

STANDARDY W ALERGOLOGII

WYDANIE III

STANOWISKA PANELÓW EKSPERCKICH
POLSKIEGO TOWARZYSTWA ALERGOLOGICZNEGO

POD REDAKCJĄ:
PROF. DR. HAB. MED. JERZEGO KRUSZEWSKIEGO,
PROF. DR. HAB. MED. MARKA L. KOWALSKIEGO,
PROF. DR. HAB. MED. MARKA KULUSA

STANDARDY
W ALERGOLOGII

WYDANIE III

STANDARDY W ALERGOLOGII

WYDANIE III

STANOWISKA PANELÓW EKSPERCKICH
POLSKIEGO TOWARZYSTWA ALERGOLOGICZNEGO

POD REDAKCJĄ:
PROF. DR. HAB. MED. JERZEGO KRUSZEWSKIEGO,
PROF. DR. HAB. MED. MARKA L. KOWALSKIEGO,
PROF. DR. HAB. MED. MARKA KULUSA

STANDARDY W ALERGOLOGII

pod redakcją Jerzego Kruszewskiego,
Marka L. Kowalskiego, Marka Kulusa

© Copyright 2019

Polskie Towarzystwo Alergologiczne

TERMEDIA

Termedia Wydawnictwa Medyczne

ul. Kleeberga 2

61-615 Poznań

tel./faks +48 61 822 77 81

e-mail: termedia@termedia.pl

<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne

Poznań 2019

Wydanie III uaktualnione

ISBN 978-83-7988-300-4

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Zespół autorów

prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Marek L. Kowalski

Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Marek Kulus

Klinika Pneumonologii Chorób Alergicznych Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

dr n. med. Łukasz Błażowski

Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Oddział Terenowy im. J. i I. Rudników w Rabce-Zdroju

prof. dr hab. n. med. Grażyna Bochenek

Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. prof. A. Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

dr n. med. Ewa Bogacka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

dr hab. n. med. Piotr Boros, prof. IG

Zakład Fizjopatologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz

Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Danuta Chmielewska-Szewczyk

Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Piotr Dąbrowiecki

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii,
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

dr n. med. Grzegorz Gogolewski

Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej, Uniwersytet
Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

dr hab. n. med. Tomasz Gotlib

Katedra i Klinika Otolaryngologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Paweł Górski

Klinika Pneumonologii i Alergologii i Katedra Chorób
Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska

I Katedra Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr hab. n. med. Dorota Jenerowicz

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Marek Jutel

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet
Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Marta Agata Kieć-Świerczyńska

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Katedra Pulmonologii i Alergologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr hab. n. med. Maciej Kupczyk, prof. UML

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Michał Kurek

Zakład Alergologii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa

Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Oddział Terenowy im. J. i I. Rudników w Rabce-Zdroju

dr n. med. Agnieszka Lipiec

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Józef Małolepszy

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

dr hab. n. med. Henryk Mazurek

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Oddział Terenowy im. J. i I. Rudników w Rabce-Zdroju

prof. dr hab. n. med. Wojciech Mędrała

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

dr hab. n. med. Maryta Nittner-Marszalska, prof. UMW

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka

II Katedra Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Instytut Medycyny Pracy im. prof. Jerzego Nofera w Łodzi

dr n. med. Iwona Poziomkowska-Gęsička

Zakład Alergologii Klinicznej,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

dr n. med. Piotr Rapiejko

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-
-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Barbara Rogala

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii
i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Sładek

II Katedra Chorób Wewnętrznych,
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
w Krakowie

prof. dr hab. n. med. Radosław Śpiewak

Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii,
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

dr hab. n. med. Anna Wolańczyk-Mędrala, prof. UMW

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii
i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

Spis treści

Wprowadzenie 13

Przedmowa 15

I. Testy skórne 17

*Jerzy Kruszewski, Henryk Mazurek, Magdalena Czarnecka-Operacz,
Radosław Śpiewak*

1.1. Definicja (metody, wykonywanych czynności) 17

1.2. Nazewnictwo (synonimy), kody 17

1.3. Ogólne wskazania, uzasadnienie do stosowania 17

1.4. Punktowe testy skórne 18

1.5. Testy śródskórne 28

1.6. Testy płatkowe 30

1.7. Inne rodzaje testów płatkowych 39

1.8. Wnioski 40

II. Immunoglobuliny E całkowite i alergenowo
swoiste oraz diagnostyka komponentowa 43

*Józef Małolepszy, Zbigniew Bartuzi, Łukasz Błażowski,
Danuta Chmielewska-Szewczyk, Marek L. Kowalski, Piotr Kuna, Ryszard Kurzawa*

2.1. Definicja (metody, wykonywanych czynności) 43

2.2. Nazewnictwo (synonimy), kody 43

2.3. Wskazania, uzasadnienie do stosowania 43

2.4. Warunki wykonywania (gdzie i kto wykonuje,
jakie musi mieć kompetencje) 44

2.5. Kontrola jakości techniki wykonywania oznaczania IgE
alergenowo swoistego 44

2.6. Dostępne metody lub sposoby, metoda zalecana 44

2.7. Opis wykonania 44

2.8. Interpretacja wyniku (efektu, kto w jakiej formie) 45

2.9. Szczególna ostrożność, zagrożenia 47

2.10. Przeciwwskazania, ograniczenia 47

2.11. Metody i sposoby niezalecane 47

2.12. Uwagi dla lekarza praktyka 47

2.13. Ostateczna konkluzja co do praktycznego znaczenia metody	47
III. Próby prowokacji	49
<i>Michał Kurek, Paweł Górski, Mirosław Szmit, Ewa Bogacka, Bolesław Samoliński, Tomasz Gotlib, Zbigniew Bartuzi, Iwona Poziomkowska-Gęsicka, Ewa Niżankowska-Mogilnicka, Monika Świerczyńska-Krępa, Grażyna Bochenek, Maryta Nittner-Marszalska, Wiesław Szymański, Jerzy Kruszewski</i>	
3.1. Wprowadzenie	49
3.2. Próby prowokacji wziewnej – swoiste i nieswoiste	55
3.3. Próba prowokacji spojówek	60
3.4. Donosowe próby prowokacyjne	65
3.5. Próby prowokacji w rozpoznawaniu nadwrażliwości na pokarmy	71
3.6. Próby prowokacyjne z aspiryną	96
3.7. Próba prowokacji żywym owadem	110
IV. Inne badania stosowane w praktyce	113
<i>Piotr Boros, Grzegorz Gogolewski, Tomasz Gotlib, Marek L. Kowalski, Bolesław Samoliński, Ryszard Kurzawa, Marek Kulus, Jerzy Kruszewski, Dorota Jenerowicz, Anna Wolańczyk-Mędrała, Wojciech Mędrała</i>	
4.1. Spirometria	113
4.2. Rynometria akustyczna, rynomanometria	129
4.3. Eozynofilia	136
4.4. Badania biochemiczne i immunologiczne (tryptaza, histamina, diaminooksydaza, eozynofilowe białko kationowe, inhibitor C1 esterazy, kompleksy immunologiczne)	139
4.5. Tlenek azotu w wydychanym powietrzu	144
4.6. Test aktywacji bazofilów	145
4.7. Badania obrazowe	147
4.8. Badania i metody niezalecane w praktyce	148
V. Metody ograniczania narażenia na alergen	149
<i>Bolesław Samoliński, Piotr Rapiejko, Agnieszka Lipiec, Ryszard Kurzawa</i>	
5.1. Zalecenia mające na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia choroby alergiczej u chorych z grup ryzyka	149

