

Hipersensytyzacja na jady błonkówek

Hypersensitivity to Hymenoptera venom

ANETA DOWBÓR-DZWONKA^{1/}, BERNADETA CEGŁA^{1/}, MAŁGORZATA FILANOWICZ^{1/}, EWA SZYNKIEWICZ^{1,2/}, ZBIGNIEW BARTUZI^{2/}

^{1/} Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego, Katedra Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum im. dr. L. Rydygiera w Bydgoszczy

^{2/} Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizieła w Bydgoszczy

Nadwrażliwość na jady owadów błonkoskrzydłych jest ważnym problemem klinicznym, ale też społecznym i jednostkowym. Potencjalne zagrożenie utraty życia towarzyszące tej alergii powoduje konieczność objęcia osób nią dotkniętych zorganizowanym programem opieki. Uraz psychiczny, który pozostaje u chorych po przebyciu ciężkiej ogólnoustrojowej reakcji poużądleniowej, generuje lęk przed kolejnym atakiem owada i ewentualnym zgonem, pogarszając ich funkcjonowanie w wielu obszarach. Jedyną metodą leczenia tej postaci alergii o udowodnionej skuteczności klinicznej jest immunoterapia swoista jadami błonkówek, która jednocześnie poprawia subiektywny wskaźnik sukcesu terapeutycznego, jakim jest jakość życia zależna od zdrowia. Niniejszy artykuł stanowi syntezę informacji na temat patogenezы, epidemiologii, przebiegu klinicznego alergii na jady błonkówek oraz stosowanego doraźnego leczenia objawowego oraz przyczynowego w postaci immunoterapii swoistej (VIT – venom immunotherapy).

Słowa kluczowe: alergia, błonkoskrzydłe, anafilaksja, leczenie interwencyjne, immunoterapia swoista VIT

Hypersensitivity to Hymenoptera venom is an important problem not only from a clinical, but also from a social and individual standpoint. The potential risk of death associated with this allergy justifies the need to include those affected in an organized care program. Trauma the patients experience after severe overall systemic response to the sting generates fear of another insect attack and possible death, deteriorating their functioning in many areas. The only treatment with proven clinical efficacy in case of this allergy type is a specific immunotherapy with Hymenoptera toxins. This therapy at the same time improves the subjective indicator of therapeutic success that is the quality of life dependable on health. This paper is a synthesis of information on pathogenesis, epidemiology, clinical course of allergy to Hymenoptera venom and applicable symptomatic and causal treatment in the form of specific immunotherapy (VIT – venom immunotherapy).

Keys words: allergy, hymenoptera, anaphylaxis, interventional treatment, specific immunotherapy VIT

© Hygeia Public Health 2012, 47(2): 157-163

www.h-ph.pl

Nadesłano: 13.04.2012

Zakwalifikowano do druku: 21.05.2012

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Mgr Aneta Dowbór-Dzwonka
e-mail: anetdowb@cm.umk.pl
ul. Techników 3, 85-801 Bydgoszcz

Stosowane w opracowaniu skróty

LLR – *large local reaction* (duża reakcja miejscowa)

SR – *systemic reaction* (reakcja uogólniona)

VIT – *venom immunotherapy* (immunoterapia jadami owadów)

cIgE/sIgE – całkowite/swoiste IgE

ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

PEF – szczytowy przepływ wydechowy

i.v. – *intravenous* (dożylnie)

Wstęp

Reakcje alergiczne są efektem spaczoney odczynowości immunologicznej w odpowiedzi na zadziałanie bodźca zewnątrzpochodnego, nazwanego alergenem

[1]. Nadwrażliwość na jady owadów błonkoskrzydłych (*Hymenoptera*) przejawia się nadmiernie wyrażonymi reakcjami lokalnymi (LLR) lub reakcją systemową (SR) [2,3,4], z pełnoobjawowym wstrząsem anafilaktycznym włącznie. Jest to istotny problem medycyny praktycznej w zakresie podejmowania szybkiego i właściwego leczenia doraźnego oraz kwalifikacji do ewentualnego późniejszego leczenia przyczynowego pacjentów uczulonych, ale też problem jednostkowy, płynący z powstałego urazu psychicznego i wpływający znacząco na funkcjonowanie tych osób. Dla wielu z nich nadejście wiosny, lata oznacza życie w lęku przed kolejnym atakiem owada i ewentualnym zgonem, co prowadzi często do odczuwalnej zmiany stylu życia i ograniczenia aktywności fizycznej [4,5,6]. Prowadzone dotychczas badania nad jakością życia

w alergii na jady błonkówek wykazywały znaczące jej pogorszenie po przebyciu silnej reakcji anafilaktycznej [7,8,9]. Na szczęście medycyna wychodzi tym chorym naprzeciw – w większości przypadków skuteczną bronią w walce z groźnymi następstwami użądleń u osób uczulonych z udowodnionym IgE-zależnym mechanizmem reakcji jest leczenie przyczynowe w postaci immunoterapii swoistej (VIT).

