

# Próba prowokacji z żywym owadem

## Sting challenge

Marita Nittner-Marszalska<sup>1</sup>, Ewa Cichońska-Jarosz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

### STRESZCZENIE

Próba prowokacji z żywym owadem polega na przeprowadzeniu kontrolowanego użądlenia przez żywego owada. Celem próby jest obiektywna ocena tolerancji klinicznej jadu owadów. Głównym praktycznym zastosowaniem próby prowokacji z żywym owadem jest ocena skuteczności immunoterapii jadem owadów u pacjentów poddanych immunoterapii jadem pszczoły i wyjątkowo poddanych immunoterapii jadem osy. Próba prowokacji z żywym owadem nie powinna być wykonywana w celach prognostycznych i/lub diagnostycznych u pacjentów, u których nie występują objawy alergii na jad owadów, objawy mają nasilenie miejscowe oraz u pacjentów z bezobjawowym uczuleniem na jad owadów. Wadami i/lub ograniczeniami prowokacji żywym owadem są m.in.: znaczne ryzyko wystąpienia anafilaksji, mała powtarzalność próby użądlenia przez osę, brak możliwości zaślepienia próby oraz możliwość spotęgowania reakcji klinicznej lub uczulenia na jad (*booster effect*). Warunkiem przeprowadzenia próby prowokacji z żywym owadem jest posiadanie personelu z doświadczeniem w prowokacji owadami i w leczeniu anafilaksji oraz zaplecze reanimacyjne. Zalecany miejscem wykonania tej próby jest sala wzmoczonego nadzoru na oddziale szpitalnym wyposażona w sprzęt do prowadzenia reanimacji.

### SŁOWA KLUCZOWE

próba prowokacji z żywym owadem, jad osy, jad pszczoły, alergologia na jad owadów.

### ABSTRACT

A sting test consists in performing a controlled sting challenge with a live insect. The procedure is carried out to objectively assess clinical tolerance of stinging insects' venom. For practical reasons, the test is mostly applied to assess the success of venom immunotherapy in patients treated for bee venom allergy, and in rarer cases for wasp venom allergy. Sting tests should not be performed for predictive and/or diagnostic purposes in patients who do not manifest allergic symptoms to insect venoms, whose allergic symptoms are local, and in patients with asymptomatic venom allergy. Some major limitations of the sting test are: a significant risk of anaphylaxis, low repeatability of the test with a live wasp, no way to double-blind the test and to compound clinical reaction to venom (booster effect). Additionally, a sting test has to be carried out by medical staff experienced in performing sting challenges with full resuscitation facilities. A hospital intensive care unit is recommended for this procedure.

### KEY WORDS

sting challenge, wasp venom, bee venom, *Hymenoptera* venom allergy.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

Marita Nittner-Marszalska, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny,  
ul. Skłodowskiej-Curie 66, 50-369 Wrocław, e-mail: marmarsz@gmail.com

**WSTĘP**

Próba prowokacji z żywym owadem polega na przeprowadzeniu kontrolowanego użądlenia przez owada. Jej celem jest obiektywna ocena reakcji pacjenta na użądlenie, a w konsekwencji ocena tolerancji klinicznej alergenów jadu. Próba prowokacji z żywym owadem nie jest rutynowo stosowana u pacjentów z alergią na jad owadów (*Hymenoptera venom allergy* – HVA) [1, 2].

**PROWOKACJA Z ŻYWYM OWADEM**

Próba prowokacji z żywym owadem może być przeprowadzona w celu oceny skuteczności immunoterapii jadem owadów (*venom immunotherapy* – VIT) u pacjentów w trakcie leczenia (optymalnie po ok. 1 roku leczenia) lub przed decyzją o zakończeniu 3–5-letniej fazy podtrzymującej immunoterapii jadem pszczoły i wyjątkowo leczonych jadem osy. W tych okolicznościach próba prowokacji wskazana jest u pacjentów, u których występuje ryzyko niepowodzenia leczenia (ciężka reakcja systemowa w wywiadzie i/lub powikłania podczas VIT) i którzy narażeni są na ponadprzeciętną ekspozycję na użądlenia przez te owady (np. pszczelarze i ich rodziny).