5.2. Ograniczenie narażenia na alergeny wziewne w profilaktyce wtórnej chorób alergicznych.....	150
5.3. Wnioski	153
VI. Swoista immunoterapia alergenowa	155
<i>Barbara Rogala, Marek Jutel, Marek L. Kowalski, Jerzy Kruszewski, Anna Bręborowicz, Magdalena Czarnecka-Operacz</i>	
6.1. Definicja	155
6.2. Wskazania, uzasadnienie do stosowania	156
6.3. Przeciwwskazania, ograniczenia	157
6.4. Warunki wykonywania.....	157
6.5. Szczególna ostrożność, zagrożenia	158
6.6. Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia reakcji uogólnionej.	159
6.7. Dostępne metody i sposoby immunoterapii	160
6.8. Skuteczność swoistej immunoterapii alergenowej.	160
6.9. Swoista immunoterapia alergenowa u dzieci.....	161
6.10. Odrębności swoistej immunoterapii w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych.....	161
6.11. Metody i sposoby niezalecane	161
6.12. Uwagi praktyczne	161
VII. Leki przeciwhistaminowe	163
<i>Jerzy Kruszewski, Iwona Grzelewska-Rzymowska, Marek Jutel, Paweł Górski</i>	
7.1. Histamina – ważny mediator reakcji alergicznej	163
7.2. Leki przeciwhistaminowe	165
7.3. Zastosowanie kliniczne leków przeciwhistaminowych....	169
7.4. Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwhistaminowych drugiej generacji	173
VIII. Leki biologiczne w alergologii	177
<i>Maciej Kupczyk, Piotr Kuna, Jerzy Kruszewski, Barbara Rogala</i>	
8.1. Definicja astmy ciężkiej.....	177
8.2. Terapie biologiczne w astmie ciężkiej.....	178
8.3. Mechanizmy działania leków biologicznych.....	179
8.4. Nazewnictwo (synonimy), kody.....	181

8.5. Dostępność leków biologicznych w terapii astmy ciężkiej w Polsce.....	181
8.6. Skuteczność leków biologicznych	188
8.7. Przeciwwskazania, ograniczenia.....	190
8.8. Bezpieczeństwo terapii biologicznych	190
8.9. Objawy uboczne po podaniu leków biologicznych	191
8.10. Warunki prowadzenia terapii (gdzie i kto wykonuje, jakie musi mieć kompetencje).....	191
8.11. Sytuacje szczególne	192
8.12. Sposób podania leku	194
8.13. Ocena skuteczności terapii	195
8.14. Czas trwania leczenia	196
8.15. Uwagi praktyczne	197
8.16. Podsumowanie	198
IX. Zasady prowadzenia edukacji w chorobach alergicznych ...	201
<i>Piotr Dąbrowiecki, Marek L. Kowalski, Łukasz Błażowski, Ryszard Kurzawa, Jerzy Kruszewski, Krzysztof Sładek</i>	
9.1. Rola edukacji w postępowaniu alergologa	201
9.2. Osoby szkolące chorych	202
9.3. Metody edukacji	202
9.4. Schemat edukacji terapeutycznej	203
9.5. Edukacja w astmie	204
9.6. Edukacja w anafilaksji	204
9.7. Internet i media społecznościowe w edukacji chorych na astmę i choroby alergiczne.....	205
9.8. Skuteczność edukacji	205
X. Metody oceny narażenia na alergeny	207
<i>Piotr Rapiejko, Cezary Pałczyński, Agnieszka Lipiec</i>	
10.1. Monitoring stężenia pyłku roślin i spor grzybowych (zarodniki grzybów mikroskopowych).....	207
10.2. Monitoring stężenia alergenów roztoczy kurzu domowego ...	209
10.3. Monitoring stężenia alergenów zwierząt domowych ...	210
10.4. Monitoring stężenia alergenów na stanowiskach pracy.....	210
10.5. Wnioski.....	210

Wprowadzenie

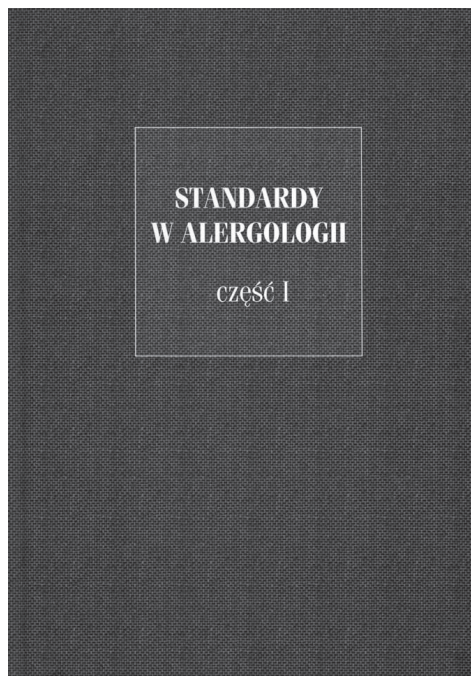
Obecne, III wydanie *Standardów w alergologii* ukazuje się po upływie 16 lat po I wydaniu i aż 10 lat po II wydaniu. Tak długa przerwa od poprzedniego wydania w dużej mierze wynikała z faktu, że zostało ono dobrze przyjęte przez alergologów-praktyków. W zakresie głównych zaleceń i stwierdzeń dość długo pozostawało aktualne i kompatybilne z publikowanymi tego typu opracowaniami o szerszym zasięgu. Jednak w ciągu minionych 10 lat nastąpił istotny postęp wiedzy w naszej dziedzinie, mający znaczący wpływ na codzienną praktykę alergologiczną. Uzasadniało to podjęcie działań mających na celu aktualizację tego opracowania pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Redaktorzy poprzednich wydań podjęli inicjatywę obecnego prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego prof. Marka Kulusa i razem z kierunkowymi autorami dokonano przeglądu i aktualizacji poszczególnych rozdziałów.