Charakterystyka czynnika sprawczego. Epidemiologia

W Polsce, tak jak i w innych krajach Europy Środkowej, owadami błonkoskrzydłymi najczęściej odpowiadającymi za reakcje alergiczne są przedstawiciele dwóch rodzin: pszczołowych (*Apidae*) – pszczoła miodna (*Apis mellifera*), trzmiel (*Bombus* spp.) i osowatych (*Vespidae*) – osa pospolita (*Vespula vulgaris*), osa dachowa/niemiecka (*Vespula germanica*), szerszeń europejski (*Vespa crabro*) [3,4,5,10]. Największą agresję przejawiają osy i pszczoły, szczególnie niepokojone. Szerszenie, najwięksi przedstawiciele osowatych, mają mniejsze tendencje do podejmowania ataku w stosunku do ludzi, ale w przypadku ich użądlenia częściej rozwijają się burzliwe objawy, podobnie jak po użądleniu pszczoły. Trzmiele są owadami łagodnymi i, tym samym, rzadko notuje się przypadki alergicznych odczynów na ich jad (częściej jedynie w grupie osób zatrudnionych w ogrodnictwie, gdzie wykorzystuje się trzmiele do zapylania) [3,5]. Podczas żądlenia wpuszczają one 10-31 µg jadu. Pszczoła żądli w swoim życiu tylko jeden raz i ginie, pozostawia bowiem w skórze człowieka aparat żądłowy (żądło i woreczek jadowy) wraz ze zwojem nerwowym i mięśniami, a czasem i końcowym odcinkiem przewodu pokarmowego. Zwój nerwowy odpowiada za ruchy żądła i po jego pozostawieniu w skórze nadal jest aktywny, powodując dalsze zagłębianie się aparatu żądłowego w tkanki. W woreczku może znajdować się nawet 300 µg jadu, jednak podczas ukłucia pszczoła wpuszcza do 0,012 mg jadu, co odpowiada od 50 do 140 µg białek. Osy mają zdolność wielokrotnego żądlenia. Jednorazowo wprowadzają około 1,7-17 µg jadu [3, 4, 6, 10, 11, 12].

W naszym kraju dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania alergii na jady błonkówek są niejednoznaczne, gdyż brak jednolitego programu rejestracji następstw użądleń. Dostępne statystyki podają, że rocznie w związku z hipersensytyzacją na jady ginie w Polsce od kilku do kilkunastu ludzi [3]. Na podstawie dotychczas zebranych danych światowych określa się śmiertelność związaną z użądleniami na poziomie 0,03-0,48/mIn mieszkańców/rok [3,11]. Dodatnie wyniki testów sIgE dotyczą 15-20% populacji ogólnej, jednak większość osób nie wykazuje niebezpiecznych objawów po użądleniu [13]. Odczyny alergiczne

częściej obserwuje się u dorosłych. Niektórzy autorzy wskazują na związek reakcji anafilaktycznych na jady z płcią męską, upatrując go w częstszym podejmowaniu przez mężczyzn pracy na wolnym powietrzu i większym narażeniu na ekspozycję. Wyższe ryzyko rozwinięcia się alergii występuje u pszczelarzy i osób mieszkających lub okresowo przebywających w pobliżu pasiek, ogrodników, sadowników, sprzedawców żywności, rolników, plantatorów, strażaków (usuwanie gniazd) [3, 10]. Czynnikiem usposabiającymi są także pewne zachowania, jak chodzenie boso, spożywanie posiłków na wolnym powietrzu, zakładanie jaskrawych ubrań (szczególnie w kolorze niebieskim, fioletowym, zielonym, czarnym), używanie intensywnych, kwiatowych i owocowych zapachów [3, 5, 10, 12].

Reakcje systemowe, wg najczęściej przytaczanych w analizowanych źródłach danych, dotyczą od 0,3 do 7,5% (wg innych źródeł 0,85-5%) przypadków użądleń, a nadmierne odczyny miejscowe 2,4-26,4% (wg innych autorów 2-19%). Inaczej przedstawiają się statystyki dotyczące pszczelarzy. W tej grupie nadmierne reakcje lokalne dotyczą nawet 38% przypadków użądleń (w Polsce 11,8%), a uogólnione 14-43% (w Polsce 8,9%) [3,10,13,14]. Zaobserwowano, iż cięższe odczyny występują przede wszystkim u pszczelarzy rzadko żądlnych (<10-25 razy/rok) i są silniej wyrażone na początku sezonu pszczelarskiego, natomiast u pszczelarzy żądlnych w ciągu roku 200 razy i częściej praktycznie nie notuje się objawów systemowych [3,4,5,15].

Na ciężkość reakcji ma wpływ wiele czynników, m.in. wiek (bardziej dramatyczny przebieg powyżej 50 r.ż.), towarzyszące schorzenia układu krążenia, oddechowego, przyjmowanie leków (ACE-I, β-blokery), mastocytoza, podwyższony poziom tryptazy w surowicy krwi. Prawdopodobieństwo wystąpienia silnego odczynu rośnie także w przypadku krótkiego odstępu czasu między kolejnymi użądleniami i po przebytej wcześniej poważnej reakcji systemowej [3, 5, 10, 15]. Przyjęcie alkoholu, narkotyków, a nawet NLPZ oraz wysiłek fizyczny, może modyfikować przebieg anafilaksji, czyniąc ją bardziej nieprzewidywalną [16]. Kwalifikowanie atopii jako czynnika ryzyka ciężkiego odczynu ogólnego po użądleniu błonkówki jest zagadnieniem diskutowanym w kręgach badaczy [5].