Brak objawów alergicznych po kontrolowanym użądleniu przez owada świadczy o skuteczności immunoterapii i umożliwia zakończenie leczenia po 3–5 latach jego trwania. Wystąpienie objawów alergicznych po kontrolowanym użądleniu przez owada wskazuje na brak tolerancji jadu i zmusza do kontynuowania szczepień większą dawką podtrzymującą i/lub diagnostyki mastocytozy oraz chorób z kręgu pierwotnych zespołów aktywacji mastocytów [1].

Próba prowokacji z żywym owadem wyjątkowo jest przeprowadzana w celu weryfikacji rozpoznania HVA, ale tylko wtedy, gdy korzyści płynące z oceny wyniku próby, tj. wdrożenia lub odstąpienia od zbędnego leczenia (VIT), są znacznie wyższe niż ryzyko jej wykonania. Ponadto jest ona także wyjątkowo przeprowadzana w celu wyboru gatunku jadu do prowadzenia immunoterapii, ale tylko wtedy, gdy wszystkie inne metody diagnostyczne nie umożliwiły identyfikacji owada odpowiedzialnego za reakcję alergiczną, a według klinicysty wynik próby pozwoli na wybór właściwej terapii, a uniknięcie zbędnej.

Próba prowokacji z żywym owadem nie powinna być przeprowadzona:

- „prognostycznie” w celu oceny przebiegu klinicznego użądlenia przez owady u pacjentów bez objawów nadwrażliwości po dotychczasowych użądleniach,

- „prognostycznie” w celu oceny przebiegu klinicznego użądlenia przez owady u pacjentów bez objawów nadwrażliwości po dotychczasowych użądleniach, ale uczulonych na jad owadów,
- diagnostycznie w celu oceny przebiegu klinicznego kolejnego użądlenia u pacjentów z objawami miejscowej reakcji alergicznej,
- diagnostycznie w celu oceny przebiegu kolejnego użądlenia u pacjentów z objawami reakcji alergicznej o małym nasileniu po użądleniu przez owada.

**PRZECIWWSKAZANIA**

Próba prowokacji z żywym owadem jest przeciwwskazana w następujących sytuacjach: ciąża, ostre stany zapalne lub ostra faza chorób przewlekłych, niekontrolowana astma, nieprawidłowe wyniki badania spirometrycznego ( $FEV_1 < 70\%$  naleźnej), potwierdzone rozpoznanie mastocytozy, stosowanie leków, które mogą wpływać na interpretację badania (m.in. duże dawki glikokortykosteroidów lub leczenie biologiczne przeciwciałem anti-IgE), stosowanie leków wpływających na bezpieczeństwo badania ( $\beta$ -adrenolityki i inhibitory ACE).

**WADY I OGRANICZENIA**

Ograniczeniem przeprowadzenia próby prowokacji z żywym owadem jest duże ryzyko wystąpienia anafilaksji. Dane z publikacji przedstawiających wyniki przeprowadzonych dotychczas prowokacji jadem (co najmniej 2500 przypadków) wskazują, że systemowe reakcje alergiczne występują u ok. 20% (0–33%) pacjentów w trakcie VIT jadem pszczoły lub po jego zakończeniu i u ok. 5% (0–12%) pacjentów w trakcie VIT jadem osy lub po jego zakończeniu [1–6].

Możliwa jest również rozbieżność między wynikiem użądlenia przez owada w warunkach prowokacji (użądlenie prowokowane) a wynikiem użądlenia w warunkach naturalnych (użądlenie polne). Podnoszony jest zarzut, że próba prowokacji z żywym owadem przebiegająca w warunkach dalekich od naturalnych może nie odpowiadać przebiegowi użądlenia polnego. Podczas prowokacji pacjent jest w optymalnym stanie zdrowia, nie podejmuje wysiłku fizycznego, a temperatura otoczenia jest stabilna i wynosi ok. 21–23°C. Warunki te mogą eliminować udział kofaktorów anafilaksji.

Możliwy jest także brak powtarzalności wyników kolejnych prób prowokacji z żywym owadem. Pojawia się problem niskiej powtarzalności wyników próby, zwłaszcza, gdy pacjent jest prowokowany jadem osy. Może wystąpić anafilaksja dopiero przy drugim lub trzecim kolejnym żądleniu [6–9].

Podczas próby prowokacji z żywym owadem nie można także zaślepić próby, tj. odnieść wyników do wyników próby z placebo.

W trakcie przeprowadzania próby prowokacji z żywym owadem istnieje ryzyko wywołania lub spotęgowania reakcji klinicznej lub uczulenia na jad (*booster effect*). Próba prowokacji z żywym owadem może teoretycznie prowadzić do nasilenia objawów klinicznych podczas kolejnego użądlenia lub wyindukować uczulenie na jad.