W obecnym wydaniu *Standardów w alergologii* kierowaliśmy się zasadami przyjętymi dla poprzednich wydań. Niestety, z różnych przyczyn, nie udało się nam w pełni zrealizować pomysłów dotyczących nowych tematów. Zachowując stare ramy, dokonano jednak znaczących zmian praktycznie we wszystkich rozdziałach. W zakresie diagnostyki zmieniony został rozdział dotyczący testów skórnych, zwłaszcza w zakresie testów płatkowych. Rozdział o badaniu IgE został uzupełniony o diagnostykę komponentową, rozdział o próbach prowokacji został zmieniony szczególnie w zakresie ich roli w rozpoznawaniu nadwrażliwości na pokarmy i wreszcie rozdział o badaniach dodatkowych wzbogacono o podrozdziały dotyczące nowych badań. W zakresie leczenia zupełnie nowy kształt zyskał rozdział o leczeniu biologicznym, uzupełniony o nowe leki, które zarejestrowano w leczeniu chorób alergicznych. Inne rozdziały, dotyczące immunoterapii alergenowej, leków przeciwhistaminowych również uaktualniono. Także rozdziały dotyczące

metod badania narażenia na alergeny, metod ograniczania ich działania na naszych chorych, a także ogólnych zasad edukacji w alergologii również zaktualizowano.

Za pracę włożoną w obecny kształt *Standardów w alergologii* w imieniu redaktorów tego wydania chciałbym bardzo podziękować wszystkim, którzy przyczynili się do powstania ich III wydania, szczególnie tym, którzy kierowali aktualizacją poszczególnych rozdziałów. Dziękuję również wydawnictwu Termedia, za współpracę w finalnej redakcji tekstów i wydanie tego opracowania w szacie nawiązującej do poprzednich wydań. Liczymy na życzliwe przyjęcie nowego wydania *Standardów w alergologii* i mamy nadzieję, że będzie ono przydatne wszystkim alergologom w osiągnięciu coraz lepszych wyników w swojej pracy dla dobra chorych.

prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski
kierownik Kliniki Chorób Infekcyjnych i Alergologii
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie



Pierwsze wydanie *Standardów w alergologii*. Część I

Przedmowa

Głównym zadaniem każdego towarzystwa naukowego jest wyznaczanie trendów rozwoju danej specjalności w oparciu o badania naukowe i dbałość o szerzenie wiedzy z tym związanej. Polskie Towarzystwo Alergologiczne również stara się wypełniać tę misję. Bardzo się cieszę, że kolejne wydanie *Standardów w alergologii* trafia w ręce lekarzy, którzy chcą pogłębić swoją wiedzę w zakresie alergologii. Od ostatniego wydania minęło już 10 lat i w tym okresie zaszło dość dużo zmian. Potrzeba aktualizacji *Standardów* była zatem bezsporna. Ogromne podziękowania należą się autorom wszystkich rozdziałów tego opracowania, których zadaniem było przede wszystkim krytyczne podejście do treści zawartych w poprzednim wydaniu i ich uaktualnienie. Nie przewidywaliśmy dużej przebudowy struktury książki, ponieważ jak się wydaje z perspektywy upływających lat, zdała one egzamin. Największe jednak podziękowania należą się profesorowi Jerzemu Kruszewskiemu – nie tylko inicjatorowi tej monografii, lecz także głównemu propagatorowi wiedzy alergologicznej i edukacji związanej z medycyną opartą na dowodach naukowych. Jako wieloletni konsultant krajowy w dziedzinie alergologii dbał o to, aby polska alergologia nie odbiegała od światowego poziomu. Z całą pewnością mu się to udało i kontynuacja wydawania *Standardów w alergologii*, będąca głównie jego zasługą, przyczyni się do utrzymania przez alergologów tego wysokiego poziomu. Obecne wydanie oprócz „kosmetycznych” aktualizacji niektórych rozdziałów opisujących testy i procedury, którymi alergolodzy posługują się od wielu lat i które prawdopodobnie jeszcze długo będą aktualne, zawiera zupełnie nowe rozdziały dotyczące nowych technik diagnostycznych znajdujących swoje miejsce w alergologii. Wierzę, że spełnią one oczekiwania czytelników.

prof. dr hab. n. med. Marek Kulus
prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

I

Testy skórne

Jerzy Kruszewski, Henryk Mazurek,
Magdalena Czarnecka-Operacz, Radosław Śpiewak

1.1. DEFINICJA (METODY, WYKONYWANYCH CZYNNOŚCI)

Testy skórne to wystandaryzowane badanie reaktywności skóry na kontakt z alergenem.

Testy skórne są szczególnie przydatne w różnicowaniu objawów alergicznych i pseudoalergicznym. Dodatni wynik testu jest dowodem istnienia swobodnego uczulenia skóry na dany alergen.

1.2. NAZEWNICTWO (SYNONIMY), KODY

W zależności od rodzaju czynnika prowokującego skórę, sposobu podania do skóry oraz czasu odczytu wyniku wyróżnia się:

- » punktowe testy skórne (PTS) – 99.591**,
- » testy śródskórne,
- » naskórkowe testy płatkowe (NTP).

1.3. OGÓLNE WSKAZANIA, UZASADNIENIE DO STOSOWANIA

Testy skórne u ludzi wykorzystywane są w:

- » **alergologii i dermatologii** (wykrywanie uczulenia, dowód udziału mechanizmów immunologicznych w działaniu testowanego alergenu, reakcja na czynniki fizyczne),
- » **immunologii klinicznej** (ocena stanu odporności i wpływu nań różnych czynników),

- » wyjątkowo rzadko w innych specjalnościach, jak **choroby zakaźne i inwazyjne** (dowód uprzedniego lub aktualnego kontaktu z antygenem), gdzie z powodzeniem zastępuje się je obecnie badaniami serologicznymi.

W alergologii testy skórne w różnych odmianach i modyfikacjach są narzędziami służącym do:

- » **wykrywania lub potwierdzania uczulenia,**
- » **definiowania uczulającego alergenu** (alergenów), np. alergia IgE-zależna (PTS i ich modyfikacje oraz testy śródskórne), alergia kontaktowa (NTP),
- » po uwzględnieniu wywiadów, badania te są przydatne dla **określenia roli alergenu w powstawaniu objawów klinicznych.**

Mogą być również stosowane w celu:

- » wykrywania atopii w badaniach epidemiologicznych,
- » biologicznej standaryzacji wyciągów alergenowych,
- » określania wyjściowej dawki wyciągu do immunoterapii,
- » porównania zmian reaktywności skóry (np. po podaniu leków, immunoterapii itp.).

1.4. PUNKTOWE TESTY SKÓRNE

1.4.1. Wskazania, uzasadnienie do stosowania

Metoda PTS znalazła największe znaczenie w praktycznej diagnostyce uczulenia IgE-zależnego (choroby atopowe). Łatwość oraz bezpieczeństwo wykonania sprawiły, że w wykrywaniu uczuleń IgE-zależnych, poprawnie wykonane, z użyciem wysokiej jakości ekstraktów alergenowych PTS ciągle są uznawane za badanie referencyjne (*gold standard*).

