δύο ή περισσότερες από τις ακόλουθες αντιδράσεις που συμβαίνουν γρήγορα μετά από έκθεση σε ένα πιθανό αλλεργιογόνο (που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως αντιγόνα, απτένια και διεγερτικά υποδοχέων μαστοκυττάρων) για δευτερόλεπτα ή έως και αρκετές ώρες.

α) Συμμετοχή του δερματικού βλεννογόνου ή βλεννογόνου ιστού που υποδηλώνεται από κνίδωση, κνησμό έως flushing και οίδημα ιστών όπως τα χείλη, η γλώσσα και τα ούλα. Άλλος βλεννογονικός ιστός μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τοπική έκθεση που να μην είναι τόσο εμφανής.

β) Αναπνευστική διαταραχή όπως δύσπνοια, οίδημα βρόγχων που προκαλεί βρογχόσπασμο και συριγμό ή μειωμένη μέγιστη εκπνευστική ροή και υποξία.

γ) Μειωμένη αρτηριακή πίεση ή συναφή συμπτώματα συγκοπής.

δ) Επίμονα γαστρεντερικά σημεία και συμπτώματα όπως κράμπες, έμετος, υπερβολική σιελόρροια λόγω αδυναμίας κατάποσης εκκρίσεων.

Τα δερματικά συμπτώματα απουσιάζουν ή δεν αναγνωρίζονται σε έως και 20% των επεισοδίων.

3. Μειωμένη αρτηριακή πίεση μόνο μετά από έκθεση σε γνωστό αλλεργιογόνο (Motosue et al, 2018, Tanno et al, 2017, Le et al, 2019).

Είδη αλλεργίας

Δερματικές αλλεργίες

Οι δερματικές αλλεργίες προκαλούνται από αλλεργιογόνα, όπως: λατέξ, τρίχωμα κατοικίδιων, δηλητηριώδης κισσό, γύρη φυτών, ηλιακό φως, νερό, τρόφιμα, δηλητήριο ή κακάο ζωυφίου.

Αλλεργία σε ζώα

Η αλλεργία στα ζώα προκαλείται συνήθως από πρωτεΐνες που παράγουν τα ζώα στο τρίχωμα, το δέρμα, τα ούρα και το σάλιο τους.

Αλλεργία σε έντομα

Οι αλλεργίες στα έντομα μπορεί να προέρχονται από κατσαρίδες ή δηλητήριο ζωυφίου. Οι πρωτεΐνες στα κόπρανά, το σάλιο ή τα μέρη του σώματος των κατσαρίδων μπορεί να είναι αλλεργιογόνες. Το ίδιο και οι πρωτεΐνες στο δηλητήριο από τα τσιμπήματα των υμενόπτερων όπως οι μέλισσες, οι σφήκες και τα μυρμήγκια της φωτιάς.

Αλλεργία στη σκόνη

Η αλλεργία στη σκόνη μπορεί να προκληθεί από μια σειρά αλλεργιογόνων που συνθέτουν τη σκόνη του σπιτιού. Αυτά τα αλλεργιογόνα περιλαμβάνουν:

τα ακάρεα της σκόνης, ένα πολύ κοινό αλλεργιογόνο εσωτερικού χώρου, κατσαρίδες, μούχλα, γύρη και φτερά και τρίχωμα κατοικίδιων ζώων.

Εποχιακή αλλεργία

Οι ανοιξιάτικες αλλεργίες προκαλούνται συχνά από τη γύρη των δέντρων. Πολλά διαφορετικά δέντρα παράγουν γύρη που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα αλλεργίας.

Οι καλοκαιρινές αλλεργίες προκαλούνται συχνά από τη γύρη του χόρτου. Τα περισσότερα χόρτα δεν προκαλούν συμπτώματα αλλεργίας, αλλά μερικές κοινές γύρες χόρτου που μπορούν να προκαλέσουν αλλεργίες περιλαμβάνουν: Bahia, Bermuda, Fescue, Johnson, Kentucky blue και Timothy.

Οι φθινοπωρινές αλλεργίες προκαλούνται συνήθως από τη γύρη της αμβροσίας. Η αμβροσία είναι ένα άγριο φυτό που φύεται παντού στις ΗΠΑ, ειδικά στα Μεσοδυτικά και στην Ανατολική Ακτή. Άλλες γύρες φυτών που μπορεί να προκαλέσουν φθινοπωρινές αλλεργίες περιλαμβάνουν: burning bush, Cocklebur, lamb's quarters, mugwort, pigweed, russian thistle, sagebrush και umbleweed.

Τροφική αλλεργία

Οποιοδήποτε τρόφιμο μπορεί να προκαλέσει αντίδραση, αλλά οι περισσότερες τροφικές αλλεργίες προκαλούνται από εννέα είδη τροφίμων: αυγά, γάλα και γαλακτοκομικά, φιστίκια, ξηροί καρποί, όπως αμύγδαλα, κάσιους, καρύδια και κουκουνάρια, ψάρι, οστρακόδερμα, όπως καβούρι, αστακός και γαρίδες, σιτάρι, σόγια, σουσάμι (συμπεριλαμβανομένου του ταχινιού)

Η αλλεργία στο σιτάρι (γλουτένη) είναι επίσης συχνή στα παιδιά, αλλά τα περισσότερα (περίπου 65%) των παιδιών την ξεπερνούν μέχρι τα 12 έτη τους.

Μερικοί άνθρωποι μπορεί να έχουν αλλεργική αντίδραση στα δημητριακά (όπως το καλαμπόκι, το σιτάρι ή η σίκαλη) που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή του

αλκοόλ. Άλλοι μπορεί να έχουν δυσανεξία σε χημικά ή συντηρητικά, όπως ένα είδος συντηρητικού κρασιού που ονομάζεται θειώδη.

Φαρμακευτική αλλεργία

Οι αλλεργίες στα φάρμακα προκαλούνται συνήθως από: πενικιλίνη και σχετικά αντιβιοτικά (αυτή είναι η πιο κοινή φαρμακευτική αλλεργία), σουλφοναμιδικά αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) όπως η ασπιρίνη και η ιβουπροφαίνη και φάρμακα χημειοθεραπείας (Dougherty et al, 2023).

Τα είδη αλλεργίας συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Είδη αλλεργίας.

Είδος αλλεργίας	Περιγραφή	Κοινά αλλεργιογόνα/αιτίες
Δερματικές αλλεργίες	Προκαλούνται από αλλεργιογόνα, όπως: λατέξ, τρίχωμα κατοικίδιων, δηλητηριώδης κισσό, γύρη φυτών, ηλιακό φως, νερό, τρόφιμα, δηλητήριο ή κακάο ζυυφίου	Λατέξ, τρίχωμα κατοικίδιων, δηλητηριώδης κισσό, γύρη φυτών, ηλιακό φως, νερό, τρόφιμα, δηλητήριο ή κακάο ζυυφίου
Αλλεργία σε ζώα	Η αλλεργία στα ζώα προκαλείται συνήθως από πρωτεΐνες που παράγουν τα ζώα στο τρίχωμα, το δέρμα, τα ούρα και το σάλιο τους.	Τρίχωμα, δέρμα, ούρα, σάλιο ζώων
Αλλεργία σε έντομα	Οι αλλεργίες στα έντομα μπορεί να προέρχονται από κατσαρίδες ή	Κατσαρίδες, μέλισσες, σφήκες και τα μυρμήγκια της φωτιάς.

Είδος αλλεργίας	Περιγραφή	Κοινά αλλεργιογόνα/αιτίες
	<p>δηλητήριο ζωυφίου. Οι πρωτεΐνες στα κόπρανα, το σάλιο ή τα μέρη του σώματος των κατσαρίδων μπορεί να είναι αλλεργιογόνες. Το ίδιο και οι πρωτεΐνες στο δηλητήριο από τα τσιμπήματα των υμενόπτερων.</p>	
<p>Αλλεργία στη σκόνη</p>	<p>Η αλλεργία στη σκόνη μπορεί να προκληθεί από μια σειρά αλλεργιογόνων που συνθέτουν τη σκόνη του σπιτιού.</p>	<p>Ακάρια της σκόνης, κατσαρίδες, μούχλα, γύρη και φτερά και τρίχωμα κατοικίδιων ζώων</p>
<p>Εποχιακή αλλεργία</p>	<p>Διαφέρει ανάλογα με τη εποχή: Άνοιξη (γύρη δέντρων), Καλοκαίρι (γύρη χόρτου), Φθινόπωρο (γύρη αμβροσίας και άλλων φυτών).</p>	<p>Άνοιξη: γύρη φυτών, Καλοκαίρι: γύρη χόρτου (Bahia, Bermuda, Fescue, Johnson, Kentucky blue, Timothy), Φθινόπωρο: ragweed pollen, burning bush, cocklebur, lamb's quarters, mugwort, pigweed, etc.</p>
<p>Τροφική αλλεργία</p>	<p>Οποιοδήποτε τρόφιμο μπορεί να προκαλέσει αντίδραση</p>	<p>Αυγά, γάλα και γαλακτοκομικά, φιστίκια, ξηροί καρποί, όπως αμύγδαλα, κάσιους, καρύδια και κουκουνάρια, ψάρι, οστρακόδερμα, όπως καβούρι, αστακός και γαρίδες, σιτάρι, σόγια, σουσάμι (συμπεριλαμβανομένου του</p>

Είδος αλλεργίας	Περιγραφή	Κοινά αλλεργιογόνα/αιτίες
		ταχινιού)
Φαρμακευτική αλλεργία	Αλλεργική αντίδραση σε συγκεκριμένα φάρμακα	Πενικιλίνη και σχετικά αντιβιοτικά, σουλφοναμιδικά αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και φάρμακα χημειοθεραπείας

Επιδημιολογία

Η αναφυλαξία έχει επιπολασμό μεταξύ 0,5 και 2% στο γενικό πληθυσμό για τις βιομηχανικές χώρες και υπάρχει ένα αυξανόμενο ποσοστό εμφάνισης. Ο επιπολασμός κατά τη διάρκεια της ζωής στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 1,6% (Dougherty et al, 2023). Ο επιπολασμός των αλλεργικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους εκτιμάται ότι είναι περίπου 5-10%. Αν και αυτά τα νοσήματα είναι συνήθως γνωστά ως διαταραχές της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας, οι αλλεργικές διαταραχές συχνά επιμένουν μέχρι την τρίτη ηλικία και μπορεί περιστασιακά να κάνουν την πρώτη τους εμφάνιση στους ηλικιωμένους (Di Lorenzo et al., 2023). Ο επιπολασμός της αλλεργικής ατοπικής δερματίτιδας στα παιδιά είναι 5- 20% παγκοσμίως. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, είναι 11%. Ο επιπολασμός της αλλεργικής ρινίτιδας στο γενικό πληθυσμό είναι 10-30% στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η ρινοεπιπεφυκίτιδα βρέθηκε να είναι 8,5% για τα παιδιά ηλικίας 6 έως 7 ετών και 14,6% για την ηλικία 13 έως 14 ετών (Dougherty et al.,

2023). Περίπου το 4%-6% των παιδιών και το 4% των ενηλίκων έχουν κάποια μορφή τροφικής αλλεργίας

Η ατοπία είναι η γενετική προδιάθεση για την παραγωγή IgE ως απόκριση στην έκθεση σε αλλεργιογόνα και μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση (Dougherty et al., 2023). Συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις στο δηλητήριο των υμενόπτερων εμφανίζονται σε 0,3–7,5% των ενηλίκων, παρόλο που μεγάλες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο του δήγματος είναι συχνές έως το 26% του πληθυσμού (Eitel et al., 2021).

Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της αλλεργίας είναι ορατή μέσω διαφορετικών μηχανισμών ανάλογα με την αιτία.

Εστιάζοντας στο παράδειγμα των απτενίων (π.χ. αντιδράσεις μικρομοριακών φαρμάκων) που προκύπτουν από άμεση επίδραση, το απτένιο (φάρμακο) συνδέεται απευθείας με τα μαστοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (γνωστά και ως δραστικά κύτταρα). Αυτή η σύνδεση πυροδοτεί την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, απελευθερώνοντας ισταμίνες και προκαλεί χημειοταξία δημιουργώντας συμπτώματα κνίδωσης ή αναφυλαξίας, που αναφέρονται ως άμεση απόκριση αντιγόνου. Παρόμοιες αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν με αναστολείς σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors) που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου (μελάνωμα και νεφρικό καρκίνωμα) και ο μηχανισμός είναι ασαφής (Anagnostou et al, 2018, Schatz et al, 2019).

Οι αντιδράσεις του ανοσοποιητικού από φάρμακα είναι σπάνιες επειδή είναι ενώσεις μικρού μοριακού βάρους με απλές δομές. Οι υποδοχείς B και T κυττάρων δεν αναγνωρίζουν εύκολα αυτές τις δομές. Τα φάρμακα μπορούν να γίνουν ανοσογόνα από τις μικρές δομές που συνδέονται ομοιοπολικά με μεγαλύτερα μακρομόρια. Αυτές είναι πρωτεΐνες ξενιστές πάνω ή μέσα σε κύτταρα ή στο πλάσμα και σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα που ονομάζεται απτένιο. Στη συνέχεια, τα απτένια συνδέονται με ένα σύμπλοκο φορέα (ιντεγκρίνες ή λευκωματίνη). Αυτά τα σύμπλοκα παρουσιάζονται στα B κύτταρα που δημιουργούν αποκρίσεις αντισωμάτων και στα T κύτταρα που δημιουργούν αποκρίσεις μέσω των μορίων ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA). Περιστασιακά τα απτένια δεν σχηματίζονται από τα ίδια τα φάρμακα, αλλά οι μεταβολίτες τους σχηματίζουν προ-απτένια. Αυτός είναι ο μηχανισμός αλλεργίας στην πενικιλίνη και στα άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά (κεφαλοσπορίνες, καρβαπενέμες και μονοβακτάμες). Ένας παρόμοιος μηχανισμός εμφανίζεται στον μεταβολισμό του ήπατος με τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 να σχηματίζουν μεταβολίτες που γίνονται προ-απτένια. Η σουλφαμεθοξαζόλη είναι ένα παράδειγμα όταν μεταβολίζεται σε σουλφαμεθοξαζόλη-υδροξυλαμίνη και στη συνέχεια οξειδώνεται σε νιτροζο-σουλφαμεθοξαζόλη, η οποία διεγείρει τόσο τα T όσο και τα B κύτταρα. Άλλα παραδείγματα είναι η φαινακετίνη, η αλοθάνη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η λαμοτριγίνη (Klimek et al, 2017, Wong et al, 2018).

Υπάρχει η θεωρία της άμεσης ανοσοαπόκρισης σε φάρμακα και ουσίες ή ακόμα και βιολογικές θεραπείες που χρησιμοποιούν πρωτεΐνες για να διεγείρουν μια απόκριση. Αυτή η θεωρία περιλαμβάνει την φαρμακευτική αλληλεπίδραση ουσιών με ανοσοϋποδοχείς, γνωστή ως θεωρία p-i. Η θεωρία είναι ότι ορισμένα φάρμακα στην αρχική τους κατάσταση χωρίς επεξεργασία ή μεταβολισμό μπορούν να

διεγείρουν T κύτταρα μέσω υποδοχέων T κυττάρων (T-cell receptors, TCRs) ή μορίων HLA που δεν είναι οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι τους. Αυτή η διέγερση ονομάζεται δραστηριότητα «εκτός στόχου» και εξηγεί τη γενετική τάση μέσω των TCR και HLA των ατόμων. Ένα συγκεκριμένο παράδειγμα είναι τα φάρμακα που προκαλούν μια φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα/σύνδρομο υπερευαισθησίας που προκαλείται από φάρμακα. (DRESS/DiHS) όπως η φλουκλοξακιλλίνη και η σουλφαμεθοξαζόλη. Οι μηχανισμοί του p-i TCR και του p-i HLA είναι διαφορετικοί, αλλά η άμεση επαγωγή εκτός στόχου του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ο πιθανός μηχανισμός. Στο μοντέλο p-i TCR, ένα φάρμακο αλληλεπιδρά με ένα TCR. Στη συνέχεια απαιτείται μια δεύτερη αλληλεπίδραση μεταξύ των μορίων TCR και HLA στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα για να διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την παραγωγή κυτοκίνης και κυτταροτοξικότητα από τα διεγερμένα από το φάρμακο T κύτταρα. Η σουλφαμεθοξαζόλη, για παράδειγμα, είναι ένας συχνός επίτοπος στην κοινότητα, αλλά απαιτείται ένας άλλος παράγοντας για την επαγωγή του, όπως μια γενικευμένη ιογενής λοίμωξη (Ramu et al, 2018, Muñoz-Cano et al, 2017, Justiz Vaillant et al, 2023, Mal'tsev et al, 2012).