Mogą także pojawić się trudności z wykonaniem badania w dowolnym okresie roku w związku z brakiem owadów. Istotnym praktycznym ograniczeniem próby prowokacji z żywym owadem są okresy wegetacji owadów, które w warunkach klimatycznych strefy umiarkowanej w przypadku pszczoł obejmują okres od późnej wiosny do jesieni, a w przypadku os okres letni.

Stwierdza się także różnice w składzie biochemicznym i alergowym jadu poszczególnych gatunków owadów oraz różnice w ilości jadu dostarczanego podczas użądlenia [10, 11].

Nie ma standaryzowanych metod przeprowadzania takiego badania. Podejmowane są pierwsze próby standaryzacji m.in. przy użyciu mikrostrzykawki umożliwiającej iniekcję jadu na głębokość 2 mm, podobnie jak w śródskórnym wstrzyknięciu jadu przez owada [12].

## ZASADY PRZEPROWADZANIA PRÓBY

Próba prowokacyjna z żywym owadem może być przeprowadzona jedynie przez zespół lekarski z dostatecznym przygotowaniem merytorycznym (pożądane jest doświadczenie w przeprowadzaniu użądleń prowokacyjnych z żywym owadem), który powinien mieć pełną wiedzę na temat pacjenta (jego dokumentację lekarską, kartę przebiegu immunoterapii oraz aktualny wynik podstawowych badań laboratoryjnych) i sprzęt umożliwiający szybkie i profesjonalne leczenie anafilaksji (sala reanimacyjna lub sala wzmożonego nadzoru z pełnym wyposażeniem reanimacyjnym) [6, 13].

## PRZYGOTOWANIE PACJENTA

Przed wykonaniem użądlenia prowokacyjnego należy:

- poinformować pacjenta o celach, sposobie, korzyściach i ryzyku przeprowadzenia próby,
- uzyskać pisemną zgodę pacjenta lub jego opiekuna na przeprowadzenie badania,

- ocenić stan kliniczny pacjenta na podstawie szczegółowego badania podmiotowego i przedmiotowego,
- sprawdzić rodzaj i dawki zażywanych przewlekłych leków,
- wykonać podstawowe badania laboratoryjne (CRP, morfologia, EKG lub inne w zależności od występowania chorób towarzyszących),
- odstąpić od próby lub ją odroczyć w przypadku występowania przeciwwskazań do jej przeprowadzenia,
- zalecić, aby pacjent nie spożywał posiłków 6 godzin przed prowokacją,
- założyć dostęp dożylny,
- monitorować parametry życiowe podczas próby.

## POZYSKANIE OWADÓW

Konieczna jest identyfikacja lub potwierdzenie przez entomologa gatunku owada pozyskanego do prowokacji. Pszczoły dostarczone z pasieki do chwili wykonywania próby powinny być przechowywane w temperaturze pokojowej w kontenerach przeznaczonych do ich transportu. Osy mogą być przechowywane przez kilka dni, w ciemności, w temperaturze od  $-2$  do  $+10^{\circ}\text{C}$ , w pojemnikach zapewniających im dopływ tlenu [13].

## TECHNIKA

### MIEJSCE ŻĄDLENIA

Po odkażeniu skóry żądlenie przeprowadza się na wewnętrznej stronie przedramienia (wolnego od wenflonu).

### SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ŻĄDLENIA

Owada należy umieścić w strzykawce z odciętym tłokiem, z której odcięto część do nasadzania igły. Po przeniesieniu owada do strzykawki trzeba ją uszczelnić za pomocą kartki papieru. W przypadku wcześniejszego przechowywania os w niskiej temperaturze użądlenie odraza się do momentu zwiększenia temperatury otoczenia owada i uzyskania jego pełnej aktywności. Następnie pojemnik (strzykawkę) z owadem przykładają do skóry przedramienia i usuwają kartkę, co zapewnia bezpośredni kontakt owada ze skórą. Owad jest aktywizowany do żądlenia poprzez uciskanie (zwykle kilkukrotne) tłokiem strzykawki.