Ogólnym wskazaniem do wykonania PTS jest uzasadnione podejrzenie, że przyczyną dolegliwości jest uczulenie IgE-zależne. Prawdziwie dodatni wynik PTS jest dowodem udziału reakcji immunologicznej w odpowiedzi na testowany czynnik. Wynik PTS wyklucza lub potwierdza uczulenie na określony alergen i ma znaczenie dla ustalenia rozpoznania i rokowania. Decyduje również o sposobach prób indywidualnej profilaktyki choroby alergicznej poprzez ograniczenie narażenia na alergen uczulający. W dużym stopniu wpływa na decyzję o zakwalifikowaniu chorego do odczulania swoistego, jak również warunkuje wybór odpowiedniego preparatu odczulającego, sposób jego dawkowania i ustalenie inicjującej dawki.

Czułość i swoistość PTS dla wykrywania uczulenia na poszczególne alergeny jest różna.

W przypadku **alergii wziewnej**, gdy podejrzewa się, że przyczyną objawów jest uczulenie na alergeny, takie jak: **pyłki** roślin (traw, drzew i chwastów), **roztocze** kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*), **alergen zwierząt** (pies, kot), grzyby **pleśniowe** (*Cladosporium herbarum*, *Aspergillus*, *Alternaria* itp.),

PTS są bardzo wiarygodne w wykluczaniu lub potwierdzaniu udziału wymienionych alergenów w powstawaniu objawów klinicznych. Czulość i swoistość PTS wynoszą odpowiednio 80–97% i 70–95%. Dotyczy to alergicznego sezonowego i całorocznego zapalenia spojówek i błony śluzowej nosa, atopowej astmy oskrzelowej, jak również objawów ze strony innych narządów (skóry), które mogą być wynikiem uczulenia na alergeny wziewne (powietrzno pochodne).

W przypadku objawów sugerujących **alergię na pokarmy** wynik PTS nie jest rozstrzygający o braku lub istnieniu uczulenia na dany pokarm. Wskazana jest ostrożna i wyważona interpretacja wyników PTS z wyciągami alergenów pokarmowych (mleko, białko jaja, mąka, mięso, soja, orzechy), ewentualnie uzupełniona badaniem swoistych IgE, w tym dla ewentualnie wybranych komponent alergeny. Dotyczy to reakcji anafilaktycznych, alergii wziewnej, jak również objawów ze strony innych narządów (skóry, przewodu pokarmowego), które mogą być wynikiem uczulenia na alergeny pokarmowe. Ostrożność interpretacji wynika z faktu, że jedynie stosunkowo niewielka część chorych z dodatnimi wynikami PTS reaguje wystąpieniem objawów klinicznych podczas testu doustnej prowokacji pokarmami zawierającymi alergen dający dodatni wynik PTS. Zgodność wyników PTS z alergenami pokarmowymi z testem prowokacji pokarmowej w większości badań waha się między 60% a 85%, przy swoistości pomiędzy 40% a 80%. Przyczyną może być m.in. rozwój naturalnej tolerancji (miejscowej) na pospolite alergeny pokarmowe lub brak alergenu w firmowym wyciągu (można wówczas rozważyć PTS w odmianie *prick-by-prick*). Należy pamiętać, że wiele objawów identycznych jak w alergii pokarmowej może być wynikiem nietolerancji składników pokarmów.

W przypadku objawów występujących **po podaniu leków** zastosowanie PTS jest celowe w przypadku substancji farmaceutycznych, ich zanieczyszczeń (o ile są zidentyfikowane) lub sprzętu i materiałów (lateks) wywołujących objawy w mechanizmie IgE-zależnym.

W przypadku objawów ze strony **skóry** sugerujących IgE-zależny mechanizm uczulenia, wnioskowanie na podstawie wyniku PTS również winno być ostrożne. Obecność w skórze mediatorów typowych dla reakcji IgE-zależnej (histamina) odpowiedzialnych za wystąpienie objawów może być spowodowana degranulacją komórek tucznych w wyniku działania mechanizmów IgE-niezależnych. Punktowe testy skórne mogą znajdować zastosowanie w określaniu alergenu przyczynowego przede wszystkim w przypadku atopowego zapalenia skóry (alergeny powietrzno pochodne) i ostrej pokrzywki (obrzęku naczyńioruchowego) podejrzewanych o udział mechanizmów IgE-zależnych.

1.4.2. Warunki wykonywania (gdzie i kto wykonuje, jakie musi mieć kompetencje)

Punktowe testy skórne są wykonywane w warunkach gabinetu zabiegowego przez pielęgniarkę lub inną przeszkoloną osobę.

1.4.3. Kontrola jakości techniki wykonywania punktowych testów skórnych

Okresowo, np. raz na 2 lata, warto kontrolować jakość wykonywania PTS poprzez równoległe wykonywanie podwójnych testów lub analizę odczynów z roztworami histaminy, przy czym oczekuje się, iż różnice wielkości porównywanych odczynów nie przekroczą 20%.

1.4.4. Zestawy alergenów do punktowych testów skórnych

Należy posługiwać się wystandaryzowanymi, nieprzeterminowanymi, odpowiednio przechowywanymi, firmowymi zestawami wyciągów alergenów do PTS. Zestaw alergenów o stężeniach optymalnych do PTS wykonywanych w celach diagnostycznych powinien uwzględniać dane wywiadu, charakter dolegliwości, wiek chorego, jak również dane o epidemiologii uczuleń na poszczególne alergeny oraz rzeczywiste ich występowanie w danym regionie. Skład proponowanego zestawu przesiewowego przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Skład zestawu przesiewowego

<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
<i>Dermatophagoides farinae</i>
kot
pies
leszczyna
olcha
brzoza
trawy i zboża
bylica
<i>Cladosporium herbarum</i>

Alternaria alternata (tenuis) – u dzieci zestaw może być rozszerzony o alergeny pokarmowe. W indywidualnych sytuacjach zestaw powinien być rozszerzony w zależności od danych wywiadu lub wyników PTS z wyżej wymienionymi alergenami.

Dla celów interpretacji wyniku należy równoległe wykonać testy z roztworami kontrolnymi pozwalającymi ocenić aktualny stan indywidualnej reaktywności skóry.

Jako kontroli dodatniej PTS używa się roztworów histaminy w stężeniach od 1,0 do 10 mg/ml (preferowane 10 mg/ml). Wielkość odczynu na histaminę wskazuje na stopień reaktywności skóry na ten mediator. Kontrolę ujemną stanowi roztwór, który służył do sporządzenia lub rozcieńczenia wyciągów.