Στο μοντέλο Pi IA το φάρμακο δεσμεύεται κατά προτίμηση με ορισμένα μόρια HLA. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με ορισμένα αλληλόμορφα HLA. Έτσι, η δέσμευση σε αυτά οδηγεί σε διέγερση των T κυττάρων από σύμπλοκα φαρμάκων-HLA. Η δέσμευση του φαρμάκου στη θέση δέσμευσης πεπτιδίου στο HLA έχει δύο πιθανές συνέπειες: α) το μόριο HLA αποκτά χαρακτηριστικά ενός αλληλίου και κάνει μια πρωτεΐνη αυτο-HLA να μοιάζει με αλλο-HLA, β) Η δέσμευση φαρμάκου στη θέση δέσμευσης πεπτιδίου οδηγεί στην παρουσίαση ενός τροποποιημένου πεπτιδικού μορίου. Αυτό συμβαίνει στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Το τροποποιημένο μόριο HLA

μπορεί να επιτρέψει την παρουσίαση διαφορετικού συνόλου πεπτιδίων στα T κύτταρα. Δεδομένου ότι τα T κύτταρα είναι ανεκτικά σε εκείνα τα περιορισμένα HLA πεπτίδια στα οποία εκτέθηκαν κατά την ανάπτυξη στον θύμο αδένα, το εναλλακτικό σύνολο πεπτιδίων μπορεί να ερμηνευτεί ως ξένο από το T κύτταρα και καταλήγουν σε μια αντίδραση των T κυττάρων παρόμοια με αυτοάνοση (Muñoz-Cano et al., 2017).

- Παραδείγματα p-I TCR: σουλφομεθοξαζόλη, λαμοτριγίνη
- Παραδείγματα p-I HLA με αλληλεπίδραση TCR: καρβαμαζεπίνη
- Παραδείγματα p-I HLA που είναι το απτένιο ο κύριος μεταβολίτης: αλλοπουρινόλη – οξυπουρινόλη, λιδοκαΐνη και μεπιβακαΐνη, ιομεπρόλη, φλουκλοξακιλλίνη και αβακαβίρη

Βαρύτητα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων

Η κατάταξη της βαρύτητας των συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων (Chinthrajah et al, 2022) συνοψίζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Κατάταξη της βαρύτητας των συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων.

Grade	Περιγραφή
Grade 1	Αντίδραση που περιλαμβάνει ένα από τα ακόλουθα συστήματα οργάνων στα οποία τα συμπτώματα είναι ήπια: <u>Δερματικά</u> : Γενικευμένος κνησμός, γενικευμένη κνίδωση, flushing, αγγειοοίδημα. <u>Ανώτερο αναπνευστικό</u> : Ρινίτιδα, βήχας που δεν σχετίζεται με λαρυγγικό οίδημα ή βρογχόσπασμο. <u>Επιπεφυκότος</u> : Ερυθρότητα,

Grade	Περιγραφή
	<p>κνησμός, δακρύρροια. <u>Γαστρεντερικό</u>: Ναυτία, κοιλιακό άλγος (καμία αλλαγή στο επίπεδο δραστηριότητας), μεμονωμένο επεισόδιο εμέτου και/ή μεμονωμένο επεισόδιο διάρροιας.</p>
Grade 2	<p>Αντίδραση που περιλαμβάνει δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα συστήματα οργάνων στα οποία τα συμπτώματα είναι ήπια: <u>Δερματικά</u>: Γενικευμένος κνησμός, γενικευμένη κνίδωση, flushing, αγγειοίδημα. <u>Ανώτερο αναπνευστικό</u>: Ρινίτιδα, βήχας που δεν σχετίζεται με το λαρυγγικό οίδημα ή βρογχόσπασμο. <u>Επιπεφυκός</u>: Ερυθρότητα, κνησμός, δακρύρροια. <u>Γαστρεντερικό</u>: Ναυτία, κοιλιακό άλγος (καμία αλλαγή στο επίπεδο δραστηριότητας), μεμονωμένο επεισόδιο εμέτου και/ή μεμονωμένο επεισόδιο της διάρροιας. Ή Αντίδραση που περιλαμβάνει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συστήματα οργάνων, όπου τα συμπτώματα είναι μέτρια: <u>Δερματικά</u>: Γενικευμένος κνησμός, γενικευμένη κνίδωση, flushing, αγγειοίδημα. <u>Ανώτερο αναπνευστικό</u>: Ρινίτιδα, βήχας που δεν σχετίζεται με οίδημα του λάρυγγα ή βρογχόσπασμο. <u>Επιπεφυκός</u>: Ερυθρότητα, κνησμός, δακρύρροια. <u>Γαστρεντερικό</u>: Ναυτία, κοιλιακό άλγος (με αλλαγή στο επίπεδο δραστηριότητας), δύο επεισόδια εμέτου και/ή διάρροιας.</p>
Grade 3	<p>Αντίδραση που περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συστήματα οργάνων:</p> <p><u>Κατώτερο αναπνευστικό</u>: Σφίξιμο στο λαιμό, συριγμός, σφίξιμο στο στήθος, δύσπνοια, βήχας που ανταποκρίνονται σε βρογχοδιασταλτική θεραπεία βραχείας δράσης (συμπεριλαμβανομένης της ενδομυϊκής επινεφρίνης) με ή χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο</p> <p><u>Γαστρεντερικό</u>: Σοβαρός κοιλιακός πόνος, περισσότερα από δύο επεισόδια εμέτου και/ή διάρροιας</p>

Grade	Περιγραφή
Grade 4	<p>Απειλητική για τη ζωή αντίδραση που περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συστήματα οργάνων με ή χωρίς άλλα συμπτώματα που αναφέρονται στους Βαθμούς 1 έως 3: <u>Κατώτερο αναπνευστικό</u>: Σφίξιμο στο λαιμό με συριγμό, συριγμό, σφίξιμο στο στήθος, δύσπνοια ή βήχα που σχετίζεται με απαίτηση για συμπληρωματικό οξυγόνο και ανθεκτικότητα στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης (συμπεριλαμβανομένης της ενδοφλέβιας επινεφρίνης) Ή</p> <p>Αναπνευστική δυσχέρεια που απαιτεί μηχανική υποστήριξη. <u>Καρδιαγγειακό</u>: Μειωμένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) με συναφή συμπτώματα δυσλειτουργίας τελικών οργάνων (π.χ. υπόταση [καταπληξία], συγκοπή) ορίζεται ως: <u>Παιδιά</u>: χαμηλή συστολική ΑΠ (σχετικά με την ηλικία) ή >30% μείωση της συστολικής ΑΠ.</p> <p><u>Ενήλικες</u>: συστολική ΑΠ μικρότερη από 90 mmHg ή >30% μείωση από την αρχική τιμή.</p>
Grade 5	Θάνατος

Οι τυπικές ανοσοαποκρίσεις Gell and Coombs

Οι ανοσολογικές αντιδράσεις τύπου I απαιτούν μια ειδική για το αλλεργιογόνο IgE, η οποία απαιτεί ένα στάδιο ευαισθητοποίησης: Ο σχηματισμός της ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE απαιτεί κανονικά συντονισμένες δράσεις των B κυττάρων και των T βοηθητικών κυττάρων τα B κύτταρα επεξεργάζονται το σύμπλεγμα αλλεργιογόνου-φορέα και παρουσιάζουν πεπτιδία συνδυασμένα με απτένια σε T κύτταρα. Τα κύτταρα B και T αλληλεπιδρούν μέσω του συμπλέγματος HLA και του υποδοχέα T κυττάρων TCR και μέσω του CD40 στα B κύτταρα και του CD40L στο T κύτταρο. Αυτή η μορφή αντισώματος προσκολλάται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων, τα ευαισθητοποιεί και στη συνέχεια όταν το

άτομο εκτίθεται ξανά στο φάρμακο ή στην ουσία προκαλείται διασταυρούμενη αντίδραση στα ευαισθητοποιημένα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα κύτταρα με αποτέλεσμα την ξαφνική και ευρεία ενεργοποίηση και απελευθέρωση μιας σειράς από αγγειοδραστικούς μεσολαβητές που οδηγούν σε αυτό που ονομάζεται άμεση έναρξη. Έτσι οι αντιδράσεις τύπου I είναι αντιδράσεις άμεσης ευαισθησίας IgE (ενεργοποίηση χυμικής απόκρισης) (Czarnobilska et al, 2007).

Ο τύπος II είναι ασυνήθιστος και περιλαμβάνει κυτταρική καταστροφή που προκαλείται από αντισώματα. Αυτό περιλαμβάνει ανοσοσφαιρίνες G (IgG) και περιστασιακά ανοσοσφαιρίνες M (IgM). Φάρμακα ή ουσίες δεσμεύονται σε επιφάνειες ορισμένων τύπων κυττάρων (συνήθως ερυθρά αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια και περιστασιακά ουδετερόφιλα) και δρουν ως αντιγόνα που σχηματίζουν μακρομόριο στην επιφάνεια του κυττάρου. Η σύνδεση αντισωμάτων στην επιφάνεια των κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα τα κύτταρα να στοχεύονται από μακροφάγα για καταστροφή.

Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων τύπου III) - Αυτή η αντίδραση διαμεσολαβείται από σύμπλοκα αντιγόνου-αντισώματος που υπάρχουν στον ορό. Το αλλεργιογόνο δρα ως διαλυτό αντιγόνο και συνδέεται με το ειδικό για το αλλεργιογόνο IgG. Τα μικρά ανοσοσυμπλέγματα κατακρημνίζονται σε διάφορους ιστούς. Παραδείγματα περιλαμβάνουν αιμοφόρα αγγεία (αγγειίτιδα), αρθρώσεις (αρθρίτιδα) και νεφρικά σπειράματα (σπειραματονεφρίτιδα). Αυτά τα ανοσοσυμπλέγματα ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και ακολουθεί μια φλεγμονώδης απόκριση. Αυτές οι αποκρίσεις είναι δόσοεξαρτώμενες. Όσο μεγαλύτερη είναι η δόση της έκθεσης, τόσο μεγαλύτερη είναι η ανταπόκριση.

Τύπος IV (μεσολαβούμενη αντίδραση από T κύτταρα) - Τα T κύτταρα ενεργοποιούνται απευθείας από τα σύμπλοκα και μπορούν να ενεργοποιηθούν και άλλα κύτταρα, όπως μακροφάγα, ηωσινόφιλα ή ουδετερόφιλα. Η απόκριση δεν προκαλείται από αντισώματα.

Αυτή είναι μια άμεση κυτταρική απόκριση και γενικά είναι μια δερματική απόκριση T-λεμφοκυττάρων που λειτουργούν ως πρωταρχικά δραστικά κύτταρα μνήμης, τα οποία αντιδρούν ταχέως εάν οι ανοσογονικοί παράγοντες διεισδύσουν στον φραγμό του δέρματος ή φτάσουν στο δέρμα διαχεόμενοι από την κυκλοφορία. Η διέγερση των δερματικών T κυττάρων μπορεί να διευκολυνθεί περαιτέρω με τη στενή επαφή με διάφορους τύπους δενδριτικών κυττάρων που εκφράζουν HLA στο δέρμα. Αυτή η αντίδραση είναι η εκδήλωση του συνδρόμου Steven Johnson / τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης SJS/TEN, φαρμακευτικών αντιδράσεων με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα/ συνδρόμου υπερευαισθησίας που προκαλείται από φάρμακα (DRESS/DIHS) ή ηπατίτιδας. Ο τύπος IV έχει υποδιαιρέσεις που βασίζονται στην παρουσίαση P-I ή απενίων-πεπτιδίων (Justiz et al, 2023, Czarnobilska et al, 2007, Klimek et al, 2019).

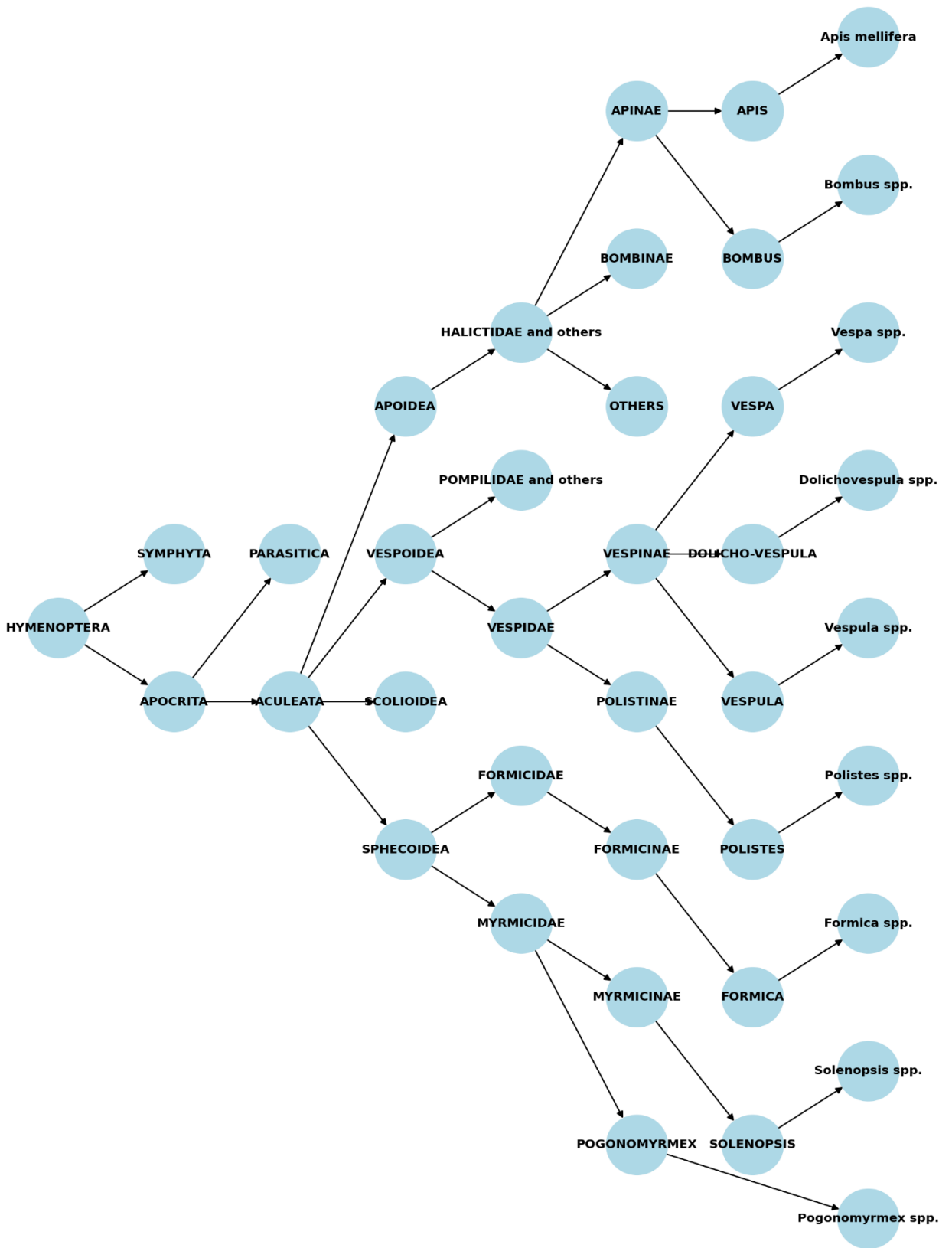
Αλλεργία στα υμενόπτερα

Τα υμενόπτερα είναι η μεγαλύτερη τάξη εντόμων. Η λέξη υμενόπτερα είναι σύνθετη και προέρχεται από τις λέξεις υμένας και πτερό. Η μέλισσα και διάφορα είδη σφήκας ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Περιλαμβάνει τις οικογένειες των μελισσοειδών (Apidae) και σφηκοειδών (Vespidae). Στην οικογένεια των μελισσοειδών ανήκουν η κοινή μέλισσα (*Apis mellifera*) και η αγριομέλισσα ή βομβίνος (*Bombus* spp.). Στην οικογένεια των σφηκοειδών ανήκουν η κοινή σφήκα

(*Vespa* spp, common wasp), η μεγάλη σφήκα ή σερσέκι, σκούρκος (*Vespa crabro*) και η χάρτινη σφήκα (*Polistes* spp). (Klopfstein et al, 2013; Mayhew et al, 2007).

Η Εικόνα 1 παρουσιάζει την ταξινόμηση των υμενοπτέρων (Herrera et al, 2020).

Εικόνα 1. Ταξινόμηση των υμενοπτέρων



Υμενόπτερα που προκαλούν συχνά αλλεργικές αντιδράσεις

Συχνά υμενόπτερα που προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις είναι τα εξής (Fitzgerald et al, 2006):

Μέλισσα: Είδος με παγκόσμια κατανομή. Έχει πορτοκαλοκαφέ λωρίδες, παχιά μέση και είναι καλυμμένη με τρίχωμα. Μακριά από την φωλιά τους, συνήθως δεν είναι επιθετικές. Μετά το τσίμπημα η μέλισσα αφήνει το κεντρί της μαζί με τον σάκο του δηλητηρίου στο σημείο του νυγμού και πεθαίνει (Εικόνα 2).