Wśród składników jadów żądłówek największe znaczenie kliniczne mają białka enzymatyczne: • fosfolipaza A₂ (główny antygen jadu pszczoły i trzmiele; zgodność jego budowy u przedstawicieli tych dwóch podrodzin wynosi 53%), • fosfolipaza A₁ (antygen jadu osy), • hialuronidaza (antygen jadu pszczoły, trzmiele i osy; zgodność składu aminokwasowego hialuronidazy pszczoły i osy wynosi blisko 50%, co jest przyczyną powstawania reakcji krzyżowych), • fosfataza kwaśna (zawarta w jadzie pszczoły i trzmiele),

• antygen 5 (typowy jedynie dla jadu os), • proteaza (zawarta w jadzie trzmieli) oraz peptydy: • melittyna (występuje tylko w jadzie pszczoł, stanowiąc połowę jego suchej masy), • apamina (działanie neurotoksyczne – uszkodzenia błony postsynaptycznej neuronów centralnych i obwodowych). Jady zawierają ponadto kininy, histaminę, noradrenalinę, dopaminę, serotoninę, mastoparan [2, 3, 4, 5, 6]. Sensytyzacja na jad pszczeli może się rozwinąć także w wyniku wdychania substancji pochodzenia pszczelego (suchego jadu, kurzu z ula zawierającego cząstki pszczelego ciała czy propolisu) [5].

Przebieg i patomechanizm reakcji uczuleniowej na jad owadów błonkoskrzydłych

Typową reakcją po użądleniu przez owada jest odczyn w miejscu ukłucia w postaci zaczerwienienia, obrzęku (o do 10 cm) z towarzyszącymi bólem i swiędem, trwający nie dłużej niż dobę (zwykle od kilku minut do kilku godzin). Objawy te mogą być silniej wyrażone, jeśli owad użądli okolice bogatą w luźną tkankę łączną, np. powiekę, wargę. O nadmiernej miejscowej reakcji mówimy wtedy, gdy trwa ona ponad dobę, a średnica obrzęku przekracza 10 cm. Obrzęk nasila się po 6-12 h od użądlenia i osiąga apogeum po 24-48 h, przemijając stopniowo w ciągu 5-10 dni. Duże odczyny lokalne są spowodowane późną fazą reakcji alergicznej. Może dojść do zakażenia miejsca wkłucia żądła (szczególnie po ataku osy) i pojawienia się po 3-5 dobach objawów stanu zapalnego (nasilenie zaczerwienienia, bólu, obrzęku, rumień wędrujący wzdłuż naczyń limfatycznych, wzrost temperatury ciała). Reakcje miejscowe są niebezpieczne, gdy owad użądli w okolice jamy ustnej, górnych dróg oddechowych, szyi, głowy [3,5,11].

Przedmiotem zainteresowania klinicystów są przede wszystkim układowe reakcje na jady owadów żądłających. Stanowią one realne zagrożenie dla życia chorego. Ich patomechanizm jest wieloczynnikowy. Wystąpienie reakcji poużądleniowej wynika najczęściej z alergicznej, natychmiastowej (typ I wg Gella i Coombsa) IgE-zależnej odpowiedzi immunologicznej na białka zawarte w jadzie owadów. Może być także związana z niealergicznym mechanizmem działania peptydów zawartych w owadziej ślinie i jadzie, powodujących degranulację mastocytów i uwolnienie histaminy oraz innych mediatorów reakcji zapalnej. Niekiedy pojawia się nietypowa reakcja poużądleniowa, do rozwoju której przyczynia się prawdopodobnie powstawanie kompleksów immunologicznych między antygenami jadu i swoistymi przeciwciałami IgG, z aktywacją układu dopełniacza (III typ nadwrażliwości wg Gella i Coombsa). W przypadku późnych i przedłużających się reakcji miejscowych brany jest pod uwagę udział mechanizmów odpowiedzi komórkowej typu IV [6,17].