1.4.5. Standaryzacja wyciągów alergenowych

Mimo postępu technik biologii molekularnej, do wytwarzania obecnie stosowanych firmowych wyciągów alergenów do PTS nadal stosuje się surowce pochodzenia naturalnego. Tak wytwarzane wyciągi, mając identyczną zawartość surowca wyjściowego wyrażoną np. w miligramach, procentach lub w jednostkach PNU, mogą znacznie różnić się mocą, ponieważ alergeny główne (*major allergens*) stanowią zwykle tylko niewielką i zmienną część białek alergenowych zawartych w wyciągach. Stwarzać to może trudności w interpretacji wyników PTS, zwłaszcza w przypadku badań porównawczych. Dlatego zaleca się stosowanie wyciągów, które są standaryzowane biologicznie, co pozwala określić ich moc w jednostkach biologicznych (BU/ml) lub jednostkach alergenu (AU/ml) (tabela II). Takie wysokiej jakości wyciągi, zawierające wszystkie ważne alergeny i epitopy obecne w surowcu wyjściowym, cechuje stabilność mocy alergenowej. Wyciągi takie zawierają obok materiału alergenowego ok. 50% glicerolu, 16% chlorku sodu i 0,5% fenolu.

Ich stosowanie pozwala na lepszą porównywalność wyników PTS, wykonywanych u tego samego chorego testowanego wielokrotnie, jak i u różnych pacjentów, co ma znaczenie dla poprawności badań epidemiologicznych.

W czasie przechowywania wyciągów obserwuje się istotne z praktycznego punktu widzenia zjawiska:

- » zachodzący w wodnych roztworach wyciągów proces wiązania się alergenów ze szklanymi powierzchniami naczyń, co powoduje szybką utratę mocy,
- » stałą utratę mocy wraz z upływem czasu (przechowywanie), spowodowaną działaniem środka konserwującego (fenol),
- » procesy degradacji alergenów, które nie zawsze muszą prowadzić do utraty mocy wyciągu, ponieważ w ich wyniku mogą powstawać także substancje o działaniu podobnym do mediatorów lub nieswoiste czynniki, degranulując komórki tuczne mogące być przyczyną odczynów fałszywie dodatnich.

By ograniczyć utratę mocy i procesy degradacji, konieczne jest przechowywanie wszystkich preparatów zawierających alergeny w lodówce w temperaturze 4–8°C przez czas nie dłuższy niż rok, jednak nie powinny być one zamrażane.

Producenci proponują w zestawach do wykonywania PTS wyciągi w tzw. stężeniach (mocach) optymalnych. Zostają one opracowane na podstawie wyników testowania wielu osób o różnym stopniu (PTS średnica bąbla powyżej 3 mm, RAST powyżej I klasy, dodatnia próba prowokacji donosowej) i rodzajach (wykluczenie uczulenia na podstawie wymienionych kryteriów przy obecności uczulenia na alergen z innej grupy) uczulenia, przy jednoznacznie zdefiniowanych kryteriach dodatniego odczynu (określenie tzw. wartości odcięcia, zwykle średnica bąbla powyżej 3 mm).

Tabela II. Jednostki mocy wyciągów alergenowych

Nazwa		Definicja
JEDNOSTKI URZĘDOWE		
j. międzynarodowa WHO	IU	porównanie z przechowywanymi wzorcami
j. alergii FDA	AU	1 j. FDA = 100 000 AU/ml = stężenie wywołujące po podaniu śródskórnym w rozcieńczeniu 1:15,3 u osób mocno uczulonych rumień o 50 mm sumie średnic
j. biologiczna	BU	10 000 BU/ml = stężenie wywołujące w PTS u przeciętnie uczulonych bąbel o wymiarach jak histamina w stężeniu 10 mg/ml stężenie alergenu głównego w µg/ml
j. wyciągów niedających się standaryzować biologicznie		
JEDNOSTKI STOSOWANE PRZEZ PRODUCENTÓW		
j. Noona (Bencard)		wyciąg uzyskany z 1 µg suchej substancji
Vt/vol		ciężar substancji w g/objętość w ml
PNU		0,001 µg azotu pozabiałkowego wyciągu
SQ (ALK)		100 000 j. SO/ml = stężenie dające optymalny efekt (maksymalny efekt przy minimum objawów ubocznych)
j. aktywności metodą RAST (Dome/HolistierStier)		200 AUR/ml = 10 000 BU/ml
BU Abello (Abello)		100 BU Abello/ml = stężenie wywołujące w PTS bąbel o powierzchni 75 mm ²
j. alergii	AU	100 000 AU/ml = stężenie wywołujące po podaniu śródskórnym w rozcieńczeniu 1:15,3 u osób mocno uczulonych rumień o 50 mm sumie średnic
ekwiwalentna j. biologiczna (Idesa/Arestegui)	SPT	1 SPT/ml stężenie wywołujące w PTS bąbel o powierzchni jak histamina w stężeniu 10 mg/ml
standaryzowana j. biologiczna (Allergophama)	SBE	1000 SBE/ml = 1000 BU/ml
ekwiwalentna j. histaminowa (ALK)	HEP	10 HEP/ml = 10 000 BU/ml
ekwiwalentna j. histaminowa (Leti)	HEP	1 HEP/ml = stężenie wywołujące w PTS bąbel o powierzchni jak histamina w stężeniu 10 mg/ml
wskaźnik reaktywności (Stallergenes, Allerbio)	IR	w stosunku do wzorca w stężeniu 9,0 mg/ml fosforanu kodeiny

1.4.6. Dostępne metody lub sposoby

Istnieją dwa warianty nakłuwania podczas wykonywania PTS:

- » **metoda klasyczna** (bardziej powtarzalna) – nakłucia skóry poprzez roztwór alergenu dokonuje się prostopadle do jej powierzchni; możliwe jest wykorzystywanie urządzeń z wieloma końcówkami, choć ich stosowanie wiąże się z większą bolesnością,

- » **test zmodyfikowany** (preferowany) – nakłucia dokonuje się pod kątem 30–70°, dzięki czemu jest ono nieco głębsze i pozwala na wprowadzenie większej dawki wyciągu.

Inna odmianą PTS jest metoda *prick-by-prick* przy użyciu świeżych (natywnych) pokarmów (mleko, owoce, warzywa itp.). Stosuje się ją w przypadku podejrzenia, że firmowy wyciąg z alergenem pokarmowym daje wynik fałszywie ujemny, dokonując nakłucia pokarmu i skóry przy użyciu tego samego lancetu. Czułość tak wykonywanych PTS sięga 90–100%.

1.4.7. Wybór miejsca wykonania

Punktowe testy skórne wykonuje się w obszarze skóry niezmienionej chorobowo tak, by testowany wyciąg utrzymywał się w postaci izolowanej kropli, zwykle w dwóch obszarach:

- » dłoniowej części przedramion w odległości co najmniej 5 cm od nadgarstka i 3 cm od zgięcia łokciowego (mniej miejsca, mniejsza reaktywność skóry, ale walor edukacji pacjenta oraz możliwość ograniczania penetracji alergenu poprzez nałożenie opaski uciskowej w wypadku nadmiernego odczynu lub błędu technicznego),
- » górnej części pleców (więcej miejsca, większa reaktywność skóry).