Εικόνα 2. Μέλισσα



Αγριομέλισσα: Συνήθως δεν αφήνει κεντρί. Είναι μεγάλου μεγέθους με τρίχωμα και με μαύρο χρώμα και έντονες ρίγες, και κάνει έντονο θόρυβο όταν πετάει (Εικόνα 3).

Εικόνα 3. Αγριομέλισσα



Κοινή σφήκα: Φέρει χαρακτηριστικές μαύρες και κίτρινες ρίγες στην κοιλιά. Η σύνδεση του θώρακα με την κοιλιά του εντόμου έχει χαρακτηριστικό κοφτό σχήμα. Φωλιές τους θα βρούμε σε σοφίτες, στο έδαφος, και σε κοιλώματα που προσφέρουν κάλυψη. Είναι πολύ επιθετικές, μπορεί να τσιμπήσουν ακόμα και αν δεν προκληθούν. Τα περισσότερα τσιμπήματα συμβαίνουν το καλοκαίρι και αρχές

φθινοπώρου, γιατί τον χειμώνα ο πληθυσμός τους μειώνεται. Δεν αφήνει κεντρί μετά το τσίμπημα (Εικόνα 4).

Εικόνα 4. Κοινή σφήκα



Σκούρκος: Στερείται τριχών, εμφανίζει και αυτός τις χαρακτηριστικές μαυροκίτρινες ρίγες στην κοιλιά και την κοφτή σύνδεση θώρακα-κοιλιάς. Χτίζει φωλιές σε κοιλώματα δέντρων ή σε εγκαταλελειμμένες φωλιές πουλιών (Εικόνα 5).

Εικόνα 5. Σκούρκος



Ευρωπαϊκή χάρτινη σφήκα: Εμφανίζει έλλειψη τριχών, έχει πιο ωοειδές σχήμα, διαθέτει μαύρες και κίτρινες ρίγες. Οι χάρτινες φωλιές τους κρέμονται από κλαδιά δέντρων ή στέγες (Εικόνα 6).

Εικόνα 6. Ευρωπαϊκή χάρτινη σφήκα



Σύσταση δηλητηρίου της μέλισσας

Το δηλητήριο της μέλισσας (bee venom, BV) αποτελείται από διάφορες βιοδραστικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων πολλών πεπτιδίων, αμινών, ενζύμων, αμινοξέων, λιπιδίων και άλλων υδατοδιαλυτών ουσιών. Λόγω αυτών των ουσιών, το BV έχει αντιφλεγμονώδη, αντιβακτηριακή, αντιική αντικαρκινική, και

ραδιοπροστατευτική δράση. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, η ποσότητα του νερού σε αυτό είναι μεταξύ 50% και 77% (Dotimas and Hider, 1987, Bava et al, 2023) ή περισσότερο από 80% (Pucca et al, 2019, Abd El-Wahed et al, 2024).

Τα πιο σημαντικά συστατικά είναι η μελιτίνη και η φωσφολιπάση A2 (Oršolić, 2012, Abd-Elhakim et al., 2014, Hossen et al., 2016, Pucca et al., 2019, Aufschnaiter et al, 2020).

Μερικά από τα συστατικά του δηλητηρίου της μέλισσας όπως η αδρεναλίνη, η ντοπαμίνη, η ισταμίνη, η υαλουρονιδάση, η νοραδρεναλίνη, η φωσφολιπάση A2, η φωσφολιπάση B και η σεροτονίνη είναι παρόμοια με εκείνα του δηλητηρίου της σφήκας (Moreno and Giralt, 2015), ενώ άλλα είναι μοναδικά για το δηλητήριο της μέλισσας όπως η απαμίνη, η μελιτίνη και το πεπτιδίο αποκοκκίωσης μαστοκυττάρων (Pucca et al, 2019).

Έχει προσδιοριστεί ότι η θανατηφόρα δόση δηλητηρίου μέλισσας για έναν ενήλικα είναι περίπου 2,8 mg ανά χιλιόγραμμο και μία μόνο μέλισσα παράγει περίπου 150–300 μg ξηρού δηλητηρίου σε ένα συμβάν τσίμπημα (Pucca et al, 2019, Carpena et al, 2020).

Σήμερα, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών του ανθρώπου και των ζώων, όπως αλλοιώσεις του νευρικού συστήματος, αρθρίτιδα, νόσους του κυκλοφορικού συστήματος, όγκους, δερματικές παθήσεις και μερικά ελαττώματα που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό. Επιπλέον, τα συστατικά του BV όπως η φωσφολιπάση A2 και η μελιτίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν έναντι πολλών τύπων καρκινικών κυττάρων όπως τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη, του ήπατος, των νεφρών, του τραχήλου της μήτρας και του μαστού. Το δηλητήριο της μέλισσας μπορεί να εφαρμοστεί ως κρέμα, αλοιφή ή λιπαντικό, μέσω βελονισμού ή

ένεσης. Επίσης, το BV μπορεί να εφαρμοστεί με τσίμπημα μέλισσας (Ullah et al, 2022).

Σύσταση του δηλητηρίου σφήκας

Τα κύρια αλλεργιογόνα του δηλητηρίου των σφηκών είναι η φωσφολιπάση A1, η υαλουρονιδάση και το αντιγόνο 5 το οποίο είναι το κύριο αλλεργιογόνο όλου του δηλητηρίου των σφηκών (Blank et al, 2020).

Συλλογή του δηλητηρίου των υμενοπτέρων

Στην περίπτωση των μελισσών, το δηλητήριο μπορεί να συλλεχθεί βάζοντας τις μέλισσες να τσιμπήσουν μέσω μιας μεμβράνης σε ένα ηλεκτρικό δίκτυο που δεν βλάπτει τις ίδιες ή το δηλητήριο. Το αποξηραμένο δηλητήριο που συλλέγεται από τη μεμβράνη αποθηκεύεται στη συνέχεια για μεταγενέστερη παραγωγή (Benton et al, 1963)

Στην περίπτωση των σφηκών, τα έντομα πρέπει να συλλέγονται με τρόπο που να διατηρείται η ομοιομορφία των συλλεγόμενων εντόμων (ειδικότητα) και η ανοσοχημική ακεραιότητα του δηλητηρίου. Ένα δίκτυο εκπαιδευμένων ειδικών συλλεκτών θα αναγνωρίσει τα έντομα, θα τα ακινητοποιήσει με CO₂ και θα τα διατηρήσει κατεψυγμένα μέχρι να παραδοθούν σε κεντρικό εργαστήριο. Η ανατομική μέθοδος και εξαγωγής των δηλητηρίων των σφηκών περιγράφηκε αρχικά στη δεκαετία του '50 και αναπτύχθηκε περαιτέρω στη δεκαετία του '70 για να χρησιμοποιηθεί για την εμπορική παραγωγή εκχυλισμάτων. Οι σάκοι δηλητηρίου αφαιρούνται από κάθε έντομο ξεχωριστά κάτω από ένα μικροσκόπιο

και τοποθετούνται σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει βήτα-αλανίνη και οξικό οξύ και αποθηκεύονται για μεταγενέστερη επεξεργασία παραγωγής (King et al, 1978).

Αλλεργιογόνα του δηλητηρίου των υμενοπτέρων

Τα αλλεργιογόνα του δηλητηρίου των υμενόπττερων συνοψίζονται στον Πίνακα 3 (Spillner et al, 2014).

Πίνακας 3. Αλλεργιογόνα του δηλητηρίου των υμενόπττερων.

Προέλευση δηλητηρίου	Αλλεργιογόνο	Κοινή ονομασία
Apis mellifera (Honey Bee)	Api m 1	Phospholipase A2
	Api m 2	Hyaluronidase
	Api m 3	Acid phosphatase
	Api m 4	Melittin
	Api m 5	Allergen C
	Api m 6	Protease inhibitor
	Api m 7	Protease
	Api m 8	Carboxylesterase
	Api m 9	Carboxylesterase
	Api m 10	CRP
	Api m 11.0101	MRJP8
	Api m 11.0201	MRJP9
	Api m 12	Vitellogenin

Προέλευση δηλητηρίου	Αλλεργιογόνο	Κοινή ονομασία
Bombus pennsylvanicus (Bumble Bee)	Bom p 1	Phospholipase A2
	Bom p 4	Serine protease
Vespula vulgaris (Wasp)	Ves v 1	Phospholipase A1
	Ves v 2.0101	Hyaluronidase
	Ves v 2.0201	Hyaluronidase
	Ves v 3	DPP IV
	Ves v 5	Antigen 5
	Ves v 6	Vitellogenin
Polistes annularis (American Paper Wasp)	Pol a 1	Phospholipase A1
	Pol a 2	Hyaluronidase
	Pol a 5	Antigen 5
Polistes dominula (European Paper Wasp)	Pol d 1	Phospholipase A1
	Pol d 4	Protease
	Pol d 5	Antigen 5

Είδη αντιδράσεων μετά από συγγμό υμενοπτέρου

Τα παρακάτω είδη αντιδράσεων μπορεί να εμφανιστούν μετά από συγγμό υμενόπτερου (Biló et al, 2005):

1) Αναμενόμενη τοπική αντίδραση: πόνος, ερυθρότητα, οίδημα στο σημείο νυγμού.

Υποχωρεί εντός 24 ωρών.

2) Μεγάλη τοπική αντίδραση: πόνος και ερυθρότητα, το οίδημα όμως είναι μεγαλύτερο από 10 εκατοστά σε διάμετρο και διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες.

Ορισμένες φορές συνοδεύεται από πυρετό, ρίγη, κεφαλαλγία, διόγκωση λεμφαδένων κοντά στο σημείο νυγμού.

3)Συστηματική αναφυλακτική αντίδραση: αυτή είναι η αντίδραση που προκαλείται από την αλλεργία στα υμενόπτερα. Μπορεί να περιλαμβάνει διάφορους βαθμούς βαρύτητας αντίδρασης, από γενικευμένη κνίδωση, μέχρι συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, διάρροια),το αναπνευστικό (δύσπνοια, σφίξιμο στο στήθος),και το κυκλοφορικό σύστημα(πτώση αρτηριακής πίεσης, λιποθυμία) η συμμετοχή του οποίου αποτελεί τη βαρύτερη μορφή εκδήλωσης.

4) Τοξική αντίδραση: οφείλεται στην τοξική δράση που έχει το δηλητήριο των υμενοπτέρων για τους ανθρώπινους ιστούς. Οι αντιδράσεις αυτές προκύπτουν μετά από νυγμό από μεγάλο αριθμό υμενοπτέρων(συνήθως άνω των 50 νυγμών) και είναι δόσοεξαρτώμενες. Περιλαμβάνουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη, βλάβη του καρδιακού μυός.

5) Ασυνήθιστες αντιδράσεις: σπάνιες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν αντίδραση τύπου ορονοσίας, αγγειίτιδα, αιμολυτική αναιμία.

Παράγοντες κινδύνου για αλλεργία στα υμενόπτερα

Οι παράγοντες κινδύνου για αλλεργία στα υμενόπτερα είναι οι εξής (Solley et al, 2004):

1) Παράγοντες που προδιαθέτουν σε συχνούς νυγμούς: επαγγέλματα όπως κηπουροί, αγρότες, μελισσοκόμοι. Επίσης, κατά τους θερινούς μήνες ο κίνδυνος αυξάνει γιατί τα έντομα είναι περισσότερα, οι ανθρώπινες δραστηριότητες γίνονται σε εξωτερικούς χώρους, μεγαλύτερη επιφάνεια του σώματος είναι ακάλυπτη λόγω ζέστης και άρα εκτεθειμένη σε νυγμούς.

2) Παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν τη βαρύτητα της αλλεργίας: συχνότητα τσιμπημάτων, η ηλικία του ασθενούς (ενήλικες, ηλικιωμένοι έχουν βαρύτερες αντιδράσεις σε σχέση με τα παιδιά). Επίσης, σε βαρύτερες αντιδράσεις οδηγεί η ύπαρξη άλλων νοσημάτων όπως οι καρδιακές παθήσεις, οι παθήσεις του αναπνευστικού, η μαστοκυττάρωση κατά την οποία υπάρχει υπερβολική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός κάποιων ειδικών κυττάρων του σώματος που ονομάζονται μαστοκύτταρα.

Το δηλητήριο της σφήκας ευθύνεται για βαρύτερες αντιδράσεις σε σχέση με της μέλισσας.

Επιδημιολογία της αλλεργίας στο δηλητήριο των υμενόπτερων

Ανάλογα με το κλίμα της χώρας, το 56,6–94,5% των ερωτηθέντων θυμούνται ότι έχουν τσιμπηθεί από έντομο υμενόπτερο τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους (Antonicelli et al, 2004). Ο επιπολασμός της ευαισθητοποίησης (που υποδεικνύεται είτε από ένα θετικό δερματικό τεστ είτε από την ανίχνευση ειδικής IgE σε ασθενείς χωρίς ιστορικό περιστατικού ή και τα δύο) υπολογίζεται μεταξύ 9,3 και 28,7% στον

ενήλικο πληθυσμό (Biló et al, 2005), και σχετίζεται με το βαθμό έκθεσης σε δηήματα (στο 30-60% των μελισσοκόμων) (Antonicelli et al, 2004). Ο επιπολασμός των μεγάλων αλλεργικών αντιδράσεων στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 2,4 έως 26,4%, έως και 38% στους μελισσοκόμους (Biló et al, 2005) .

Παθοφυσιολογία

Τα τσιμπήματα των υμενοπτέρων προκαλούν αντιδράσεις με την έγχυση δηλητηρίου μέσω των ωθηκών τους στον στόχο τους. Το δηλητήριο των Apidae, Vespidae και Formicidae έχει κάποια παρόμοια χαρακτηριστικά, που αποτελούνται από ένα μείγμα μικρότερων, χαμηλού μοριακού βάρους, πρωτεολυτικών ενζύμων (υαλουρονιδάση, πρωτεάσες, φωσφολιπάση, όξινη φωσφατάση), λιπίδια, υδατάνθρακες και επίσης υψηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες βάρους, οι οποίες δρουν ως αλλεργιογόνα. Τα χαμηλού μοριακού βάρους συστατικά είναι υπεύθυνα για τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, ενώ το συστατικό υψηλού μοριακού βάρους είναι αναπόσπαστο μέρος της συστηματικής αντίδρασης (αναφυλαξία). Όταν το δηλητήριο εισάγεται στο δέρμα, τα πρωτεολυτικά ένζυμα αρχίζουν να αποδομούν τον περιβάλλοντα ιστό. Η απελευθέρωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και η ενεργοποίηση των βασεόφιλων, ως απόκριση στο δηλητήριο, προκαλεί αγγειοδιαστολή και την επακόλουθη φλεγμονώδη απόκριση: οίδημα, πόνο, ερύθημα και αύξηση της θερμοκρασίας. Το δηλητήριο των μυρμηγκιών της φωτιάς αποτελείται κυρίως από αλκαλοειδή που έχουν ως αποτέλεσμα τις χαρακτηριστικές στείρες φλύκταινες που σχετίζονται με αυτά τα τσιμπήματα. Μεγάλες, τοπικές αντιδράσεις αναπτύσσονται στο 10% περίπου των τσιμπημάτων από υμενόπτερα και πιστεύεται ότι προκαλούνται από ανοσολογική αντίδραση διαμεσολαβούμενη

από IgE. Η αναφυλαξία αναπτύσσεται σε άτομα με προσχηματισμένα αντισώματα στις υψηλού μοριακού βάρους ουσίες αυτών των δηλητηρίων. Αυτές οι αντιδράσεις, όπως και άλλες αναφυλακτικές αντιδράσεις σε αλλεργιογόνα, συμβαίνουν μέσω συστηματικής απελευθέρωσης ισταμίνης με τη μεσολάβηση IgE. Τα προκύπτοντα μαστοκύτταρα και η ενεργοποίηση των βασεόφιλων μπορεί να προκαλέσουν συστηματική αγγειοδιαστολή, αγγειοοίδημα, κνίδωση, υπόταση/καταπληξία και θάνατο (Arif et al, 2023).

Διάγνωση της αλλεργίας στα υμενόπτερα

Η διάγνωση θα γίνει με βάση το ιστορικό της αντίδρασης, τις εξετάσεις αίματος για την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων έναντι δηλητηρίου υμενοπτέρων και τις δερματικές δοκιμασίες (Ruëff et al, 2023, Jakob et al, 2017).