Pierwsze objawy reakcji ogólnej na jad błonkówek pojawiają się z reguły kilka minut, a niekiedy już kilkanaście sekund po użądleniu (do 15 min.). Zdarzają się również reakcje opóźnione oraz dwufazowe (po ustąpieniu objawów natychmiastowych po kilku, kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu godzinach następuje nawrót). Najczęstszymi formami manifestacji nadwrażliwości są zmiany skórne – zaczerwienienie, pokrzywka i obrzęk naczyńioruchowy (w tym obrzęk Quinckego, w przebiegu którego pojawia się zagrożenie uduszeniem w związku z ograniczeniem drożności dróg oddechowych). Najgroźniejszym, choć najrzadziej notowanym odczynem ogólnoustrojowym na użądlenie, jest wstrząs anafilaktyczny. Jest to nagle rozwijający się zespół zaburzeń ogólnoustrojowych spowodowanych wyrzutem mediatorów z komórek tucznych i bazofilów, gęsto rozmieszczonych w obrębie skóry, ukł. oddechowego, serca i naczyń krwionośnych, przewodu pokarmowego, wywołujących głównie wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych i skurcz mięśniówki gładkiej [16,17]. Mogą go poprzedzić objawy prodromalne, takie jak uczucie gorąca, poty, drętwienie, mrowienie twarzy, sztywność całego ciała, pieczenie języka, metaliczny posmak w ustach, dzwonienie w uszach, swięd dłoni, stóp, kichanie, odczucie zatkanego nosa i katar, łzawienie oczu. Rozwijający się wstrząs może przynieść kolejne symptomy ze strony poszczególnych układów i narządów: swięd skóry, warg, języka, podniebienia, okolicy oczu, zewnętrznego przewodu słuchowego; ze strony układu oddechowego – ściskanie w gardle, chrypkę, stridor krtaniowy, bezgłós, suchy kaszel, świst oddechowy i duszność związane z obturacją drzewa tchawiczno-oskrzelowego, uczucie ciężaru w klatce piersiowej, sinicę, bezdech; ze strony układu krążenia – spadek ciśnienia, zapaść, zaburzenia rytmu serca, ból zamostkowy; ze strony układu pokarmowego – kurczowe bóle brzucha, biegunkę, niekiedy z domieszką krwi, nudności, wymioty; ze strony układu nerwowego – zawroty głowy, uczucie ucisku w głowie, napady drgawek, utratę przytomności. U kobiet mogą wystąpić bóle podbrzusza związane ze skurczem macicy, co stanowi poważne niebezpieczeństwo w przypadku ciąży (odklejenie łożyska, poronienie, poród przedwczesny). Podczas omdlenia może dochodzić do bezwolnego opróżnienia pęcherza moczowego i oddania stolca. Obserwuje się ponadto niepokój i silny lęk o życie. Zwykle szybkość pojawienia się objawów koresponduje z nasileniem reakcji ogólnej – im wcześniej wystąpią, tym groźniejsza odpowiedź ustrojowa. Zgon jest najczęściej wynikiem ostrej niedomogi oddechowo – krążeniowej i może nastąpić w ciągu kilku minut od użądlenia [3,5,11,16,17]. Autorem najczęściej stosowanej dla potrzeb klinicznych klasyfikacji nasilenia reakcji uogólnionych po użądleniach błonkówek jest H.L. Mueller.

Tabela I. Klasyfikacja ciężkości przebiegu reakcji uogólnionej po ekspozycji na alergeny owadów błonkoskrzydłych – wg Muellera [3, 11]
Table I. Classification of severity of overall systemic response to the exposure to Hymenoptera allergens – by Mueller [3, 11]

Stopień nasilenia reakcji	Symptomy towarzyszące reakcji anafilaktycznej
I	pokrzywka uogólniona, niepokój
II	jakikolwiek z w.w objawów + dwa lub więcej spośród następujących: obrzęk naczyńioruchowy, ucisk w klatce piersiowej, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zawroty głowy
III	jakikolwiek z w.w objawów + dwa lub więcej spośród następujących – duszność, świsty, stridor, bezgłos, chrypka, dysfagia, osłabienie, oszołomienie, uczucie zagrożenia życia
IV	jakikolwiek z w.w objawów + dwa lub więcej spośród następujących – spadek ciśnienia, zapaść, sinica, utrata przytomności, oddanie moczu i stolca

W grupie wyżej wspomnianych nietypowych reakcji poużądleniowych, ujawniających się po kilku godzinach, a nawet dniach i tygodniach znajdują się m.in.: choroba posurowicza (z gorączką, bólami i obrzękami stawów), limfadenopatia, napady drgawkowe, objawy psychotyczne, zapalenie nerwów, naczyń, śródmiąższowe lub kłębkowe zapalenie nerek z zespołem nerczycowym, zaburzenia hematologiczne. Notuje się też reakcje toksyczne po mnogich użądleniach, których objawy mogą pokrywać się z objawami alergicznymi, ale mogą też rozwijać się w kierunku specyficznych zaburzeń - hemolizy i hemoglobinurii, anemii hemolitycznej, rozpadu mięśni (rabdomioliza), płamicy małopłytkowej, zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, martwicy cewek nerkowych, uszkodzenia miąższowego wątroby, centralnego układu nerwowego [2, 3, 5, 11, 17].