### MONITOROWANIE PARAMETRÓW ŻYCIOWYCH

Wskazana jest ocena tętna, ciśnienia tętniczego, częstości oddechu i pulsoksymetria przed prowokacją oraz monitorowanie tych parametrów po użądleniu. U chorych z astmą i/lub objawami skurczu oskrzeli w przebie-

**TABELA 1.** Klasyfikacja objawów w przebiegu próby prowokacji z żywym owadem i ich interpretacja (wg Muellera i Mosbecha) [12, 13]

<b>Interpretacja – przy każdym z poniższych stopni – wynik ujemny</b>
1) bąbel pokrzywkowy wielkości 6–20 mm 2) rumień do 10 cm <sup>2</sup> 3) ból utrzymujący się do 30–60 minut 4) poczucie lęku utrzymujące się do 15–30 minut
<b>Interpretacja – przy każdym z poniższych objawów – wynik dodatni</b>
1) łagodne: uogólniona pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy, poczucie lęku 2) umiarkowane: ściskanie lub ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, nudności, ból brzucha 3) ciężkie: duszność, wymioty, biegunka, senność, nietrzymanie moczu 4) anafilaktyczne: spadek ciśnienia tętniczego, sinica, zaburzenia świadomości, lęk przed śmiercią

gu HVA należy także monitorować szczytowy przepływ wydechowy (PEF).

## EFEKTY UŻĄDLENIA

Dowodem użądlenia przez pszczołę jest żądko pozostawiane w skórze, które należy usunąć po 2–3 minutach, tj. po całkowitym opróżnieniu worka jadowego. Efektywność użądlenia przez osę ocenia się na podstawie wystąpienia bólu, rumienia, bąbla i/lub świądu w miejscu przyłożenia owada.

## TYPOWE OBJAWY PO UŻĄDLENIU

Bezpośrednio po użądleniu występuje miejscowy ból. Zwykle po 20–40 sekundach pojawia się pokrzywkowy bąbel i rumień. Po 20–30 minutach stwierdza się obrzęk, który może trwać przez kolejne kilkanaście godzin.

## CZAS OBSERWACJI PACJENTA W SZPITALU

Należy utrzymać dostęp dożylny do czasu zakończenia obserwacji szpitalnej. Ze względu na możliwość wystąpienia odczynów późnych (bardzo niskie ryzyko) każdy chory poddany próbie prowokacji z żywym owadem powinien być hospitalizowany przez ok. 24 godziny.

## SPOSÓB OCENY OBJAWÓW REAKCJI POUŻĄDLENIOWEJ

Wystąpienie niewielkiego obrzęku, rumienia, piekącego bólu i lęku świadczy o tym, że test jest ujemny, a pojawienie się charakterystycznych objawów reakcji nad-

wrażliwości występujących w typowych przypadkach po kilku minutach, ale czasem nawet po 2 godzinach (objawy reakcji dwufazowej), że test jest dodatni (tab. 1).

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1027-32.
- Golden DBK. Evolution of Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 189.
- Mosbech H, Malling HJ, Biering I, et al. Immunotherapy with yellow jacket venom. *Allergy* 1986; 41: 95-103.
- Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1996; 51: 216-25.
- Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, et al. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 431-6.
- Hauk P, Friedl K, Kaufmehl K, et al. Subsequent insect stings in children hypersensitivity to Hymenoptera. *J Pediatr* 1995; 126: 185-90.
- Van der Linden PWG, Hack CE, Poortman J, et al. Insect – sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 101-8.
- Reisman RE, Wypych JI, Mueller UR, Grant JA. Comparison of the allergenicity and antigenicity of *Polistes* venom and other vespid venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 281-7.
- Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Villon KA. Biochemical variability of venom from individual European and Africanized honeybees (*Apis mellifera*). *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 59-65.
- Cortellini G, Severino M, Francescato E, et al. Evaluation and validation of a bee venom sting challenge performed by a micro-syringe. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 438-41.
- Szymański, Anna Bodzenta-Lukaszyk. Diagnostyka alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. Próby prowokacyjne. [In]: *Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych*. Nittner-Marszalska M (ed.). *Alergologia w praktyce*. Tom 2. Oficyna Wydawnicza MEDITON, Łódź 2003; 75-8.
- Nittner-Marszalska M, Bant A, Bręborowicz A, et al. Próba prowokacyjna z żywym owadem w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. Stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergia Astma Immunol* 2010; 15: 134-8.
- Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jarosz E. Próba prowokacyjna z żywym owadem. [In]: *Alergia na owady*. Nittner-Marszalska M (ed.). Oficyna Wydawnicza Mediton, Łódź 2016; 123-30.