1) Ιστορικό: Αναζητούμε στοιχεία από το παρελθόν του ασθενούς όπως η ύπαρξη παλαιότερων νυγμών που δεν προκάλεσαν αντίδραση, συνθήκες νυγμού, αν παρέμεινε κεντρί ή όχι. Είναι πολύ σημαντικό η αναγνώριση του υπεύθυνου εντόμου.

2) Εξετάσεις αίματος: Μια εξέταση αίματος από μόνη της δεν είναι απόλυτη ένδειξη ύπαρξης αλλεργίας. Πολλές φορές η ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων υποδεικνύει απλή ευαισθητοποίηση που δεν συνοδεύεται και από κλινική αντιδραστικότητα.

3) Δερματικές δοκιμασίες οι οποίες γίνονται με το δηλητήριο της μέλισσας και της σφήκας. Πραγματοποιούνται δερματικές δοκιμασίες (skin prick tests-SPT) με τσίμπημα με την τυπική συγκέντρωση δηλητηρίου εντόμων που κυμαίνεται από 1 έως 100 μg/L. Εάν τα SPT's είναι αρνητικά, χρησιμοποιείται η μέθοδος της

ενδοδερμικής έγχυσης στην έσω επιφάνεια του αντιβραχίου του ασθενούς με συγκεντρώσεις από 0,001 έως 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Είναι μια μέθοδος ασφαλής και πολύ αποτελεσματική στην αναγνώριση του υπεύθυνου εντόμου.

Ανοσοθεραπεία

Οι συμβατικές θεραπείες επικεντρώνονται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων μέσω φαρμάκων όπως τα αντιισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι δεν αντιμετωπίζουν την υποκείμενη ανοσολογική δυσλειτουργία. Η ανοσοθεραπεία αλλεργιογόνων εισήχθη από τον Leonard Noon πριν από 103 χρόνια και είναι η μόνη πιθανή θεραπεία τροποποίησης της νόσου για αλλεργικά άτομα (Calderon et al, 2012).

Η ανοσοθεραπεία αλλεργιογόνων προσφέρει μια στρατηγική τροποποίησης της νόσου, με στόχο τη μείωση της ευαισθησίας στα αλλεργιογόνα και την παροχή παρατεταμένης επίδρασης ακόμη και μετά τη λήξη της θεραπείας (Akdis et al, 2015). Το 1925 έγινε η πρώτη αναφορά στην ανοσοθεραπεία για το δηλητήριο των υμενόπτερων (Braun et al, 1925).

Μηχανισμοί Ανοσοθεραπείας Αλλεργιογόνων

Η ανοσοθεραπεία αλλεργιογόνων περιλαμβάνει την επαναλαμβανόμενη χορήγηση εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων, σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις, για την απευαισθητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι κύριοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη μετατόπιση της ανοσολογικής απόκρισης από Th2 (αλλεργική) σε Th1 (μη αλλεργική), επαγωγή ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs) και παραγωγή

αντισωμάτων IgG4 που εμποδίζουν την αλληλεπίδραση αλλεργιογόνων με την IgE (Kucuksezer et al, 2020).

Διαμόρφωση αποκρίσεων T-κυττάρων

Η ανοσοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ανάπτυξη των T- ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs), τα οποία διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της ανοσιακής ανοχής. Αυτά τα κύτταρα καταστέλλουν τα ειδικά για αλλεργιογόνα δραστικά T κύτταρα και μειώνουν την παραγωγή κυτοκίνης, μειώνοντας έτσι τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Durham et al., 2016).

Αλλαγές που προκαλούνται από B-κύτταρα

Ταυτόχρονα με τη διαμόρφωση των T-κυττάρων, η ανοσοθεραπεία επηρεάζει επίσης τις αποκρίσεις των B-κυττάρων, κυρίως ενισχύοντας την παραγωγή της ειδικής για το αλλεργιογόνο IgG4. Αυτά τα αντισώματα ανταγωνίζονται την IgE για τη δέσμευση αλλεργιογόνων, μειώνοντας την πιθανότητα ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων, η οποία είναι ένα κρίσιμο βήμα στην αλλεργική απόκριση (Rachid et al., 2012).

Κλινική Αποτελεσματικότητα Ανοσοθεραπείας Αλλεργιογόνων

Η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας έχει επικυρωθεί εκτενώς σε αναπνευστικές αλλεργίες όπως η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα, καθώς και για τις αλλεργίες σε δηλητήριο υμενόπτερων και τροφές. Διαχρονικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η ανοσοθεραπεία όχι μόνο μειώνει τα συμπτώματα αλλεργίας

αλλά μειώνει επίσης την ανάγκη για συμβατικά φάρμακα για την αλλεργία (Canonica et al., 2015).

Αναπνευστικές αλλεργίες

Μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε αρκετές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και έδειξε σημαντική μείωση στα συμπτώματα και τις βαθμολογίες φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς που έλαβαν υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (sublingual, SLIT) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τις αλλεργίες στη γύρη χόρτου (Nelson et al, 2015).

Αλλεργίες από δηλητήριο

Για τις αλλεργίες στο δηλητήριο, η ανοσοθεραπεία είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, μειώνοντας τον κίνδυνο συστηματικών αντιδράσεων σε επόμενα τσιμπήματα έως και 95%. Αυτή η θεραπεία θεωρείται πλέον το πρότυπο φροντίδας για άτομα με ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων (Golden et al., 2018).

Τροφικές αλλεργίες

Η αναδυόμενη έρευνα προτείνει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για την ανοσοθεραπεία σε τροφικές αλλεργίες, ιδιαίτερα στις αλλεργίες στα φιστίκια, όπου η ανοσοθεραπεία από το στόμα έχει δείξει δυνατότητα αύξησης του ορίου ευαισθησίας, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων (Sampson et al., 2014).

Μέθοδοι χορήγησης ανοσοθεραπείας

Διάφορες μέθοδοι χορήγησης ανοσοθεραπείας καλύπτουν διαφορετικούς τύπους αλλεργιών, συμπεριλαμβανομένων περιβαλλοντικών και ορισμένων τροφικών αλλεργιών. Ακολουθούν οι κύριοι τρόποι χορήγησης ανοσοθεραπείας (Hochfelder et al, 2013):

Υποδόρια Ανοσοθεραπεία (subcutaneous immunotherapy, SCIT):

Η SCIT, ή τα εμβόλια αλλεργίας, είναι η πιο παραδοσιακή και καλά ερευνημένη μορφή ανοσοθεραπείας. Περιλαμβάνει την έγχυση μικρών, σταδιακά αυξανόμενων ποσοτήτων του αλλεργιογόνου απευθείας κάτω από το δέρμα. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία αλλεργιών σε γύρη, ακάρεα σκόνης, τρίχωμα κατοικίδιων ζώων και δηλητήριο εντόμων. Η αρχική φάση, γνωστή ως φάση συσσώρευσης, συνήθως περιλαμβάνει εβδομαδιαίες ενέσεις με αυξανόμενες συγκεντρώσεις αλλεργιογόνων μέχρι να επιτευχθεί μια δόση συντήρησης. Αυτή η φάση διαρκεί περίπου 3 έως 6 μήνες. Η φάση συντήρησης περιλαμβάνει ενέσεις κάθε 4 έως 6 εβδομάδες και μπορεί να συνεχιστεί για 3 έως 5 χρόνια. Η SCIT είναι γνωστή για την αποτελεσματικότητά της στη μείωση των συμπτωμάτων αλλεργίας και της ανάγκης για φαρμακευτική αγωγή μακροπρόθεσμα.

Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία (sublingual immunotherapy, SLIT):

Η SLIT είναι μια νεότερη μέθοδος όπου τα αλλεργιογόνα χορηγούνται με τη μορφή δισκίων ή σταγόνων που διαλύονται κάτω από τη γλώσσα. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται συνήθως για γύρη χόρτου και αμβροσίας, ακάρεα σκόνης και διερευνάται και για άλλα αλλεργιογόνα. Σε αντίθεση με τη SCIT, η SLIT δεν

περιλαμβάνει ενέσεις, καθιστώντας το μια επιλογή χωρίς βελόνες που είναι ιδιαίτερα ελκυστική για τα παιδιά και όσους δεν επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν τη βελόνα. Η θεραπεία ξεκινά με ημερήσια δόση του αλλεργιογόνου, η οποία συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους ή πριν και κατά τη διάρκεια της περιόδου των αλλεργιών.

Ανοσοθεραπεία από του στόματος (oral immunotherapy, OIT):

Χρησιμοποιείται ειδικά για τροφικές αλλεργίες, Η OIT περιλαμβάνει την πρόσληψη μικρών ποσοτήτων αλλεργιογόνου τροφής, αυξάνοντας σταδιακά τη δόση με την πάροδο του χρόνου υπό αυστηρή ιατρική παρακολούθηση. Αυτή η προσέγγιση στοχεύει στην αύξηση του ορίου που προκαλεί μια αντίδραση, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων από τυχαία έκθεση. Η OIT χρησιμοποιείται κυρίως για φιστίκια, γάλα, αυγά και ορισμένους ξηρούς καρπούς.

Επιδερμική Ανοσοθεραπεία (epicutaneous immunotherapy, EPIT):

Η EPIT είναι μια αναδυόμενη μέθοδος όπου τα αλλεργιογόνα χορηγούνται μέσω ενός επιθέματος που τοποθετείται στο δέρμα. Αυτή η μέθοδος ερευνάται επί του παρόντος κυρίως για τροφικές αλλεργίες, όπως τα φιστίκια. Το αλλεργιογόνο στο έμπλαστρο απορροφάται μέσω του δέρματος, με στόχο την ενίσχυση της ανοχής. Η EPIT αντιπροσωπεύει μια μη επεμβατική, δυνητικά ασφαλέστερη οδό χορήγησης που θα μπορούσε να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων.

Ασφάλεια και ανεκτικότητα

Ενώ η ανοσοθεραπεία είναι γενικά ασφαλής, σχετίζεται με πιθανούς κινδύνους όπως η αναφυλαξία, ιδιαίτερα με την υποδόρια ανοσοθεραπεία. Η ανάπτυξη ραφιναρισμένων εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων και βελτιωμένα πρωτόκολλα χορήγησης έχουν βελτιώσει σημαντικά το προφίλ ασφάλειας της ανοσοθεραπείας (Cox et al., 2016).

Αλλεργικές παθήσεις στους ηλικιωμένους

Εισαγωγή στα αλλεργικά νοσήματα στους ηλικιωμένους

Τα ηλικιωμένα άτομα αντιπροσωπεύουν ένα ταχέως δημογραφικά αναπτυσσόμενο πληθυσμό και με αυτή την εξέλιξη, υπάρχει μια αυξανόμενη επικράτηση καταστάσεων που παραδοσιακά δεν σχετίζονται με τη γήρανση, όπως οι αλλεργικές παθήσεις. Παραδοσιακά θεωρούμενες ως παθήσεις που επηρεάζουν νεότερους πληθυσμούς, οι αλλεργικές παθήσεις αναγνωρίζονται πλέον ως σημαντικές για την υγεία των ηλικιωμένων, απαιτώντας βαθύτερη κατανόηση και προσαρμοσμένη προσέγγιση στη διαχείρισή τους (Ventura et al, 2017).

Ανοσολογικές αλλαγές στους ηλικιωμένους

Η γήρανση συνδέεται με σημαντικές αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα, μια διαδικασία που αναφέρεται ως ανοσογήρανση. Αυτό το φαινόμενο επηρεάζει τόσο το ενδογενές όσο και το επίκτητο σκέλος του ανοσοποιητικού συστήματος και έχει

σημαντικές επιπτώσεις στην εμφάνιση και την εξέλιξη των αλλεργικών παθήσεων.

Οι βασικές πτυχές της ανοσογήρανσης περιλαμβάνουν:

- **Θυμική υποστροφή:** Ο θύμος, όπου ωριμάζουν τα T-κύτταρα, μειώνεται σταδιακά σε μέγεθος και λειτουργία με την ηλικία, μειώνοντας την ικανότητα του σώματος να παράγει νέα T-κύτταρα. Τα T-κύτταρα είναι ζωτικής σημασίας για την ενορχήστρωση της ανοσολογικής απόκρισης στα αλλεργιογόνα. Στους ηλικιωμένους, υπάρχει μια αξιοσημείωτη μείωση στον αριθμό των κυκλοφορούντων T-κυττάρων λόγω της συρρίκνωσης του θύμου, η οποία μειώνει και την ικανότητα παραγωγής κυττάρων του θύμου. Επιπλέον, υπάρχει συσσώρευση γηρασμένων T-κυττάρων και T-κυττάρων μνήμης που έχουν μειωμένη πολλαπλασιαστική ικανότητα και αλλοιωμένα προφίλ κυτοκίνης. Αυτή η μετατόπιση στη δυναμική των T-κυττάρων οδηγεί σε μειωμένη επιτήρηση των T-κυττάρων και μειωμένη ικανότητα δημιουργίας αποτελεσματικών αποκρίσεων σε νέα αλλεργιογόνα, ενώ δυνητικά αυξάνει τις ακατάλληλες αποκρίσεις σε αβλαβείς ουσίες (Oh et al, 2019).

- **Δραστηριότητα B-Κυττάρων:** Τα B-κύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αντισωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της IgE, η οποία παίζει κεντρικό ρόλο στις αλλεργικές αντιδράσεις. Με τη γήρανση, παρατηρείται μείωση της λεμφοποίησης των B-κυττάρων και μια στροφή στους πληθυσμούς B-κυττάρων προς έναν πιο εξαντλημένο φαινότυπο με λιγότερη ποικιλομορφία στο φάσμα των B-κυττάρων. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε εξασθενημένη παραγωγή ειδικών αντισωμάτων και αύξηση της παραγωγής αυτοαντισωμάτων, γεγονός που μπορεί να περιπλέξει περαιτέρω την ανοσολογική απόκριση (Ma et al, 2019).

- **Κυτταρική γήρανση:** Υπάρχει συσσώρευση γηρασμένων ανοσοκυττάρων που παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργικότητα και αυξημένη προφλεγμονώδη κατάσταση. Η γήρανση επηρεάζει το περιβάλλον των κυτοκινών, με μια γενική στροφή προς μια προφλεγμονώδη κατάσταση γνωστή ως «φλεγμονή-γήρανση». Αυτό περιλαμβάνει αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α) και μια μείωση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-10 (IL-10). Τέτοιες αλλαγές μπορεί να επιδεινώσουν την αλλεργική φλεγμονή ή να καταστείλουν ενδεχομένως τις απαραίτητες ανοσολογικές αποκρίσεις. Επιπλέον, αλλαγές στην παραγωγή αντισωμάτων, ειδικά της IgE, μπορεί να οδηγήσουν είτε σε άτυπη εμφάνιση αλλεργιών είτε σε μειωμένη αντίδραση σε αλλεργιογόνα (Shive et al, 2022).

- **Μετατόπιση στην Ανοσολογική Απόκριση:** Οι ηλικιωμένοι βιώνουν μια μετατόπιση από Th1 (με τη μεσολάβηση κυττάρων) σε Th2 (μεσολαβούμενες από αντισώματα) ανοσοαποκρίσεις, προδιαθέτοντάς τους σε αλλεργικές και αυτοάνοσες καταστάσεις (Vitlic et al, 2014).

Αυτές οι ανοσολογικές αλλαγές συμβάλλουν στην αυξημένη πολυπλοκότητα της διάγνωσης και της διαχείρισης των αλλεργιών στους ηλικιωμένους, καθώς αυτές οι τροποποιήσεις μπορούν να καλύψουν ή να μιμηθούν αλλεργικές αντιδράσεις.

Κλινικές Επιπτώσεις της Ανοσογήρανσης

Οι ανοσολογικές αλλαγές που προκαλεί η γήρανση έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην κλινική παρουσίαση των αλλεργικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους (Di Lorenzo et al, 2023):

1. Άτυπη παρουσίαση:

Λόγω της αλλοιωμένης ανοσολογικής απόκρισης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν άτυπα ή λιγότερο έντονα συμπτώματα αλλεργίας. Για παράδειγμα, οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι λιγότερο σοβαρές και τα αναπνευστικά συμπτώματα μπορεί να μην ακολουθούν τα τυπικά πρότυπα που παρατηρούνται σε νεότερα άτομα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολίες στη διάκριση των αλλεργικών ασθενειών από άλλες καταστάσεις που είναι συχνές στην τρίτη ηλικία, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή η καρδιακή ανεπάρκεια.

2. Διαγνωστικές προκλήσεις:

Οι αλλαγές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού επηρεάζουν την αξιοπιστία των παραδοσιακών διαγνωστικών τεστ που χρησιμοποιούνται σε νεότερα άτομα, όπως δερματικές δοκιμές με τσίμπημα ή ειδικές μετρήσεις IgE. Αυτά τα τεστ μπορεί να δώσουν ψευδώς αρνητικά λόγω του αλλοιωμένου ανοσοποιητικού περιβάλλοντος ή της μειωμένης αντιδραστικότητας του δέρματος σε ηλικιωμένους.