Postępowanie doraźne po użądleniach

Naczelną zasadą postępowania jest niezwłoczne podjęcie interwencji, szczególnie u osób z wywiadem obciążonym w kierunku alergii i wcześniejszych incydentów anafilaksji [13]. Pierwszą czynnością powinna być jak najszybsza (do 30 s.) i umiejętna eliminacja żądła (pszczoły) poprzez jego podważenie, bądź zastosowanie podciśnienia (Aspivenin). Czas oraz sposób jego usunięcia (minimalizujący ryzyko wyciśnięcia do tkanek zawartości woreczka jadowego) ma kluczowe znaczenie dla zredukowania dostarczonej dawki jadu [3]. Podstawą wdrożenia odpowiedniego postępowania leczniczego jest właściwa ocena stopnia ciężkości anafilaksji i dostosowanie działań adekwatnie do stanu pacjenta, zdiagnozowanego w oparciu o wystandaryzowane kryteria (np. skalę Muellera) [11, 13].

Nieodzownym elementem opieki nad chorymi z alergią na jady owadów żądłujących po przebytych odczynnie uogólnionym jest zaopatrzenie ich w zestaw pierwszej pomocy oraz rzetelna edukacja pacjentów i osób z ich otoczenia w kierunku udzielania pierwszej pomocy przedlekarskiej. W skład zestawu powinny

obligatoryjnie wchodzić: ampułkostrzykawka z epinefryną, wziewny β 2-mimetyk, doustny lek antyhistaminowy i glikokortykosteroid [5, 11].

Opisane poniżej wytyczne doraźnego leczenia alergicznej odpowiedzi na działanie jadu błonkówek stanowią jedynie kanwę dla podejmowania decyzji dotyczących indywidualnego pacjenta i zostały opracowane na podstawie zgromadzonego piśmiennictwa.

Immunoterapia – metoda przyczynowego leczenia alergii na jady błonkówek

Immunoterapia w przypadku alergii na jady owadów błonkoskrzydłych, przebiegającej w postaci reakcji anafilaktycznej, jest metodą z wyboru, o udokumentowanej licznymi badaniami wysokiej skuteczności, sięgającej w przypadku odczulania na jad osy 95-98%, i nieco niższej w odniesieniu do jadu pszczoły (80-90%) [18]. Uważa się ją za ratującą życie [19] i dlatego nie ustalono górnej granicy wieku dla jej stosowania [4]. Jest to jednak terapia nie tylko kosztowna, ale i długotrwała, wymagająca od pacjenta przez cały czas trwania dużej dyscypliny i współpracy, warunkującej skuteczność wdrożonego leczenia [20]. Celem odczulania jest uzyskanie drogą podawania kolejnych dawek szczepionki efektu hiposensytyzacji i protekcji przed reakcją anafilaktyczną w sytuacji kolejnego użądlenia oraz poprawa jakości życia osób uczulonych [21]. Największymi wyzwaniem specjalistów z zakresu immunoterapii na jady błonkówek pozostają:

- optymalny dobór pacjentów,
- bezpieczeństwo terapii,
- określenie owada – sprawcy,
- dobór szczepionki i jej dawki docelowej (zapewniającej w wysokim stopniu skuteczność leczenia),
- określenie indywidualnego czasu trwania VIT przekładającego się na jej skuteczność,
- optymalizacja protokołów prowadzenia odczulania (z uwzględnieniem wygody chorego) oraz metod oceny skuteczności immunoterapii [20].

Właściwy dobór pacjentów jest wypadkową zakresu i prawidłowości prowadzonej diagnostyki, m.in. wywiadu, określenia stopnia nasilenia reakcji poużądleniowej, czasu i metodyki stosowanych testów skórnych (prick – testy i próby śródskórne) oraz oceny markerów laboratoryjnych (cIgE, sIgE, poziom tryptazy) [4, 5, 10, 21]. Kwalifikowani do VIT są pacjenci z alergią o potwierdzonym mechanizmie IgE-zależnym, z dodatnimi testami skórnymi, po przebyciu ciężkiej anafilaksji (III-IV stopień wg Muellera). Dopuszcza się także wdrożenie VIT u chorych z łagodniejszym przebiegiem anafilaksji (I-II stopień klasyfikacji wg Muellera), ale znacznie pogorszoną jakością życia oraz wysokim ryzykiem ponownej ekspozycji na jad. Osoby z reakcjami ogólnymi, ale

Tabela II. Schemat postępowania doraźnego po użądleniu owadów błonkoskrzydłych, zależnie od obrazu klinicznego [2, 3, 5, 11, 12, 13, 16]
Table II. Diagram of first aid treatment after Hymenoptera sting, according to clinical picture [2, 3, 5, 11, 12, 13, 16]