Z wymienionych miejsc zaleca się wykonywanie PTS na dłoniowej części przedramion. Miejsce testowania można przemyć wodą z mydłem albo alkoholem (lub innym środkiem antyseptycznym) w celu odtłuszczenia i dezynfekcji, a nakładanie wyciągów jest możliwe po całkowitym wyschnięciu skóry.

Dla celów porównawczych PTS należy wykonywać możliwie w tym samym obszarze skóry.

1.4.8. Opis wykonania

1.4.8.1. Podstawowe zasady wykonywania punktowych testów skórnych

Dla celów przesiewowych zalecany jest zestaw przedstawiony w tabeli I. Dokonując wyboru alergenów do testowania, należy, obok obrazu klinicznego, uwzględnić dane co do częstości uczuleń na poszczególne alergeny u dzieci (np. pokarmy). Należy testować wyciągi zawierające alergeny, na których rolę wskazują dane wywiadu lub charakter dolegliwości pacjenta, uwzględniając wiedzę o epidemiologii uczuleń na poszczególne alergeny w danym regionie oraz wiek chorego.

Przed wykonaniem PTS należy zebrać wywiad co do używania przez testowanego doustnych leków przeciwhistaminowych, przeciwdepresyjnych lub sedatywnych, jak również czasu, jaki upłynął od ostatniego ciężkiego zaostrzenia jego choroby, np. epizodu anafilaksji.

Do wykonania PTS należy stosować tylko firmowe roztwory zawierające wystandaryzowany wyciąg alergenowy w tzw. stężeniu optymalnym dla danego alergenu i zalecane techniki PTS.

1.4.8.2. Nakładanie wyciągów alergenowych

Wyciągi alergenowe oraz roztwory kontrolne nanosi się na skórę w objętości 1 kropla (ok. 0,05 ml). Należy zachować odpowiednie odstępy miejsc nałożenia alergenów (2–5 cm), aby uniknąć zlewania i mieszania się. Możliwe jest nakładanie wyciągów w dwóch rzędach. Miejsca nałożenia wyciągów trzeba odpowiednio precyzyjnie oznakować.

1.4.8.3. Wprowadzanie alergenów do skóry

Do wprowadzania roztworów alergenów do skóry stosuje się jednorazowego użytku specjalne lancety metalowe o ostrzu 1 mm, zapewniające przy prostopadłym ustawieniu nakłucie naskórka na głębokość ok. 0,4 mm oraz sposób posługiwania się zalecany przez producenta zestawów. Powinno się unikać stosowania lancetów dających systematycznie reakcje na płyn kontroli ujemnej przekraczające 3 mm.

Nakłucia skóry należy wykonywać pojedynczo, z jednakową siłą, każdorazowo utrzymując nacisk przez ok. 1 sekundę (np. licząc 0 – 1 – 1 – 0). Wskazane jest unikanie skrwawienia do testowanego wyciągu, choć jego wystąpienie o niewielkim nasileniu nie dyskwalifikuje odczynu.

Objętość roztworu alergenu wprowadzanego przy użyciu specjalnych lancetów i techniki punktowej waha się od 0,01 do 5 μ l wyciągu. Sugeruje się, aby każdy alergen był wprowadzany do skóry za pomocą oddzielnego lancetu. Po użyciu lancety należy wyrzucić, ewentualnie sterylizować według obowiązujących zasad.

1.4.8.4. Mechanizm natychmiastowej reakcji skóry uczulonej na podany alergen

Reaktywność skóry i w konsekwencji wynik PTS w głównej mierze zależy od:

- » stopnia uczulenia osoby badanej na testowany alergen,
- » stężenia (ilości, mocy) alergenu użytego do testowania.

Po wprowadzeniu roztworu alergenu do skóry zostaje on lokalnie związany przez asIgE opłaszczające znajdujące się tam mastocyty. W natychmiastowej reakcji skóry na alergeny uczulające można wyróżnić kilka faz mających swe wizualne wykładniki:

- » Po ok. 5 minutach po podaniu alergenu do uczulonej skóry następuje degranulacja mastocytów i uwolnienie mediatorów, zwłaszcza histaminy i tryptazy.
- » Dalsza reakcja jest uwarunkowana działaniem mediatorów (rozszerzeniem naczyń i wzrostem ich przepuszczalności), czego wizualnym wyrazem jest tworzący się rumień.
- » Po ok. 10 minutach w miejscu testowania zaczyna gromadzić się płyn bogaty w mediatory (histamina, tryptaza) i komórki zapalne (granulocyty), co osiąga swój szczyt po upływie ok. 30 minut. Formujący się po upływie 10–18 minut i utrzymujący się przez dalsze ok. 30 minut bąbel jest najlepszą miarą reakcji natychmiastowej. Rumień jest głównie wynikiem reakcji neurogennej.

- » W następnych godzinach może dochodzić do dalszego gromadzenia się płynu z dużą zawartością włókniaka, w którym obok wymienionych mediatorów stwierdza się napływ aktywowanych komórek (eozynofile, neutrofile, limfocyty, bazofile) oraz pozakomórkowe odkładanie się białek eozynofiliów oraz neutrofilów. Występujący w tym czasie naciek manifestujący się obrzmieniem z towarzyszącym rumieniem jest wyrazem fazy późnej reakcji natychmiastowej. Występuje rzadko i niemal wyłącznie u uczulonych na alergeny pleśni i pyłków traw.

1.4.9. Interpretacja wyniku

1.4.9.1. Ocena wyniku

Pomiarów reakcji skóry (wyniku) dokonuje osoba wykonująca (pielęgniarka). Wskazane jest, by PTS wykonywały osoby doświadczone.

Pomiaru wyniku testu z histaminą i z płynem kontroli ujemnej dokonuje się po upływie ok. 8–10 minut od nakłucia, mierząc średnice najdłuższe (D) i doń prostopadłe (d) dla powstałych bąbli otoczonych rumieniem oraz wyliczając średnie średnice $(D + d)/2$ lub pola powierzchni. Alternatywnie można uwzględniać jedynie największą średnicę stwierdzanego bąbla. Bąbel po histaminie w stężeniu 10 mg/ml powinien mieć ponad 3 mm średnicy, a po płynie kontroli ujemnej nie więcej niż 3 mm, przy rumieniu poniżej 10 mm średnicy.