3. Επιπλοκές διαχείρισης:

Η διαχείριση των αλλεργιών στους ηλικιωμένους πρέπει να λαμβάνει υπόψη όχι μόνο την αλλοιωμένη ανοσολογική απόκριση αλλά και την παρουσία πολλαπλών συννοσηροτήτων και την αυξημένη πιθανότητα πολυφαρμακίας. Η επιλογή των φαρμάκων πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά για να αποφευχθούν αλληλεπιδράσεις και πιθανές παρενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι πιο έντονες λόγω των αλλαγών στο μεταβολισμό και την απέκκριση του φαρμάκου που σχετίζονται με τη γήρανση.

Συχνές αλλεργικές παθήσεις στους ηλικιωμένους

Οι ηλικιωμένοι μπορούν να εμφανίσουν τις παρακάτω αλλεργικές παθήσεις (Bom et al, 2009)

Αναπνευστικές αλλεργίες

- Αλλεργική ρινίτιδα: Συχνά υποδιαγνωσμένη στους ηλικιωμένους. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πταρμό, ρινική συμφόρηση και ρινικό κνησμό. Ο αντίκτυπος της πάθησης στην ποιότητα ζωής μπορεί να είναι σημαντικός, επηρεάζοντας τον ύπνο και τις καθημερινές δραστηριότητες.
- Άσθμα: Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνο στους ηλικιωμένους λόγω της αλληλεπικάλυψης του με άλλες αναπνευστικές παθήσεις όπως η ΧΑΠ. Η διάγνωση απαιτεί προσεκτική διαφορική διάγνωση για να εξασφαλιστεί η κατάλληλη διαχείριση.

Αλλεργίες που σχετίζονται με το δέρμα

- Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής: Προκαλούμενη από την επαφή με αλλεργιογόνα όπως το νικέλιο ή τοπικά φάρμακα, αυτή η κατάσταση είναι διαδεδομένη λόγω της μειωμένης λειτουργίας φραγμού του δέρματος σε ηλικιωμένα άτομα.
- Κνίδωση και αγγειοοίδημα: Αυτές οι καταστάσεις εμφανίζονται συχνά χωρίς αλλεργικό έναυσμα στους ηλικιωμένους αλλά απαιτούν διαχείριση για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την πρόληψη των επιπλοκών.

Τροφικές αλλεργίες και ευαισθησίες

Αν και λιγότερο συχνές, οι τροφικές αλλεργίες μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αντιδράσεις στους ηλικιωμένους, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας. Η πρόκληση έγκειται στη διάγνωση αυτών των αλλεργιών λόγω μη ειδικών γαστρεντερικών συμπτωμάτων που μπορεί επίσης να είναι ενδεικτικά άλλων προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με την ηλικία.

Φαρμακευτικές αλλεργίες

Δεδομένης της υψηλής συχνότητας πολυφαρμακίας στους ηλικιωμένους, οι φαρμακευτικές αλλεργίες αποτελούν σημαντική ανησυχία. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να κυμαίνονται από ήπια δερματικά εξανθήματα έως σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις όπως η αναφυλαξία ή το σύνδρομο Stevens-Johnson. Η διάκριση μεταξύ αλλεργικών και ανεπιθύμητων ενεργειών είναι κρίσιμη για την ασφαλή διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής.

Αλλεργία στο δηλητήριο των υμενόπτερων

Οι συννοσηρότητες που σχετίζονται με την ηλικία είναι πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αυξημένη σοβαρότητα της αναφυλαξίας που προκαλείται μετά από δήγμα υμενόπτερου στους ηλικιωμένους (Campbell et al, 2011). Οι ταυτόχρονες καρδιαγγειακές παθήσεις θα μπορούσαν να βλάψουν τους καρδιαγγειακούς αντισταθμιστικούς μηχανισμούς κατά τη διάρκεια της αναφυλαξίας (Lieberman et al, 2015). Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπόψη η λήψη φαρμάκων, ιδιαίτερα βήτα-αναστολέων και αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, που μπορεί να εμποδίσουν την ικανότητα ενός ατόμου να

αντισταθμίσει και να ανακάμψει κατά τη διάρκεια της αναφυλαξίας (Lee et al, 2013). Άλλος παράγοντας που επηρεάζει την πορεία της αναφυλαξίας μετά από δήγμα υμενόπτερου στους ηλικιωμένους είναι η αλλοιωμένη αντίδραση των μαστοκυττάρων λόγω παραγόντων που σχετίζονται με τη γήρανση (Nguyen et al, 2005).

Διαγνωστικές Προκλήσεις

Η διάγνωση των αλλεργιών στους ηλικιωμένους περιπλέκεται από διάφορους παράγοντες (Yildiz et al, 2021):

- Άτυπη παρουσίαση: Τα συμπτώματα αλλεργικών παθήσεων στους ηλικιωμένους μπορεί να μην ακολουθούν τα τυπικά πρότυπα που παρατηρούνται σε νεότερα άτομα.
- Συννοσηρότητες: Πολλαπλές συνυπάρχουσες παθήσεις μπορεί να συγκαλύψουν ή να περιπλέξουν την εμφάνιση αλλεργιών.
- Μειωμένη Δερματική Αντίδραση: Οι αλλαγές στο δέρμα που σχετίζονται με την ηλικία μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικά στα δερματικά τεστ που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση αλλεργιών.

Σκοπός της μελέτης

Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης είναι να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ειδικής ανοσοθεραπείας για το

δηλητήριο υμενοπτέρων σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω με ιστορικό αναφυλαξίας που προκαλείται από το δηλητήριο.

Η μελέτη αυτή επιδιώκει να προσδιορίσει:

1. Αποτελεσματικότητα της Ανοσοθεραπείας: Εάν η ανοσοθεραπεία μπορεί να απευαισθητοποιήσει επιτυχώς τους ηλικιωμένους ασθενείς στο δηλητήριο των υμενοπτέρων, μειώνοντας έτσι τη σοβαρότητα των αλλεργικών αντιδράσεων σε επακόλουθες εκθέσεις σε τσιμπήματα υμενόπτερων.
2. Ασφάλεια και ανεκτικότητα: Η συχνότητα και η φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια του κύκλου ανοσοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της συσχέτισης μεταξύ της αρχικής σοβαρότητας της αλλεργικής αντίδρασης και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
3. Βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής: Πώς η ανοσοθεραπεία επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ασθενών, ιδιαίτερα την ικανότητά τους να συμμετέχουν σε υπαίθριες δραστηριότητες χωρίς φόβο σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων.
4. Συσχέτιση διαγνωστικών εργαλείων: Η σχέση μεταξύ διαγνωστικών μέτρων [(δοκιμές δέρματος και Radioallergosorbent test (RAST)] και κλινικών αποτελεσμάτων, για την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας αυτών των δοκιμών στον προσδιορισμό της σοβαρότητας των αλλεργικών αντιδράσεων και της επιτυχίας της ανοσοθεραπείας.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης στοχεύουν να παράσχουν πολύτιμες γνώσεις σε κλινικούς ιατρούς και αλλεργιολόγους για τη βελτιστοποίηση των πρωτοκόλλων ανοσοθεραπείας για τις αλλεργίες από δηλητήριο υμενόπτερων στον ηλικιωμένο

πληθυσμό, συμβάλλοντας τελικά στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών και στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πληθυσμός μελέτης

Κριτήρια Εισαγωγής: Οι συμμετέχοντες πρέπει να είναι άνω των 60 ετών.

Ιατρικό ιστορικό: Απαιτείται θετικό ιστορικό αναφυλαξίας λόγω δηλητηρίου υμενοπτέρων για ένταξη.

Δημογραφικές πληροφορίες: Συλλογή δεδομένων σχετικά με το οικιστικό περιβάλλον του ασθενούς (αγροτική έναντι αστικής) και την ηλικιακή κατανομή.

Αναγνώριση αλλεργίας: Εντοπίστηκαν συγκεκριμένοι τύποι αλλεργιών στο δηλητήριο των υμενοπτέρων (π.χ. μέλισσες, σφήκες).

Κατάταξη σοβαρότητας: Ταξινόμηση με βάση τη σοβαρότητα των αρχικών αλλεργικών αντιδράσεων πριν από την ανοσοθεραπεία.

Μέτρα Αποτελέσματος Ανοσοθεραπείας

Ποσοστό επιτυχίας: Αξιολόγηση του κατά πόσο οι ασθενείς μπορούν να ανεχθούν με ασφάλεια την έκθεση σε φυσικούς νυγμούς υμενοπτέρων μετά από ανοσοθεραπεία.

Ανοχή στη θεραπεία: Παρακολούθηση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ή επιπλοκών κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας.

Διαγνωστική συσχέτιση: Ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ των αποτελεσμάτων των δερματικών δοκιμών και των επιπέδων της RAST με τη σοβαρότητα των αρχικών αντιδράσεων.

Έγινε έλεγχος και ως προς την θεραπευτική τους αγωγή και αν αυτές οι θεραπείες, επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στο δηλητήριο υμενοπτέρων.

Παρακολούθηση Ασθενούς

Συνεχής παρακολούθηση τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών ασθενών για την αξιολόγηση της ανταπόκρισής τους στην ανοσοθεραπεία για το δηλητήριο των υμενοπτέρων.

Διάρκεια: Η περίοδος παρακολούθησης θα εκτείνεται σε 10 χρόνια για την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων.

Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας

Ο έλεγχος αποτελεσματικότητας γίνεται με την απάντηση του ασθενούς στις φυσικές προκλήσεις (νυγμοί από μέλισσα ή σφήκα), ή από την ανταπόκριση τους σε νυγμούς στη φύση (field stings).

Ανοσοθεραπεία

Πρωτόκολλο χορήγησης: Ακολουθήθηκε υπερταχύ σχήμα ανοσοθεραπείας (ultra rush schedule). Όλοι οι ασθενείς είναι εφοδιασμένοι και εκπαιδευμένοι να χρησιμοποιήσουν ένεση αδρεναλίνης αν χρειαστεί σε πιθανό νέο νυγμό υμενοπτέρου.

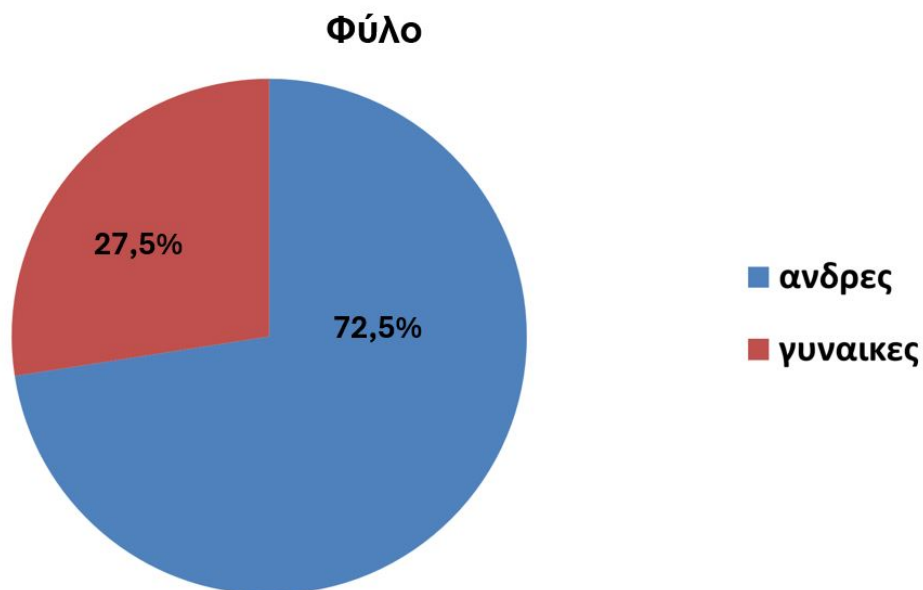
Ανάλυση δεδομένων

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Microsoft Windows Excel (v16.0). Επίσης χρησιμοποιήθηκε το AI ChatGPT 4.0 εργαλείο για τη δημιουργία εικόνων και πινάκων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

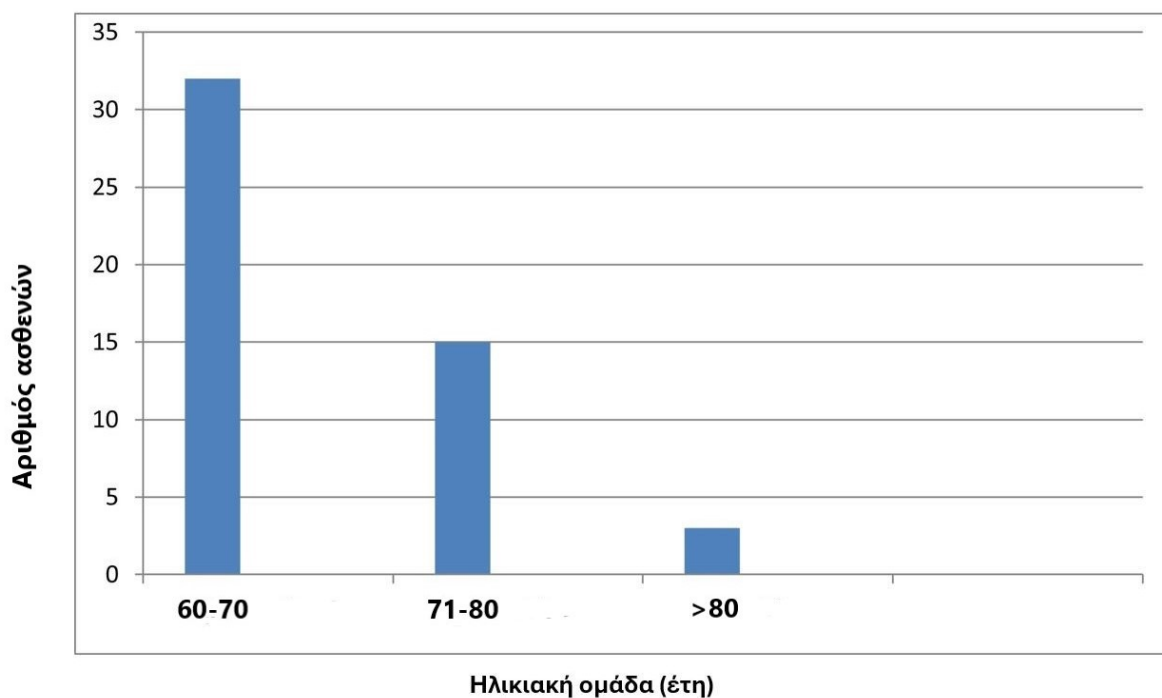
Συνολικά 51 ασθενείς >60 ετών που υποβλήθηκαν σε ειδική ανοσοθεραπεία (37 άνδρες και 14 γυναίκες) συμμετείχαν στη μελέτη μας. Η κατανομή του φύλου αποτυπώνεται στην εικόνα 7.

Εικόνα 7. Κατανομή του φύλου των συμμετεχόντων της μελέτης



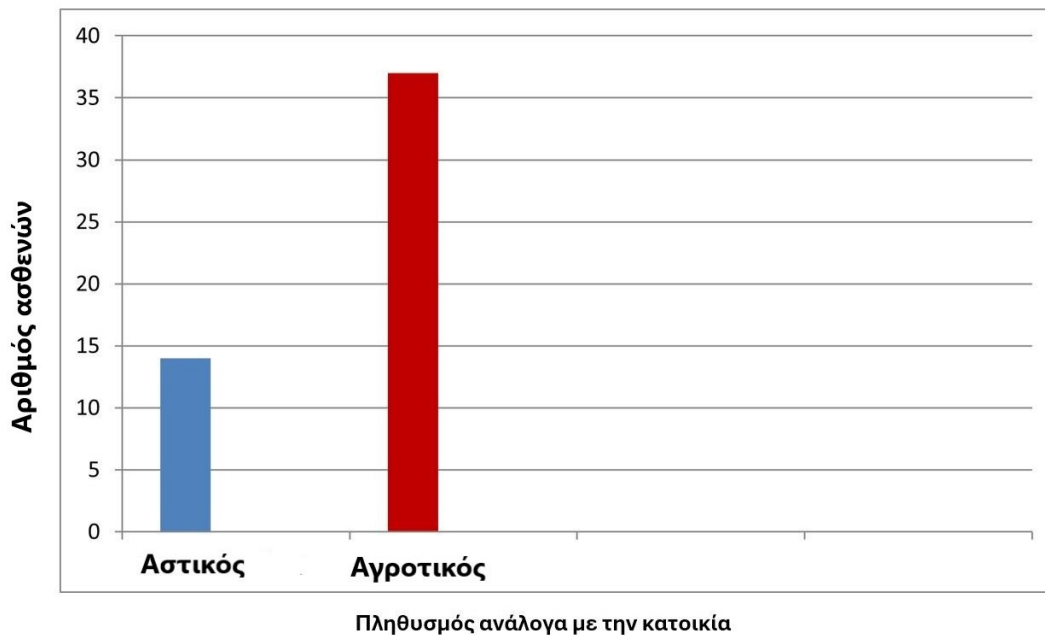
Τριάντα δύο ασθενείς ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα 60-70 ετών, 15 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 71-80 ετών και 3 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα άνω των 80 ετών (Εικόνα 8).