Siła reakcji	POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNO-PIELĘGNACYJNE	
duży odczyn lokalny	<ul style="list-style-type: none"> - jeśli użądlenie nastąpiło w kończynę pomocne jest zastosowanie opaski uciskowej powyżej miejsca ukłucia owada, wysokiego ułożenia i unieruchomienia - doustne podanie leków antyhistaminowych; w przypadku nasilonego bólu i świądu podawane są doustne kortykosteroidy, - dezyfekcja i obłożenie okolicy użądlenia lodem lub zastosowanie innej formy zimna (jeśli użądlenie dotyczy jamy ustnej podanie do ssania kostek lodu, zimnego napoju); jak najszybsze (optymalnie do 2h) zastosowanie żelu, maści lub sprayu z kortykosteroidem i kontynuacja leczenia miejscowego przez kilka dni, 2-3 razy dziennie, - w przypadku użądlenia w okolicę jamy ustnej, szyi jak najszybsze wezwanie lekarza i dbałość o drożność dróg oddechowych; niekiedy nieodzowne jest wykonanie intubacji lub konikotomii; konieczna hospitalizacja, - podjęcie działań mających na celu uspokojenie chorego. 	
odczyn ogólny	POKRZYWKA	<ul style="list-style-type: none"> - podanie doustne lub parenteralne leków antyhistaminowych, - obserwacja chorego przez min. 1 h;
	POKRZYWKA + OBRZĘK NACZYNIÓ- RUCHOWY	<ul style="list-style-type: none"> - podanie doustne lub parenteralne leków antyhistaminowych i kortykosteroidów, a przy nasilaniu się objawów – adrenaliny, - obserwacja i pomiary parametrów w kierunku eskalacji objawów (tętno, RR, oddech, PEF); zaleca się prowadzenie karty obserwacyjnej anafilaksji wg wytycznych AAAI (Amerykańskiej Akademii Alergologii, Astmy i Immunologii do ustąpienia objawów, min. kilka godzin (w celu wychwycenia ewentualnej II fazy reakcji alergicznej), - zapewnienie dostępu do żyły, - podjęcie działań mających na celu uspokojenie chorego;
	OBTURACJA DRÓG ODDECHOWYCH	<ul style="list-style-type: none"> - zapewnienie dostępu do żyły, - parenteralne podanie leków antyhistaminowych, kortykosteroidów (hydrokortyzon, prednizon), - przy łagodnych objawach obturacji podanie drogą wziewną β2-mimetyków, przy ciężkiej obturacji β2-mimetyki i.v. i adrenalina; - u pacjentów przyjmujących β-blokerów adrenalina i β2-mimetyki mogą być nieskuteczne; w takich przypadkach podaje się glukagon i.v. - podawanie tlenu przez maskę, - podjęcie działań mających na celu uspokojenie pacjenta;
	WSTRZAŚ ANAFILAKTYCZNY	<ul style="list-style-type: none"> - ułożenie chorego w pozycji Trendelenburga, - podanie domięśniowe adrenaliny (dawkę można powtórzyć po 5-15 minutach), kortykosteroidów, leków antyhistaminowych i.v., - zapewnienie dostępu do żyły i przetoczenie płynów (wyrównanie stosunku objętości krwi do pojemności łożyska naczyniowego), - przy utrzymującej się mimo podania epinefryny i płynów hipotensji – wlew z dopaminy lub noradrenaliny, - tlenoterapia przez maskę, - protekcyjne podanie inhibitora pompy protonowej, - wnikliwa obserwacja i pomiar parametrów życiowych, - działania mające na celu zwiększenie poczucia bezpieczeństwa chorego.

z ujemnymi testami skórnymi i bez obecności sIgE nie są kwalifikowane do leczenia przyczynowego [2, 5, 10, 15, 18, 21]. Podjęcie decyzji o wdrożeniu VIT ułatwia skala skonstruowana przez R. Urbanka. Uzyskanie wyniku powyżej 5 pkt jest wskazaniem do immunoterapii [2]. Przeciwwskazaniami do wdrożenia immunoterapii są: brak zgody i współpracy ze strony chorego, ciężkie, zdekompensowane choroby ogólnoustrojowe i narządowe, schorzenia nowotworowe, autoimmunologiczne, ciąża (choć już w trakcie dobrze tolerowanej VIT nie ma przeciwwskazań do starania się o potomstwo), wiek poniżej 5 lat [5, 10, 18].

Tabela III. Skala ułatwiająca kwalifikację pacjentów do VIT – wg R. Urbanka [2]
Table III. Scale qualifying patients for VIT – venom immunotherapy – by R. Urbaneck [2]

Pkt	wywiad	testy skórne	sIgE
0	ujemny lub reakcja lokalna	ujemne	klasa 0
1	stabo wyrażona reakcja ogólna (I stopień wg Muellera)	dodatni prick-test przy 100 μ g/ml dodatni śródskórny przy 0,1 μ g/ml	klasa I
2	nasilone objawy ogólne (II-IV stopień)	dodatni prick-test przy 10 μ g/ml dodatni śródskórny przy 0,01 μ g/ml	klasa II-IV