Oceny wyniku testu z alergenem dokonuje się po upływie 15–20 minut od nakłucia, poprzez wykonanie identycznych pomiarów powstałego bąbla, po uprzednim usunięciu wyciągu gazikiem. Dla dalszej analizy dokonuje się ewentualnej ich korekty (odejmuje się) o wartości zmierzone lub wyliczone dla kontroli negatywnej.

1.4.9.2. Obiektywizacja i archiwizacja wyniku punktowych testów skórnych

Dla potrzeb praktycznej diagnostyki alergologicznej można uznać za zadowalające aktualnie stosowane sposoby oceny wizualnej wyniku PTS, polegające na pomiarze parametrów wielkości (średnice, pola powierzchni) bąbla przy użyciu zwykłych lub specjalnych linijek, mimo niedokładności wynikającej głównie z arbitralnej i subiektywnej oceny oraz możliwości popełnienia błędów przez odczytującego. Możliwe jest obrysowywanie odczynu pisakiem i kopiowanie odczynu z użyciem przezroczystej taśmy dla potrzeb archiwizacji.

1.4.9.3. Kliniczna interpretacja wyniku punktowych testów skórnych

W ocenie stopnia uczulenia należy porównać wynik pomiaru bąbla w odczynie na alergen z odpowiednim wynikiem pomiaru bąbla w kontroli negatywnej i pozytywnej. Można przyjąć za istotne (świadczące o uczuleniu) wystąpienie bąbla większego od kontroli negatywnej i o średnicy > 3 mm (powierzchni > 7 mm²).

Należy pamiętać, że zależność wielkości bąbla od dawki alergenu ma charakter logarytmiczny (np. zmiana średnicy z 2 na 3 mm odpowiada aż 10-krotnemu wzrostowi wrażliwości skóry). Znane czynniki mające wpływ na wynik PTS zestawiono w tabeli III.

Tabela III. Czynniki wpływające na wynik punktowych testów skórnych

<p>1. TECHNICZNE</p> <ul style="list-style-type: none"> » rodzaj wyciągu alergenowego (wystandaryzowany o znanym, optymalnym stężeniu, zawierający wszystkie główne alergeny) » technika wykonania (nakłucia) » odpowiednie odstępy » precyzja wykonania » doświadczenie osoby wykonującej » technika odczytu
<p>2. BIOLOGICZNE</p> <p>Zmienność reaktywności skóry zależna od:</p> <ul style="list-style-type: none"> » stopnia uczulenia » wrażliwości skóry na mediatory » aktualnej ekspozycji na alergeny » różnic indywidualnych (międzyosobniczych) » miejsca wykonywania (na plecach większa średnica) » wieku » płci (u mężczyzn większa średnica) » zmienności sezonowej i w ciągu doby » stężenia alergenu » uczulenie mono- lub poliwalentne » uprzednio stosowane odczulanie swoiste
<p>3. CZYNNIKI ZEWNĘTRZNE NIEZWIĄZANE Z UCZULENIEM</p> <ul style="list-style-type: none"> » leki stosowane ogólnie (przeciwhistaminowe, przeciwdepresyjne, omalizumab oraz przewlekłe stosowane glikokortykosteroidy w dawce > 10 mg prednizolonu na dobę). » miejscowo (w miejscu testowania) stosowane preparaty z glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny lub lekami miejscowo znieczulającymi » infekcje » promieniowanie UV

Kliniczna interpretacja wyniku PTS (komentarz) jest wykonywana przez doświadczonego lekarza i wymaga uwzględnienia danych wywiadu ukierunkowanego już teraz na alergen (alergeny), dla których wynik PTS był dodatni. Ujemny wynik testów skórnych nie wyklucza choroby alergicznej, a wynik dodatni nie jest jej jednoznacznym dowodem. Dodatkowo testy skórne uzyskuje się u ok. 30% populacji, z czego u ok. 50% obserwuje się objawy choroby alergicznej. Jeśli dane wywiadu nie pozwalają na jednoznaczne określenie znaczenia klinicznego uczulenia wykrytego w PTS, należy uzupełnić diagnostykę badaniem alergenowo swoistych IgE w surowicy lub (gdy nadal istnieją wątpliwości, a określenie związku jest bezwzględnie konieczne) można wykonać swoisty test prowokacji narządowej.

Interpretując wynik PTS u małych dzieci, należy pamiętać, że u nich mają mniejszą średnicę (w związku z mniejszym stężeniem asIgE), zwłaszcza dla alergenów wziewnych (powietrzno pochodnych). Z tych powodów dodatni

wynik PTS ma znacznie większą wagę dla potwierdzenia uczulenia niż wynik ujemny dla jego wykluczenia (mniejsza czułość, większa swoistość). Reaktywność skóry na alergeny u osób starszych jest prawdopodobnie mniejsza.

1.4.10. Szczególna ostrożność, zagrożenia

Punktowe testy skórne są stosunkowo bezpieczne, a reakcje uogólnione rzadko opisywane (poniżej 0,02%). Niemniej, środki stosowane przy leczeniu wstrząsu anafilaktycznego (leki, sprzęt) winny być dostępne przy wykonywaniu testów.

Najlepiej wykonywać PTS w okresie remisji objawów choroby, kiedy chory nie przyjmuje żadnych leków. Należy pamiętać, że leki przeciwhistaminowe trzeba odstawić na co najmniej 7 dni (optymalnie ok. 2 tygodni) przed wykonaniem testów. Należy podkreślić, że w alergii na jady owadów lub po przebytych epizodach wstrząsu anafilaktycznego wynik PTS może być ujemny, mimo istnienia uczulenia. Dlatego zaleca się, by badanie to wykonywać po upływie 4–6 tygodni od takiego epizodu.

Wobec znikomej traumatyzacji obecnie stosowanych metod PTS oraz związanej z tym niewielkiej bolesności, można je wykonywać u dzieci powyżej 3. roku życia lub nawet wcześniej, przy uzasadnionym podejrzeniu alergii IgE-zależnej i po zapewnieniu uzyskania minimum współpracy, umożliwiającej poprawne ich wykonanie.

1.4.11. Przeciwwskazania, ograniczenia

Przeciwwskazaniem do wykonania PTS są:

- » przebyta reakcja anafilaktyczna po ekspozycji na alergen rozważany do testowania,
- » niemożność zastosowania leków niezbędnych w leczeniu reakcji anafilaktycznej (np. przyjmowanie leków wchodzących w interakcje z nimi, ciąża, brak zestawu przeciwwstrząsowego).

Ograniczeniem stosowania PTS są:

- » dermatografizm, mastocytoza skórna lub zmiany chorobowe skóry w zalecanych do wykonywania PTS miejscowych,
- » stosowane systemowo leki (zwłaszcza przeciwhistaminowe, ewentualnie steroidy w dawce ponad 10 mg równoważnika prednizonu),
- » stosowane miejscowo steroidy lub inhibitory kalcyneuryny,
- » obawa przed wystąpieniem reakcji anafilaktycznej,
- » ostra infekcja (ograniczenie czasowe),
- » w alergii sezonowej, o ile to możliwe, zaleca się wykonanie testów po zaprzestaniu ekspozycji na alergen.