Εικόνα 8. Ταξινόμηση των ασθενών σε ηλικιακές ομάδες.



Τριάντα επτά ασθενείς ανήκουν στον αγροτικό πληθυσμό και 14 ασθενείς σε αστικές περιοχές (Εικόνα 9).

Εικόνα 9. Ταξινόμηση των ασθενών με βάση την περιοχή κατοικίας.



Πέντε από τους 51 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανοσοθεραπεία για τουλάχιστον 5 έτη και σταμάτησαν. Οι υπόλοιποι 46 συνεχίζουν ακόμα ανοσοθεραπεία (>10 έτη).

Η κατανομή ως προς το είδος του υπεύθυνου εντόμου είναι: 24 ασθενείς σε μέλισσα-honey bee venom, 23 ασθενείς σε κοινή σφήκα-common wasp venom, και 10 ασθενείς σε σφήκα-rarer wasp venom.

Πολλοί ασθενείς είναι αλλεργικοί σε περισσότερα από 1 υμενόπτερα (honey bee+common wasp 5, common wasp +rarer wasp 8) και κάνουν ανοσοθεραπεία σε δύο δηλητήρια.

Σε όλους έγινε έλεγχος με τρυπτάση, 45 ασθενείς παρουσίασαν φυσιολογική τρυπτάση (<11 ng/mL), 3 ασθενείς παρουσίασαν τρυπτάση 11-30 ng/mL και 3

ασθενείς παρουσίασαν τρυπτάση άνω των 30 ng/mL (Πίνακας 3). Όλοι οι ασθενείς ακόμα και με αυξημένη τρυπτάση ανταποκρίθηκαν στην ανοσοθεραπεία.

Πίνακας 4. Τιμές τρυπτάσης.

Τιμή τρυπτάσης	Αριθμός ασθενών	%
<11 ng/mL	45	88,2
11-30 ng/mL	3	5,9
>30 ng/mL	3	5,9

Κανείς από τους 51 ασθενείς δεν παρουσίασε αποτυχία στην ανοσοθεραπεία.

Μόνο 2 ασθενείς παρουσίασαν αντιδράσεις κατά την αύξηση της δόσης της θεραπείας στην ανοσοθεραπεία, και οι δύο στη μέλισσα, και οι δύο ανέχτηκαν τελικά την ανοσοθεραπεία.

Πίνακας 5. Συνολικά αποτελέσματα ανοσοθεραπείας

Αποτέλεσμα	Αριθμός ασθενών	%
Επιτυχημένη ανοσοθεραπεία	51	100
Αποτυχημένη ανοσοθεραπεία	0	0
Αντιδράσεις στην ανοσοθεραπεία	2	0,2

Όλοι ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια και οι 46 από αυτούς συνεχίζουν ακόμα (η συνέχιση της ανοσοθεραπείας στις πολύ σοβαρές αντιδράσεις έχει προστατευτικό ρόλο για όσο γίνεται προσφέροντας μια πολύ καλή ποιότητα ζωής σε αυτούς τους ασθενείς προστατεύοντας τους από πιθανή νέα αναφυλαξία σε τυχόν νέο νυγμό υμενοπτέρου.

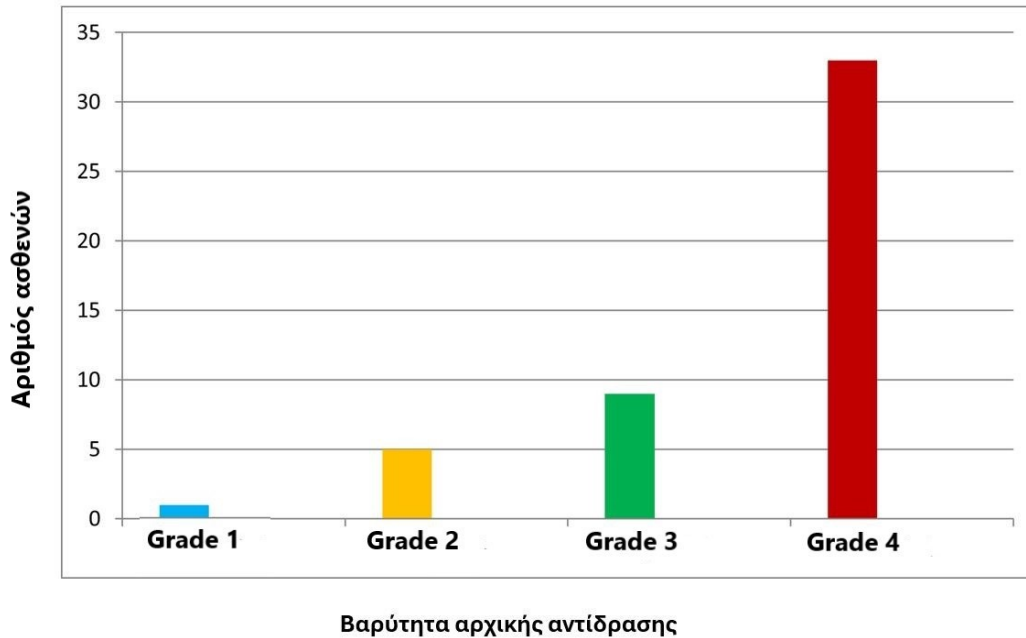
Στην διάρκεια αυτών των χρόνων 20 ασθενείς υποβλήθηκαν σε φυσικούς νυγμούς από ζωντανές μέλισσες, 20 ασθενείς σε σφήκες common/paper wasp και 11 δεν τιμπήθηκαν ποτέ από την έναρξη της ανοσοθεραπείας. Όλοι ανέχτηκαν πολύ καλά τους φυσικούς νυγμούς.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα προκλήσεων φυσικών νυγμών

Φυσικοί νυγμοί	Αριθμός ασθενών	Αποτέλεσμα
Honey bee	20	(-)
Common wasp paper wasp	20	(-)
Δεν ήθελαν/ Δεν έγινε πρόκληση	11	

Από τους 51 ασθενείς η βαρύτητα της αρχικής αντίδρασης ήταν Grade 2: 5 ασθενείς, Grade 3: 9 ασθενείς και Grade 4: 33 ασθενείς (Εικόνα 10).

Εικόνα 10. Ταξινόμηση των ασθενών με βάση την βαρύτητα της αρχικής αντίδρασης



Δηλαδή οι περισσότεροι (33/51) ασθενείς είχαν σχεδόν θανατηφόρες αντιδράσεις αρχικά πριν την ανοσοθεραπεία. Όλοι αυτοί οι ασθενείς κατάφεραν να θεραπευτούν ανεξάρτητα από την αρχική αντίδραση.

Στην πορεία των ασθενών αυτών, δύο παρουσίασαν καρκίνο, ένας εξ αυτών σταμάτησε, και ένας συνέχισε.

Από τους 51 ασθενείς, οι 35 είχαν κάποια συννοσηρότητα και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή. Από αυτούς τους 35 οι 9 παρουσιάζουν αυξημένα λιπίδια-δυσλιπιδαιμία, 2 βρογχικό άσθμα, 19 αρτηριακή υπέρταση, 7 θυρεοειδοπάθεια, 3 ψυχιατρικό νόσημα και 3 διαταραχές προστάτη.

Είκοσι από τους 51 ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα για το καρδιαγγειακό (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αναστολείς αγγειοτενσίνης-II, β-αναστολείς).

Στις διαγνωστικές δερματικές δοκιμασίες σε τιτλοποιημένες δόσεις δηλητηρίου (αλλεργικά τεστ σε honey bee venom, common wasp venom, paper wasp venom) παρατηρήθηκε χαμηλή ευαισθησία σε 10 ασθενείς στη μέλισσα, σε 18 ασθενείς στην κοινή σφήκα και σε 4 ασθενείς σε σφήκα χαρτιού.

Αντίθετα, υψηλή ευαισθησία παρατηρήθηκε σε 19 ασθενείς στη μέλισσα, σε 20 ασθενείς στην κοινή σφήκα, και 7 ασθενείς στη σφήκα χαρτιού. Οι ειδικές IgE (RAST) ήταν χαμηλές σε 15 ασθενείς σε δηλητήριο μέλισσας και υψηλές σε 12. Για τις σφήκες χαμηλές IgE παρατηρήθηκαν σε 18 ασθενείς και υψηλές σε 16 ασθενείς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρήση ειδικής ανοσοθεραπείας για ηλικιωμένους, ιδιαίτερα για άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, έδειξε σημαντική υπόσχεση στη διαχείριση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων στο δηλητήριο των υμενοπτέρων, όπως αποδεικνύεται από τη μελέτη μας . Οι άνω των 60 ετών ασθενείς αλλεργικοί στο δηλητήριο υμενοπτέρων, ανταποκρίνονται πολύ καλά στην ανοσοθεραπεία, η οποία τους προσφέρει εξαιρετική αποτελεσματικότητα σε πιθανό νέο νυγμό. Καθώς οι περισσότεροι ασθενείς μας ανήκουν στον αγροτικό πληθυσμό και επομένως έχουν αυξημένη έκθεση και κίνδυνο να ξανασιμπηθούν, η ανοσοθεραπεία τους προστατεύει. Οι περισσότεροι ασθενείς συνεχίζουν την ανοσοθεραπεία καθώς αυτό τους προσφέρει ασφάλεια και άρα πολύ υψηλή ποιότητα ζωής, χωρίς φόβο για αντίδραση σε πιθανό νέο νυγμό. Η ανοσοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς είναι

καλά ανεκτή, χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα ακόμα και σε αυτούς που έχουν αυξημένη τρυπτάση, άρα και πιθανότητα πολύ σοβαρής αντίδρασης. Τα υποκείμενα νοσήματα δεν αποτελούν αντένδειξη για τη διενέργεια ανοσοθεραπείας, ούτε επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της σε αυτούς τους ασθενείς.

Η μελέτη των Pospischil et al. συνέκρινε την ασφάλεια τριών διαφορετικών πρωτοκόλλων ανοσοθεραπείας με δηλητήριο υμενοπτέρων σε 143 ασθενείς ηλικίας 15-74 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συνολικά 147 θεραπείες με δηλητήριο μέλισσας ή σφήκας. Τα πρωτόκολλα που αξιολογήθηκαν περιελάμβαναν το πρωτόκολλο υπερταχείας (μισής ημέρας), το ταχείας (3 ημερών) και το cluster (3 εβδομάδων). Οι συστηματικές αντιδράσεις σημειώθηκαν σε 7,5% των περιπτώσεων και δεν ξεπέρασαν τη βαρύτητα του βαθμού II. Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 15 έως 74 ετών, με μέση ηλικία 46,3 έτη. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς στο cluster πρωτόκολλο εμφάνισαν τις περισσότερες συστηματικές αντιδράσεις (20%), ενώ τα πρωτόκολλα ταχείας (2,7%) και υπερταχείας (9,6%) θεραπείας παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά. Η ηλικία δεν φάνηκε να επηρεάζει την εμφάνιση συστηματικών αντιδράσεων, ενώ ο μεγαλύτερος κίνδυνος αντιδράσεων συσχετίστηκε με το δηλητήριο μέλισσας (14,8%) σε σχέση με το δηλητήριο σφήκας (3,2%) (Pospischil et al., 2020).

Η πρόσφατη μελέτη των Bozek et al. αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ανοσοθεραπείας με δηλητήριο σφηκών σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 60 ετών με πρωτόκολλο υπερταχείας θεραπείας, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα με νεότερους ασθενείς (18-35 ετών). Στη μελέτη συμμετείχαν 111 ασθενείς, εκ των οποίων οι 51 ήταν ηλικιωμένοι. Η ανοσοθεραπεία ήταν ασφαλής και για τις δύο ομάδες, χωρίς σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις, ενώ

παρατηρήθηκαν μόνο ήπιες τοπικές αντιδράσεις σε παρόμοιο ποσοστό μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία ενεργοποίησης βασεοφίλων, η οποία έδειξε σημαντική μείωση της δραστηριότητας CD63 σε 86% των ηλικιωμένων και 84% των νεότερων. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η ανοσοθεραπεία με δηλητήριο σφηκών είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε ηλικιωμένους, συγκρίσιμη με τους νεότερους, χωρίς να επηρεάζεται από τη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος (Božek et al., 2024).

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών της μελέτης μας κατοικεί σε αγροτικές περιοχές, πιθανώς λόγω της υψηλότερης έκθεσης σε υμενόπτερα σε αυτές τις περιοχές. Η επιτυχία της ανοσοθεραπείας σε όλες τις ηλικιακές υποομάδες, με αξιοσημείωτη συνέχιση σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία για πάνω από μια δεκαετία, υπογραμμίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης σε ένα δημογραφικό τυπικά ευάλωτο σε σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (Pfaar et al., 2018).

Στη μελέτη μας παρατηρούμε επικράτηση της αλλεργίας σε νυγμό υμενοπτέρου στο αντρικό φύλο και στον πληθυσμό των ηλικιωμένων. Η ευαισθητοποίηση στο νυγμό υμενοπτέρου είναι πιο συχνή στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες. Στις περισσότερες μελέτες που αφορούν αναφυλαξία μετά από νυγμό υμενοπτέρου, οι άνδρες επηρεάζονται πιο συχνά απ' ότι οι γυναίκες (Grigoreas et al, 1997).

Και οι 51 ηλικιωμένοι ασθενείς ανταποκρίθηκαν θετικά στην ανοσοθεραπεία με δηλητήριο, κάτι που είναι σύμφωνο με τη βιβλιογραφία που υποδηλώνει υψηλό ποσοστό επιτυχίας της ανοσοθεραπείας με δηλητήριο σε διάφορες ηλικιακές ομάδες (Golden et al., 2017). Συγκεκριμένα, δεν αναφέρθηκαν αποτυχίες και οι δύο περιπτώσεις όπου η κλιμάκωση της δόσης συνοδεύτηκε από αντιδράσεις, αυτές

αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία, υποδεικνύοντας ισχυρά πρωτόκολλα και στρατηγικές διαχείρισης ασθενών. Η ουσιαστική εκπροσώπηση ασθενών με αρχικές αντιδράσεις βαθμού 4 (64,7%) που πέτυχαν επιτυχή θεραπευτικά αποτελέσματα υπογραμμίζει τη δυνητική σωτήρια ικανότητα της ανοσοθεραπείας στη θεραπεία σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων.

Η μακροπρόθεσμη δέσμευση στη θεραπεία, με το 90,2% των ασθενών να συνεχίζουν τη θεραπεία πέραν των 10 ετών, είναι ενδεικτική των αντιληπτών οφελών της στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην παροχή προστασίας από την αναφυλαξία - μια κρίσιμη παράμετρος δεδομένου του υψηλότερου επιπολασμού των συννοσηροτήτων σε αυτήν την ηλικία ομάδα. Η ικανότητα αυτών των ασθενών να ανέχονται επακόλουθες προκλήσεις υμενόπτερων χωρίς ανεπιθύμητες αντιδράσεις επιβεβαιώνει περαιτέρω την προστατευτική αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης ανοσοθεραπείας (Patella et al, 2012).

Η θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με ειδική ανοσοθεραπεία για αλλεργίες στο δηλητήριο εισάγει πολύπλοκες προκλήσεις, ιδιαίτερα λόγω του υψηλού επιπολασμού των συννοσηρών καταστάσεων. Στην παρατηρούμενη κοόρτη, ένα σημαντικό 68,6% των ασθενών διαχειρίζονταν πρόσθετα προβλήματα υγείας, γεγονός που είναι ενδεικτικό της γενικής πολυπλοκότητας της υγείας που σχετίζεται με τη γήρανση του πληθυσμού. Μεταξύ αυτών, η αρτηριακή υπέρταση ήταν η πιο συχνή, επηρεάζοντας πάνω από το ένα τρίτο των συμμετεχόντων. Αυτός ο επιπολασμός αντανακλά ευρύτερες επιδημιολογικές τάσεις όπου η αρτηριακή υπέρταση είναι μια κορυφαία χρόνια πάθηση μεταξύ των ηλικιωμένων, επηρεάζοντας διάφορα θεραπευτικά αποτελέσματα (Mancia et al., 2013).