Faza indukcji odczulania prowadzona jest wg jednego z kilku opracowanych dotąd protokołów, określających czas osiągnięcia docelowej dawki jadu: metoda ultra-szybka (*ultra-rush*) – w ciągu 3-5 godzin; w związku z dużą kumulacją jadu w krótkim czasie obarczona najwyższym ryzykiem wystąpienia reakcji systemowej, metoda szybka (*rush*) – w ciągu kilku, zwykle trzech dni, metoda immunoterapii zgrupowanej (*cluster*) – iniekcje zgrupowane po 2-3 jednego dnia w odstępach 7-dniowych; dawkę docelową osiąga się po 5 tygodniach, metoda konwencjonalna (*conventional*) – podawanie kolejnych dawek co 7 dni; faza indukcji trwa kilkanaście tygodni. Obecnie przeważa stosowanie metod szybkich [2, 5, 15]. Faza indukcji terapii, szczególnie w przypadku ultra-szybkich i szybkich protokołów indukcji, powinna być prowadzona w specjalistycznych ośrodkach, z zabezpieczeniem warunków intensywnej obserwacji i terapii, gdyż około 12% pacjentów reaguje objawami niepożądanymi w postaci uogólnionej reakcji alergicznej, w tym ciężkiej (9%) [15]. Standardowo dawki podtrzymujące podawane są początkowo co 2-3 tygodnie, po pół roku od fazy indukcji co 4, a w kolejnych latach co 6-8 ty-

godni [2, 5, 15]. W niektórych badaniach wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania odstępów 12-tygodniowych w fazie podtrzymującej [22]. Zbyt szybkie wydłużenie odstępów między dawkami podtrzymującymi może zwiększyć ryzyko ogólnej reakcji przy kolejnej ekspozycji [23].

Docelowa dawka jadu wynosi standardowo 100 µg białek jadowych, co odpowiada podwójnemu użądleniu pszczoły, jednak u niektórych osób celowe okazuje się zwiększenie dawki do 200 µg. Dotyczy to przede wszystkim chorych z mastocytozą, pacjentów, u których w trakcie immunoterapii obserwowano po użądleniu naturalnym reakcje systemowe oraz osób z wysokim ryzykiem ekspozycji, np. pszczelarzy [3, 5, 15, 21]. Należy nadmienić, iż pacjenci z mastocytozą powinni być odczulani bezterminowo, tj. do końca życia [18, 21]. Tylko takie postępowanie jest w stanie zapewnić im względną protekcję.

Ważnym zagadnieniem związanym z VIT jest jej bezpieczeństwo. Standardem jest stosowanie leków antyhistaminowych jako premedykacji przed VIT i po podaniu szczepionki jadowej, jednak uważa się, że zmniejszają one przede wszystkim częstość występowania odczynów miejscowych [24]. Podejmowane były także próby stosowania w przygotowaniu do VIT leków antyleukotrienowych oraz omalizumabu u chorych po ciężkich reakcjach anafilaktycznych w przebiegu terapii, w których wykazano ich pewne działanie protekcyjne [15, 20]. W fazie badań są także szczepionki peptydowe – preparaty jądów o zmniejszonej alergenności i zachowanej immunogenności (fragmenty peptydowe alergenów głównych, zawierające epitopy pobudzające limfocyty T, lecz pozbawione struktury II- i III-rzędowej) oraz preparaty uzyskiwane metodą rekombinacji [20, 21].

Przy prowadzeniu VIT w oparciu o standardowe wytyczne, tj. czas trwania 3-5 lat oraz 4-6-8 tygodniowe interwały między dawkami przypominającymi, nawroty anafilaksji nadal dotyczą 10-17% osób, częściej uczulonych na jad pszczoły [20]. Czas 5 lat wydaje się być optymalnym dla wygenerowania utrwalonej zmiany odpowiedzi immunologicznej, a, tym samym, tolerancji alergenów. Krótsze leczenie zwiększa ryzyko nawrotu. Potwierdzonymi czynnikami zmniejszającymi skuteczność VIT są: alergia na jad pszczoły, ciężka anafilaksja przed podjęciem leczenia przyczynowego, wystąpienie odczynu systemowego w trakcie odczula-

nia (po podaniu szczepionki lub po użądleniu naturalnym) [15,23]. Wytworzona na jady tolerancja nie jest cechą bezwzględnie trwałą – zależnie od długości trwania VIT jej protekcyjne działanie redukuje się wraz z upływem czasu od jej zakończenia. Nawet przy 5-letnim okresie kontynuacji odczulania po 3 latach od jego zakończenia ryzyko powtórnej reakcji systemowej kształtuje się na poziomie 9,5%, a po 10 lat już 16%, co wykazały obserwacje Goldeny i wsp. [23].

Skuteczność VIT ocenia się głównie na podstawie negatywizacji testów skórnych oraz sIgE [5, 10]. Rzadko stosowana, bo etycznie kontrowersyjna jest próba prowokacji żywym owadem. Obarczona jest ona ryzykiem wystąpienia odczynu anafilaktycznego, ponownej sensytyzacji [10], kosztowna i nie zawsze miarodajna (w pewnym odsetku przypadków, mimo negatywnego wyniku prowokacji, chory reaguje systemowo na użądlenie w warunkach naturalnych). Uzyskanie negatywnego testu prowokacji może być jednak istotnym czynnikiem wpływającym na uzyskanie poprawy jakości życia pacjenta w obszarze funkcjonowania psychicznego. Do oceny skuteczności VIT stosuje się też inne markery, np. test uwalniania histaminy z bazofilów [25]. Cennym uzupełnieniem oceny sukcesu terapeutycznego immunoterapii jest określenie przez pacjenta subiektywnego wskaźnika jakości życia zależnej od zdrowia. Prowadzone dotychczas badania wykazały istotną poprawę w tym zakresie [7, 8].