Η ενσωμάτωση της ανοσοθεραπείας με τη φαρμακολογική διαχείριση των συννοσηρών καταστάσεων είναι πολύπλοκη λόγω των πιθανών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων. Τα καρδιαγγειακά φάρμακα, όπως οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και οι β-αναστολείς, που συνταγογραφήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς στη μελέτη, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα πρωτόκολλα ανοσοθεραπείας. Για παράδειγμα, οι β-αναστολείς είναι γνωστό ότι δυνητικά επιδεινώνουν την αναφυλαξία και μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ανοσοθεραπείας με αλλεργιογόνα (Mosbech et al., 2000). Μπορούν να εμποδίσουν την αποτελεσματικότητα των θεραπειών έκτακτης ανάγκης όπως η επινεφρίνη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, περιπλέκοντας έτσι τις επείγουσες παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας (Lang et al., 2008).

Η διαχείριση αυτών των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων απαιτεί σχολαστικά σχέδια θεραπείας ειδικά για τον ασθενή. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να σταθμίσουν τα οφέλη από τη συνέχιση της θεραπείας με β-αναστολείς έναντι των κινδύνων που εγκυμονεί κατά τη διάρκεια ειδικής ανοσοθεραπείας, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων. Μπορεί να είναι απαραίτητο να προσαρμοστούν οι δοσολογίες ή να γίνει αντικατάσταση φαρμάκων με εναλλακτικές που ενέχουν μικρότερο κίνδυνο αλληλεπίδρασης κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας. Επιπλέον, η στενή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες είναι απαραίτητη κατά την έναρξη ή την τροποποίηση της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα (Lang et al, 2008). Ωστόσο αξίζει να αναφερθεί ότι η ηλικία άνω των 65 ετών, η ύπαρξη καρδιαγγειακών παθήσεων

καθώς και η λήψη β αποκλειστών, δεν αποτελούν κριτήρια για την μη διεξαγωγή της ανοσοθεραπείας σε υμενόπτερα. Απόλυτη αντένδειξη αποτελούν το μη ελεγχόμενο άσθμα, αυτοάνοσες παθήσεις σε ενεργή μορφή, η εγκυμοσύνη (έναρξη της ανοσοθεραπείας), παιδιά ηλικίας < 2 ετών και ασθενείς με acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (Pitsios et al, 2019).

Η τρυπτάση του ορού αναγνωρίζεται ως ένας κρίσιμος βιοδείκτης για τη συστηματική ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και είναι συχνά αυξημένη σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, όπως η αναφυλαξία. Η χρησιμότητα της μέτρησης της τρυπτάσης στο πλαίσιο της ανοσοθεραπείας, ειδικά στους ηλικιωμένους, προσφέρει πολύτιμες γνώσεις για τη διάγνωση και τη διαχείριση των αλλεργικών ασθενειών, αλλά επίσης θέτει μοναδικές κλινικές προκλήσεις.

Η τρυπτάση, που απελευθερώνεται κυρίως από τα μαστοκύτταρα κατά τη διάρκεια αλλεργικών αντιδράσεων, χρησιμεύει ως δείκτης ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων. Τα αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης ορού συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων. Στην κοόρτη που μελετήθηκε, το 11,8% των ηλικιωμένων ασθενών εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης, γεγονός που θα μπορούσε να υποδηλώνει προδιάθεση για πιο σοβαρές αλλεργικές αποκρίσεις. Παρά αυτά τα αυξημένα επίπεδα, η ευνοϊκή ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία που παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς υποδηλώνει ότι, ενώ η τρυπτάση είναι καλός δείκτης για την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, μπορεί να μην συσχετίζεται άμεσα με τα κλινικά αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας με δηλητήριο σε ηλικιωμένους ασθενείς (Aniceto et al, 2019).

Η σχέση ηλικίας-βαρύτητας στην αλλεργία στο δήγμα υμενόπτερων έχει μελετηθεί στο παρελθόν (Rueff et al, 2009, van der Linden et al, 1994). Οι Rueff et al. πρότειναν ότι η μεγαλύτερη ηλικία σε ασθενείς με αλλεργία στο δήγμα υμενόπτερων είναι ένας παράγοντας που σχετίζεται με καρδιακή ανακοπή, αναφυλακτικό σοκ και απώλεια συνείδησης (Rueff et al, 2009). Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε 324 άτομα που υποβλήθηκαν σε πρόκληση με νυγμό, οι Van der Linden et al. έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της σοβαρότητας των αντιδράσεων μετά από πρόκληση νυγμού (van der Linden et al, 1994). Οι Arzt et al. ανέφεραν ότι άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων από δήγμα εντόμων (Arzt et al, 2016). Το Ευρωπαϊκό Μητρώο Αναφυλαξίας επισημαίνει όχι μόνο μια αντιστοιχία της σοβαρότητας των αναφυλακτικών αντιδράσεων με την ηλικία αλλά και με συχνότερη συνύπαρξη καρδιαγγειακών συμπτωμάτων (Worm et al, 2018).

Ο λόγος πίσω από αυτό το φαινόμενο παραμένει ασαφής, αν και διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος σε αυτούς τους ασθενείς είναι ύποπτες. Μελέτες εντοπίζουν αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης ορού σε ηλικιωμένα άτομα ως ατομικός παράγοντας κινδύνου για σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις μετά από δήγμα.

Υποκείμενες αιτίες για αυτά τα αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης ορού σε ηλικιωμένους θα μπορούσαν να ευθύνονται, τουλάχιστον εν μέρει, για αυξημένη σοβαρότητα αλλεργικής αντίδρασης που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που συχνά παραβλέπονται αρχικά, θα μπορούσαν να παίξουν κάποιο ρόλο ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και γι' αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν. Προτείνεται ότι ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αυξημένες δόσεις δηλητηρίου κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας καθώς και το διάστημα

της θεραπείας να είναι μακροχρόνιο όπως συνιστάται για ασθενείς με
μαστοκυττάρωση (Guenova et al, 2010).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς:

1. Μικρό μέγεθος δείγματος: Με μόνο 51 συμμετέχοντες, τα ευρήματα της μελέτης ενδέχεται να μην μπορούν να γενικευτούν στον ευρύτερο πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων με αλλεργίες στο δηλητήριο.
2. Έλλειψη ομάδας ελέγχου: Χωρίς ομάδα ελέγχου, είναι δύσκολο να αποδοθούν οριστικά τα παρατηρούμενα οφέλη στην ανοσοθεραπεία, σε αντίθεση με άλλους εξωτερικούς παράγοντες ή φυσική εξέλιξη της νόσου.
3. Σχεδιασμός ενός κέντρου: Καθώς η μελέτη διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο, τα αποτελέσματα ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζουν διακυμάνσεις στην ανταπόκριση στη θεραπεία που θα μπορούσαν να εμφανιστούν σε διαφορετικά γεωγραφικά διαμερίσματα ή κέντρα.
4. Διάρκεια παρακολούθησης: Αν και η μελέτη έχει μακρά περίοδο παρακολούθησης, ενδέχεται να χρειαστούν μεγαλύτερες διάρκειες για την πλήρη κατανόηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ανοσοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς.
5. Υποκειμενικά μέτρα αποτελεσματικότητας: Η εξάρτηση από τις αναφορές ασθενών για αποτελέσματα που σχετίζονται με την ανοχή στα τσιμπήματα και την

ποιότητα ζωής μπορεί να εισάγει μεροληψία, καθώς αυτά είναι υποκειμενικά και ενδέχεται να μην αντιπροσωπεύουν με ακρίβεια κλινική βελτίωση.

6. Συννοσηρότητες και Πολυφαρμακία: Ο υψηλός επιπολασμός των συνοδών παθήσεων και η χρήση πολλαπλών φαρμάκων στους ηλικιωμένους θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα, είτε επιδεινώνοντας είτε συγκαλύπτοντας τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας.

Η αντιμετώπιση αυτών των περιορισμών σε μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να βοηθήσει στην ενίσχυση των αποδεικτικών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ανοσοθεραπείας με δηλητήριο υμενοπτέρων σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Μελλοντικές θεωρήσεις για μελέτες ανοσοθεραπείας στους ηλικιωμένους

1. Διαχρονικές μελέτες παρακολούθησης

- Σκοπός: Η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας σε ηλικιωμένους.
- Περιγραφή: Παρακολούθηση των ασθενών για εκτεταμένες περιόδους (π.χ. 10-20 χρόνια) για παρατήρηση της διάρκειας των επιδράσεων της ανοσοθεραπείας, τη συχνότητα των παρενεργειών όψιμης έναρξης και τον αντίκτυπο στο προσδόκιμο ζωής και την ποιότητα.

- Αναμενόμενα αποτελέσματα: Βελτιωμένη κατανόηση των ανοσολογικών αλλαγών με την πάροδο του χρόνου και καλύτερα προσαρμοσμένα πρωτόκολλα θεραπείας για τους ηλικιωμένους.

2. Διευρυμένες Δημογραφικές Μελέτες

- Σκοπός: Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας σε ένα ευρύτερο δημογραφικό εύρος, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων εθνοτήτων, γεωγραφικών τοποθεσιών και κοινωνικοοικονομικών υποβάθρων.
- Περιγραφή: Αύξηση της ποικιλομορφίας της ομάδας ασθενών για να κατανοηθεί πώς οι δημογραφικοί παράγοντες επηρεάζουν τα αποτελέσματα της θεραπείας.
- Αναμενόμενα αποτελέσματα: Πιο γενικευμένες και περιεκτικές στρατηγικές θεραπείας, που αντιμετωπίζουν συγκεκριμένες ανάγκες και προκλήσεις διαφορετικών πληθυσμών.

3. Συγκριτική Έρευνα Αποτελεσματικότητας

- Σκοπός: Η σύγκριση της ανοσοθεραπείας με δηλητήριο με εναλλακτικές μεθόδους θεραπείας.
- Περιγραφή: Διεξαγωγή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας με δηλητήριο με άλλες θεραπείες όπως η φαρμακοθεραπεία ή οι στρατηγικές αποφυγής.
- Αναμενόμενα αποτελέσματα: Σαφέστερες οδηγίες σχετικά με τις πιο αποτελεσματικές και αποδοτικές θεραπευτικές επιλογές για ηλικιωμένους ασθενείς με αλλεργίες στο δηλητήριο.

4. Μελέτες μηχανισμού για την τρυπτάση και άλλους βιοδείκτες

- Σκοπός: Η εμβάθυνση στους μηχανισμούς με τους οποίους η τρυπτάση και άλλοι βιοδείκτες εμπλέκονται στις αλλεργικές αντιδράσεις και στη διαμόρφωσή τους μέσω της ανοσοθεραπείας.
- Περιγραφή: Διερεύνηση των οδών και των αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν την τρυπτάση στην ανοσοαπόκριση, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της γήρανσης του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Αναμενόμενα αποτελέσματα: Προσδιορισμός νέων θεραπευτικών στόχων και δυνητικά πιο εξατομικευμένες προσεγγίσεις στην ανοσοθεραπεία με βάση τα προφίλ βιοδεικτών.

5. Εκτίμηση Συννοσηροτήτων και Πολυφαρμακίας

- Σκοπός: Αξιολόγηση της επίδρασης των συννοσηροτήτων και της ταυτόχρονης χρήσης φαρμάκων στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ανοσοθεραπείας.
- Περιγραφή: Ανάλυση πώς αλληλεπιδρούν με την ανοσοθεραπεία με δηλητήριο οι συχνές συνοδές παθήσεις στους ηλικιωμένους (π.χ. καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτης) και οι θεραπείες τους.
- Αναμενόμενα αποτελέσματα: Βελτιστοποιημένες στρατηγικές διαχείρισης που λαμβάνουν υπόψη την πολυπλοκότητα της θεραπείας ηλικιωμένων ασθενών με πολλαπλά προβλήματα υγείας.

6. Μελέτες Ποιότητας Ζωής και Ικανοποίησης Ασθενών

- Σκοπός: Κατανόηση των υποκειμενικών εμπειριών ηλικιωμένων ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία.

- Περιγραφή: Χρήση μεθόδων ποιοτικής έρευνας (συνεντεύξεις, ομάδες εστίασης) και ποσοτικές έρευνες για τη συλλογή δεδομένων σχετικά με την ικανοποίηση των ασθενών, την ποιότητα ζωής και τα αντιληπτά οφέλη και μειονεκτήματα της ανοσοθεραπείας.

- Αναμενόμενα αποτελέσματα: Πληροφορίες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε βελτιωμένη φροντίδα με επίκεντρο τον ασθενή και πιθανώς καλύτερη συμμόρφωση με τα πρωτόκολλα θεραπείας.

7. Τηλεϊατρική και ψηφιακή παρακολούθηση

- Σκοπός: Διερεύνηση του ρόλου της τεχνολογίας στην ενίσχυση της παροχής και παρακολούθησης της ανοσοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

- Περιγραφή: Εφαρμογή εργαλείων τηλεϊατρικής και ψηφιακής παρακολούθησης για τη διαχείριση των προγραμμάτων θεραπείας, την παρακολούθηση των παρενεργειών και την παροχή εικονικών συμβουλών, ειδικά για ασθενείς σε απομακρυσμένες ή υποεξυπηρετούμενες περιοχές.

- Αναμενόμενα αποτελέσματα: Βελτιωμένη πρόσβαση στην περίθαλψη, ενισχυμένη εμπλοκή των ασθενών και ακριβέστερη παρακολούθηση των απαντήσεων στη θεραπεία και των ανεπιθύμητων συμβάντων.

Αυτές οι σκέψεις στοχεύουν να αντιμετωπίσουν τα κενά στην τρέχουσα κατανόηση της ανοσοθεραπείας στους ηλικιωμένους, εστιάζοντας στην ενίσχυση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των προσεγγίσεων με επίκεντρο τον ασθενή, ενώ προσαρμόζονται στην πολυπλοκότητα που ενέχει η γήρανση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς άνω των 60 ετών που είναι αλλεργικοί στο δηλητήριο υμενοπτέρων ανταποκρίνονται εξαιρετικά καλά στην ανοσοθεραπεία. Αυτή η θεραπεία προσφέρει εξαιρετική αποτελεσματικότητα σε πιθανό νέο νυγμό και τους προστατεύει από τον κίνδυνο να ξανασιμπηθούν. Η συνέχιση της ανοσοθεραπείας προσφέρει ασφάλεια και υψηλή ποιότητα ζωής, ενώ δεν προκαλεί προβλήματα στους ασθενείς, ακόμα και σε αυτούς που έχουν αυξημένη τρυπτάση. Τα υποκείμενα νοσήματα δεν αποτελούν εμπόδιο για την ανοσοθεραπεία, καθώς δεν επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abd-Elhakim, Y.M., Khalil, S.R., Awad, A. and Al-Ayadhi, L.Y., 2014. Combined cytogenotoxic effects of bee venom and bleomycin on rat lymphocytes: An in vitro study. *BioMed Research International*, 2014.

Akdis, C.A. and Akdis, M., 2015. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organization Journal*, 8(1), p.17.

Anagnostou, K., 2018. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Current Pediatric Reviews*, 14(3), pp.180-186.

Aniceto, V., Dias, M.M., Melo, J.M.L., Trevisan-Neto, O., Aragon, D.C., Maia, L.S.M., Moreno, A.S. and Arruda, L.K., 2019. Serum Baseline Tryptase Level as a Marker for the Severity of Anaphylaxis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 179(3), pp.201-208.

Antonicelli, L., Bilò, M.B. and Bonifazi, F., 2002. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2, pp.341-346.

Arif, F. and Williams, M., 2023. Hymenoptera Stings. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

Arzt, L., Bokanovic, D., Schwarz, I., Schrautzer, C., Massone, C., Horn, M., Aberer, W. and Sturm, G., 2016. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy*, 11, pp.1632-1634.

Aufschnaiter, A., Kohler, V., Khalifa, S., Abd El-Wahed, A., Du, M., El-Seedi, H. and Büttner, S., 2020. Apitoxin and its components against cancer, neurodegeneration and rheumatoid arthritis: Limitations and possibilities. *Toxins*, 12(2), p.66.

Bava, R., Castagna, F., Ruga, S., Nucera, S., Caminiti, R., Serra, M., Bulotta, R.M., Lupia, C., Marrelli, M., Conforti, F. and Statti, G., 2023. Plants and Their Derivatives as Promising Therapeutics for Sustainable Control of Honeybee (*Apis mellifera*) Pathogens. *Pathogens*, 12(10), p.1260.

Benton, A.W., Morse, R.A. and Stewart, J.D., 1963. Venom Collection from Honey Bees. *Science*, 142(3589), pp.228-230.

Biedermann, T., 2010. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy*, 65(7), pp.919-923.

Biló, B.M., Rueff, F., Mosbech, H., Bonifazi, F. and Oude-Elberink, J.N., 2005. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 60(11), pp.1339-1349.

Blank, S., Bazon, M.L., Grosch, J., Schmidt-Weber, C.B., Brochetto-Braga, M.R., Bilò, M.B. and Jakob, T., 2020. Antigen 5 Allergens of Hymenoptera Venoms and Their Role in Diagnosis and Therapy of Venom Allergy. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(10), p.58.

Bom, A.T. and Pinto, A.M., 2009. Allergic respiratory diseases in the elderly. *Respiratory Medicine*, 103(11), pp.1614-1622.

Bożek, A., Winterstein, J., Pawłowicz, R., Poians, I., Sadowska, D., Miodonska, M. and Nittner-Marszalska, M., 2024. Safety and efficacy of VIT against wasp venom

in ultra-rush protocols in patients older than 60 years. *Vaccines (Basel)*, 12(5), p.547. doi: 10.3390/vaccines12050547.

Braun, L.I.B., 1925. Notes on desensitization of a patient hypersensitive to bee stings. *South African Medical Record*, 23, pp.408-409.

Calderon, M., Cardona, V. and Demoly, P., 2012. One hundred years of allergen immunotherapy: European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy*, 67, pp.462-476.

Campbell, R.L., Hagan, J.B., Li, J.T., Vukov, S.C., Kanthala, A.R., Smith, V.D., Manivannan, V., Bellolio, M.F. and Decker, W.W., 2011. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 106, pp.401-406.

Canonica, G.W., Devillier, P., Casale, T., Demoly, P., Bos, C., Karagiannis, E., Passalacqua, G., Wahn, U. and Mascarell, L., 2019. Clinical efficacy of sublingual immunotherapy tablets for allergic rhinitis is unlikely to be derived from in vitro allergen-release data. *Expert Review of Clinical Immunology*, 15(9), pp.921-928.

Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A. and Simal-Gandara, J., 2020. Bee venom: an updating review of its bioactive molecules and its health applications. *Nutrients*, 12(11), p.3360.

Chinthrajah, R.S., Jones, S.M., Kim, E.H., Sicherer, S.H., Shreffler, W., Lanser, B.J., Atri, N., Babineau, D.C., Adelman, D.C., Iqbal, A., Limb, S.L., Rudman Spergel, A.K., Togias, A. and Wood, R.A., 2022. Updating the CoFAR Grading

Scale for Systemic Allergic Reactions in Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149(6), pp.2166-2170.e1.

Cox, L.S., Larenas Linnemann, D., Nolte, H., Weldon, D., Finegold, I. and Nelson, H.S., 2006. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(5), pp.1021-1035.

Czarnobilska, E., Obtulowicz, K. and Wsołek, K., 2007. [Type IV of hypersensitivity and its subtypes]. *Przeegl Lek*, 64(7-8), pp.506-8.

Decker, W.W., Campbell, R.L., Manivannan, V., Luke, A., St Sauver, J.L., Weaver, A., Bellolio, M.F., Bergstralh, E.J. and Stead, L.G., 2008. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*, 122(6), pp.1161-1165.

Di Lorenzo, G., Melluso, M., Rodolico, A. and Seidita, A., 2023. Allergic Diseases in the Elderly. *Transl Med UniSa*, [e-journal] 25(2), pp.52-62.

Dotimas, E.M. and Hider, R.C., 1987. Honeybee venom. *Bee world*, 68(2), pp.51-70.

Durham, S.R., Emminger, W., Kapp, A., Colombo, G., de Monchy, J.G., Rak, S., Scadding, G.K., Andersen, J.S., Riis, B. and Dahl, R., 2010. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(1), pp.131-138.e7.

Dougherty, J.M., Alsayouri, K. and Sadowski, A., 2023. Allergy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.

Eitel, T., Zeiner, K.N., Assmus, K., Ackermann, H., Zoeller, N., Meissner, M., Kaufmann, R., Kippenberger, S. and Valesky, E.M., 2021. Impact of specific immunotherapy and sting challenge on the quality of life in patients with hymenoptera venom allergy. *World Allergy Organ J*, 14(5), p.100536.

El-Wahed, A.A., Khalifa, S.A., Aldahmash, B., Zhang, H., du, M., Zhao, C., Tahir, H.E., Saeed, A., Hussain, H., Guo, Z. and El Seedi, H.R., 2024. Exploring the Chemical Constituents and Nutritive Potential of Bee Drone (Apilarnil): Emphasis on Antioxidant Properties. *Chemistry & Biodiversity*, p.e202400085.

Fischer, D., Vander Leek, T.K., Ellis, A.K. and Kim, H., 2018. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 14, p.54.

Fitzgerald, K.T. and Flood, A.A., 2006. Hymenoptera stings. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(4), pp.194-204.

Moreno, M. and Giralt, E., 2015. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan. *Toxins*, 7(4), pp.1126-1150.

Golden, D.B., Demain, J., Freeman, T., Graft, D., Tankersley, M., Tracy, J., Blessing-Moore, J., Bernstein, D., Dinakar, C., Greenhawt, M., Khan, D., Lang, D., Nicklas, R., Oppenheimer, J., Portnoy, J., Randolph, C., Schuller, D. and Wallace,

- D., 2017. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 118(1), pp.28-54.
- Grigoreas, C., Galatas, I.D., Kiamouris, C. and Papaioannou, D., 1997. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy*, 52(1), pp.51-57.
- Guenova, E., Volz, T., Eichner, M., Hoetzenecker, W., Caroli, U., Griesinger, G., Burow, G., Mitev, V. and Biedermann, T., 2010. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy*, 65(7), pp.919-923.
- Herrera, C., Leza, M. and Martínez-López, E., 2020. Diversity of compounds in *Vespa* spp. venom and the epidemiology of its sting: a global appraisal. *Archives of Toxicology*, 94(11), pp.3609-3627.
- Hossen, M.S., Shapla, U.M., Gan, S.H. and Khalil, M.I., 2016. Impact of bee venom enzymes on diseases and immune responses. *Molecules*, 22(1), p.25.
- Hochfelder, J.L. and Ponda, P., 2013. Allergen immunotherapy: routes, safety, efficacy, and mode of action. *Immunotargets and Therapy*, 2, pp.61-71.
- Jakob, T., Rafei-Shamsabadi, D., Spillner, E. and Müller, S., 2017. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo Journal International*, 26(3), pp.93-105.
- Justiz Vaillant, A.A., Vashisht, R. and Zito, P.M., 2023. Immediate Hypersensitivity Reactions. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;

May 29, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539860/>

[Accessed 9 May 2024].

King, T.P., Sobotka, A.K., Alagon, A., Kochoumian, L. and Lichtenstein, L.M., 1978. Protein allergens of white-faced hornet, yellow hornet, and yellow jacket venoms. *Biochemistry*, 17(24), pp.5165-5174.

Klimek, L., Sperl, A., Worm, M. and Ring, J., 2017. Anaphylaxis - Causes, therapy and prevention. *MMW Fortschritte der Medizin*, 159(Supl 3), pp.76-84.

Klimek, L., Wollenberg, B., Guntinas-Lichius, O., Pfaar, O. and Koennecke, M., 2019. Reasons for the development of allergies in children. *HNO*, 67(2), pp.90-97.

Klopfstein, S., Vilhelmsen, L., Heraty, J.M., Sharkey, M. and Ronquist, F., 2013. The hymenopteran tree of life: evidence from protein-coding genes and objectively aligned ribosomal data. *PLoS ONE*, 8(8), e69344.

Kucuksezer, U.C., Ozdemir, C., Cevhertas, L., Ogulur, I., Akdis, M. and Akdis, C.A., 2020. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergology International*, 69(4), pp.549-560.

Lang, D.M., 2008. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? *Current Allergy and Asthma Reports*, 8(1), pp.37-44.

Le, M., Gabrielli, S., Clarke, A., Eisman, H., Morris, J., Gravel, J., Chan, E.S., Lim, R., O'Keefe, A., Shand, G. and Ben-Shoshan, M., 2019. Emergency Management of Anaphylaxis Due to an Unknown Trigger: An 8-Year Follow-Up Study in Canada. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(4), pp.1166-1173.e1.

Lee, S., Hess, E.P., Nestler, D.M., Bellamkonda Athmaram, V.R., Bellolio, M.F., Decker, W.W., Li, J.T.C., Hagan, J.B., Manivannan, V., Vukov, S.C. and others, 2013. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131, pp.1103-1108.

Lieberman, P., Camargo, C.A., Bohlke, K., Jick, H., Miller, R.L., Sheikh, A. and Simons, F.E., 2006. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(5), pp.596-602.

Lieberman, P. and Simons, F.E.R., 2015. Anaphylaxis and cardiovascular disease: Therapeutic dilemmas. *Clinical and Experimental Allergy*, 45, pp.1288-1295.

Ma, S., Wang, C., Mao, X. and Hao, Y., 2019. B Cell Dysfunction Associated With Aging and Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10, p.318.

Mal'tsev, D.V., Kazmirchuk, V.E. and Tsarik, V.V., 2012. [The revised Gell and Coombs classification: a new reading of old truths in the context of immunodeficiencies theory]. *Lik Sprava*, (1-2), pp.28-44.

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A. and others, 2013. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 34(28), pp.2159-2219.

Mayhew, P.J., 2007. Why are there so many insect species? Perspectives from fossils and phylogenies. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 82(3), pp.425-454.

Muñoz-Cano, R., Pascal, M., Araujo, G., Goikoetxea, M.J., Valero, A.L., Picado, C. and Bartra, J., 2017. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Frontiers in Immunology*, 8, p.1193.

Mosbech, H. and Müller, U., 2000. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy*, 55(11), pp.1005-1010.

Motosue, M.S., Bellolio, M.F., Van Houten, H.K., Shah, N.D. and Campbell, R.L., 2018. Risk factors for recurrent anaphylaxis-related emergency department visits in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 121(6), pp.717-721.e1

Nelson, H., Cartier, S., Allen-Ramey, F., Lawton, S. and Calderon, M.A., 2015. Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 3(2), pp.256-266.e3.

Nguyen, M., Pace, A.J. and Koller, B.H., 2005. Age-induced reprogramming of mast cell degranulation. *Journal of Immunology*, 175, pp.5701-5707.

Oh, S.J., Lee, J.K. and Shin, O.S., 2019. Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity. *Immune Network*, 19(6), e37.

Oršolić, N., 2012. Bee venom in cancer therapy. *Cancer and metastasis reviews*, 31, pp.173-194.

Patella, V., Florio, G., Giuliano, A., Oricchio, C., Spadaro, G., Marone, G. and Genovese, A., 2012. Hymenoptera Venom Immunotherapy: Tolerance and Efficacy of an Ultrarush Protocol versus a Rush and a Slow Conventional Protocol. *Journal of Allergy (Cairo)*, 2012, p.192192.

Pitsios, C., Demoly, P., Bilò, M.B., Gerth van Wijk, R., Pfaar, O., Sturm, G.J., Rodriguez del Rio, P., Tsoumani, M., Gawlik, R., Paraskevopoulos, G., Ruëff, F., Valovirta, E., Papadopoulos, N.G. and Calderón, M.A., 2015. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*, 70(8), pp.897-909.

Pospischil, I.M., Kagerer, M., Cozzio, A., Angelova-Fischer, I., Guenova, E., Ballmer-Weber, B. and Hoetzenecker, W., 2020. Comparison of the safety profiles of 3 different Hymenoptera venom immunotherapy protocols: A retrospective 2-center study of 143 patients. *International Archives of Allergy and Immunology*, 181(10), pp.783-789. doi: 10.1159/000509187.

Pucca, M.B., Cerni, F.A., Oliveira, I.S., Jenkins, T.P., Argemí, L., Sørensen, C.V., Ahmadi, S., Barbosa, J.E. and Laustsen, A.H., 2019. Bee updated: current knowledge on bee venom and bee envenoming therapy. *Frontiers in immunology*, 10, p.2090.

Rachid, R. and Umetsu, D.T., 2012. Immunological mechanisms for desensitization and tolerance in food allergy. *Seminars in Immunopathology*, 34(5), pp.689-702.

Ramu, S., Menzel, M., Bjermer, L., Andersson, C. and Akbarshahi, H., 2018. Allergens produce serine proteases-dependent distinct release of metabolite

DAMPs in human bronchial epithelial cells. *Clinical and Experimental Allergy*, 48(2), pp.156-166.

Ronquist, F., Klopstein, S., Vilhelmsen, L., Schulmeister, S., Murray, D.L. and Rasnitsyn, A.P., 2012. A total-evidence approach to dating with fossils, applied to the early radiation of the hymenoptera. *Systematic Biology*, 61(6), pp.973-999.

Ruëff, F., Bauer, A., Becker, S., Brehler, R., Brockow, K., Chaker, A.M., Darsow, U., Fischer, J., Fuchs, T., Gerstlauer, M., Gernert, S., Hamelmann, E., Hötzenecker, W., Klimek, L., Lange, L., Merk, H., Mülleneisen, N.K., Neustädter, I., Pfützner, W., Sieber, W., Sitter, H., Skudlik, C., Treudler, R., Wedi, B., Wöhrl, S., Worm, M. and Jakob, T., 2023. Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy: S2k Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V. (ABD), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), German Respiratory Society (DGP), and the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI). *Allergology Select*, 7, pp.154-190.

Rueff, F., Przybilla, B., Biló, M.B., Müller, U., Scheipl, F., Aberer, W., Birnbaum, J., Bodzenta-Lukaszyk, A., Bonifazi, F., Bucher, C. et al., 2009. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of

Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124, pp.1047-1054.

Sampson, H.A., 2015. Historical background, definitions and differential diagnosis. *Chemistry, Immunology and Allergy*, 101, pp.1-7.

Sampson, H.A., Shreffler, W.G., Yang, W.H., Sussman, G.L., Brown-Whitehorn, T.F., Nadeau, K.C., Cheema, A.S., Leonard, S.A., Pongracic, J.A., Sauvage-Delebarre, C., Assa'ad, A.H., de Blay, F., Bird, J.A., Tilles, S.A., Boralevi, F., Bourrier, T., Hébert, J., Green, T.D., Gerth van Wijk, R., Knulst, A.C., Kanny, G., Schneider, L.C., Kowalski, M.L., Dupont, C., 2017. Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity: A randomized clinical trial. *JAMA*, 318(18), pp.1798-1809.

Schatz, M., Sicherer, S.H., Khan, D.A. and Zeiger, R.S., 2019. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2018 Highlights. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(2), pp.393-411.

Shive, C. and Pandiyan, P., 2022. Inflammation, Immune Senescence, and Dysregulated Immune Regulation in the Elderly. *Frontiers in Aging*, 3, p.840827.

Spillner, E., Blank, S. and Jakob, T., 2014. Hymenoptera allergens: from venom to "venome". *Frontiers in Immunology*, 5, p.77.

Tanno, L.K., Chalmers, R.J., Calderon, M.A., Aymé, S. and Demoly, P., 2017. Reaching multidisciplinary consensus on classification of anaphylaxis for the eleventh revision of the World Health Organization's (WHO) International

Classification of Diseases (ICD-11). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), p.53.

Ullah, A., Aldakheel, F.M., Anjum, S.I., Raza, G., Khan, S.A. and Tlak Gajger, I., 2023. Pharmacological properties and therapeutic potential of honey bee venom. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(1), pp.96-109.

van der Linden, P.W., Hack, C.E., Struyvenberg, A. and van der Zwan, J.K., 1994. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: Current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 94, pp.151-159.

Ventura, M.T., Scichilone, N., Paganelli, R., Minciullo, P.L., Patella, V., Bonini, M., Passalacqua, G., Lombardi, C., Simioni, L., Ridolo, E., Del Giacco, S.R., Gangemi, S. and Canonica, G.W., 2017. Allergic diseases in the elderly: biological characteristics and main immunological and non-immunological mechanisms. *Clinical and Molecular Allergy*, 15, p.2.

Vitlic, A., Lord, J.M. and Phillips, A.C., 2014. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age*, 36(3), p.9631.

Wong, A., Seger, D.L., Slight, S.P., Amato, M.G., Beeler, P.E., Fiskio, J.M. and Bates, D.W., 2018. Evaluation of 'Definite' Anaphylaxis Drug Allergy Alert Overrides in Inpatient and Outpatient Settings. *Drug Safety*, 41(3), pp.297-302.

Worm, M., Francuzik, W., Renaudin, J.M., Bilo, M.B., Cardona, V., Scherer-Hofmeier, K., Köhli, A., Bauer, A., Christoff, G., Cichocka-Jarosz, E. et al., 2018. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*, 73, pp.1322-1330.

Yıldız, E., Çölkesen, F., Arslan, Ş., Evcen, R., Aykan, F.S., Kılınç, M. and Aytakin, G., 2021. Allergic diseases in the elderly population: a single-center experience. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(5), pp.2631-2640.