Podsumowanie

Nadwrażliwość na jady owadów błonkoskrzydłych jest ważnym problemem klinicznym, ale też społecznym i jednostkowym. Przejawia się nadmiernie wyrażonymi reakcjami lokalnymi (LLR) lub reakcją systemową (SR), stanowiącą zagrożenie życia chorego. Potencjalne ryzyko zgonu towarzyszące tej alergii powoduje konieczność objęcia osób nią dotkniętych zorganizowanym programem opieki, opartym na standardach i algorytmach postępowania interwencyjnego oraz leczenia przyczynowego w postaci immunoterapii swoistej. Odczulanie jadami owadzimi jest podstawowym sposobem uzyskania u nich protekcji przed rozwinięciem silnej reakcji ogólnoustrojowej w sytuacji ponownej ekspozycji oraz metodą leczenia znacząco poprawiającą jakość ich życia.

Piśmiennictwo / References

1. Rogala B. Mechanizmy działania swoistej immunoterapii. *Nowa Klin* 1997, 4(4): 184-185.
2. Zielińska M, Kurzawa R. Alergia na jady owadów błonkoskrzydłych – wybrane zagadnienia patogenezy, kliniki, diagnostyki i leczenia. *Stand Med* 2003, 5(7/8): 1190-1201.
3. Lange J, Zagórska W. Uczulenie na jad owadów błonkoskrzydłych. *Klin Pediatr* 2007, 15(2): 231-237.
4. Szymański W i wsp. Alergia na jad owadów. *Probl Lek* 2001, 40(2): 105-115.
5. Matysiak J i wsp. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych ze szczególnym uwzględnieniem pszczoły miodnej (*Apis mellifera*) – aktualny stan wiedzy. *Alerg Astma Immunol* 2011, 16(4): 163-171.
6. Szumera B, Lalik B, Szlęk R. Współczesne osiągnięcia w dziedzinie alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. *Prz Pediatr* 2005, 35(3): 137-143.
7. Elberink JNG, et al. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 10(1): 174-182.
8. Elberink JNG, Dubois AEJ. Quality of life in insect venom allergic patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003, 3: 287-293.
9. Bilo MB, Antonicelli L, Spazzafumo L. Quality of Life in patients allergic to hymenoptera venom in Italy. *Allergy* 1998, 53, 43(suppl): 79.
10. Kucharewicz I, Bodzenta-Łukaszyk A. Diagnostyka i leczenie przyczynowe alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. *Lekarz* 2007, 5: 54-59.
11. Cichoń-Jarosz E, Lange J, Lis G. Program opieki nad chorymi z nadwrażliwością na jady owadów błonkoskrzydłych – założenia, zasady realizacji. *Alerg Astma Immunol* 2008, 13(1): 1-9.
12. Rapijko P, Lipiec A. Alergeny jadu owadów błonkoskrzydłych. *Alergoprofil* 2006, 2(3): 17-22.
13. Samborska-Sablik A i wsp. Reakcje anafilaktyczne spowodowane jadem owadów. *Fam Med Prim Care Rev* 2008, 10(1): 71-78.
14. Nitter-Marszalska M, et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland. *Med Sci Monit* 2004, 10: 324-329.
15. Dąbrowski A. Immunoterapia na jad owadów błonkoskrzydłych – nowe trendy. *Terapia* 2007, 10: 17-19.
16. Zagórska W, Wójtowicz A, Lange J. Wstrząs anafilaktyczny ze szczególnym uwzględnieniem postępowania po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe. *Klin Pediatr* 2007, 15(2): 238-240.
17. Smorawska-Sabanty E, Kowalski ML. Reakcje nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych: charakterystyka kliniczna i dwufazowość reakcji po użądleniu. *Alerg Astma Immunol* 2008, 13(3): 151-160.
18. Bodzenta-Łukaszyk A, Kucharewicz I, Olędzki B. Immunoterapia swoista w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. *Ann Acad Med Siles* 2008, 62(2): 105-106.
19. Kuna P. Monitorowanie swoistej immunoterapii. *Nowa Klin* 1997, 4(4): 195-197.
20. Dąbrowski A. Immunoterapia na jad owadów błonkoskrzydłych (VIT). *Terapia* 2008, 9(1): 97-98.
21. Kempieński K, Niedoszytko M. Skuteczność immunoterapii w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. *Alerg Astma Immunol* 2011, 16(3): 123-131.
22. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3 month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107: 902-906.
23. Gawlik R. Odległa ocena skuteczności immunoterapii swoistej jadami owadów. *Pol Merk Lek* 2003, 14(84): 703-704.
24. Łata J i wsp. Objawy niepożądane podczas immunoterapii swoistej u chorych z alergią na jady owadów błonkoskrzydłych. *Pneumonol Alergol Pol* 2005, 73(1): 260-263.
25. Szymański W i wsp. Skuteczność immunoterapii swoistej u chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych – ocena na podstawie in vivo i in vitro. *Alerg Astma Immunol* 2002, 7(4): 216-222.