1.4.12. Metody i sposoby niezalecane

Dla celów praktycznych inne techniki wykonywania, odczytu reakcji czy archiwizowania nie są zalecane.

1.4.13. Uwagi dla lekarza praktyka

1.4.13.1. Środki ostrożności i bezpieczeństwo wykonywania punktowych testów skórnych

Prawidłowo wykonane PTS są badaniem bezpiecznym. Bezpieczeństwo PTS zależy m.in. od rodzaju alergenu i w przypadku alergenów kota, pokarmowych (zwłaszcza jaja, mleko orzechy, krewetki), jądów owadów oraz lateksu, zwłaszcza testowanych w okresie zaostrzenia dolegliwości jak również w przypadku błędów technicznych, można się liczyć z wystąpieniem nadmiernych odczynów miejscowych, pokrzywki, objawów nieżyty nosa, napadu astmy lub uogólnionej reakcji anafilaktycznej. Dlatego PTS należy wykonywać w warunkach typowego zabezpieczenia procedur alergologicznych. W niektórych przypadkach uzasadnione może być założenie dojścia żylnego przez rozpoczęciem testowania.

1.4.14. Ostateczna konkluzja co do praktycznego znaczenia metody

Wnioski:

1. Podstawą współczesnej praktycznej diagnostyki chorób alergicznych są testy skórne z wystandaryzowanymi wyciągami alergenowymi.
2. Punktowe testy skórne są badaniem referencyjnym w wykrywaniu uczuleń IgE-zależnych, co ma podstawowe znaczenie w diagnostyce chorób atopowych.

1.5. TESTY ŚRÓDSKÓRNE

1.5.1. Zasady wykonywania testów śródskórnych

Do testów śródskórnych z alergenami stosuje się znacznie bardziej niż w PTS rozcieńczone (1–100 BU/ml) firmowe, wodne, stabilizowane albuminą, roztwory wyciągu alergenowego. Testowanym materiałem może być też surowica uzyskana od chorego.

Wyciągi alergenowe w objętości 0,02–0,1 ml wstrzykuje się w warstwę skóry właściwej wewnętrznej strony przedramienia, za pomocą jednorazowych strzykawek tuberkulinówek i igieł nr 26 G lub 27 G, w odstępach co najmniej 5 cm, uzyskując w ten sposób pierwotny bąbel o średnicy ok. 3 mm. Kontrolę dodatnią stanowi zwykle 0,01-procentowy roztwór histaminy, a kontrolę ujemną roztwór, w którym rozcieńcza się wyciąg alergenowy.

Badanie rozpoczyna się od testowania wyciągów o niskim stężeniu alergenu (np. w przypadku jądów owadów 10–8 g/l). W dalszych etapach używa się wyciągów bardziej stężonych. U osób uczulonych, po upływie 15–30 minut od wstrzyknięcia występuje reakcja miejscowa w postaci rumienia i bąbla. Za istotnie dodatnie uznaje się wystąpienie rumienia i bąbla o średnicy co najmniej 5 mm (pole powierzchni powyżej 20 mm²). W ilościowej interpretacji wyniku można kierować

się kryteriami według Normana, przy czym zaleca się podawanie wyników testów (średnica bąbla i rumienia) w milimetrach, ewentualnie uzupełnione o skalę plusową według zasad wymienionych w tabeli IV.

Tabela IV. Interpretacja wyniku testu śródskórnego

Reakcja	Średnica rumienia [mm]	Średnica bąbla [mm]
0	< 5	< 5
+1-	5-10	5-10
+	11-20	5-10
++	21-30	5-10
+++	31-40	10-15 (nibynóżki)
++++	> 40	> 15 (nibynóżki)

Testy śródskórne są bardzo czułe (ponad 100 razy bardziej niż PTS), natomiast ich swoistość może być ograniczona reakcją wywołaną podrażnieniem.

1.5.2. Test z surowicą autologiczną

W diagnostyce pokrzywki przewlekłej niekiedy wykonuje się test z własną surowicą (lub osoczem) chorego (tzw. test autologiczny), którą wstrzykuje się śródskórnie w skórę wewnętrznej powierzchni przedramienia w objętości 0,02–0,05 ml. W przypadku występowania we krwi chorego przeciwciał anty-IgE lub anty-FcεRI w miejscu jej podania powstaje bąbel pokrzywkowy. Test uznaje się za dodatni, jeżeli średnica bąbla jest o $\geq 1,5$ mm większa niż bąbla spowodowanego przez 0,9-procentowy roztwór NaCl, co potwierdza obecność ww. przeciwciał we krwi chorego.

1.5.3. Porównanie punktowych testów skórnych z testami śródskórnymi

W porównaniu z techniką testów śródskórnych (patrz 1.2.), PTS są mniej czułe i powtarzalne (tabela V).

Tabela V. Zalety PTS i testów śródskórnych

<p>ZALETY PUNKTOWEGO TESTU SKÓRNEGO</p> <ul style="list-style-type: none"> » jest szybszy, łatwiejszy i mniej bolesny » ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej jest mniejsze » testowanie można przerwać i zakończyć w każdej chwili » jego swoistość jest wyższa » wyciąg glicerynowy jest bardziej trwały
<p>ZALETY TESTU ŚRÓDSKÓRNEGO</p> <ul style="list-style-type: none"> » jest bardziej czuły » jest bardziej powtarzalny

1.5.4. Podsumowanie

Testy śródskórne z alergenami są częściej stosowane w Stanach Zjednoczonych niż w Europie. W Polsce tą techniką wykonuje się m.in. testy z jadami owadów, penicyliną, lekami miejscowo znieczulającymi, test autologiczny, jak również próbę tuberkulinową. Niektórzy autorzy zalecają wykonanie testów śródskórnych w przypadku wątpliwości związanych z ujemnym wynikiem PTS z alergenami, choć praktyczne znaczenie kliniczne tak wykrywanych, stosunkowo słabych uczuleń (tylko dodatni wynik testu śródskórnego), wymaga ostrożnej interpretacji.

1.6. TESTY PŁATKOWE

Testy płatkowe (*patch tests* – PT) są złotym standardem diagnostyce wyprysku, dlatego należy je wykonać u każdego pacjenta z przewlekłym lub nawracającym wypryskiem niezależnie od wieku oraz domniemanej etiologii wyprysku (diagnostyka różnicowa). Ze względu na możliwość wtórnej alergizacji na stosowane leki miejscowe i środki do pielęgnacji skóry, testy płatkowe należy wykonywać także w przypadkach zapalenia skóry innego niż alergiczny wyprysk kontaktowy, w których nie ma satysfakcjonującej poprawy po zastosowaniu standardowego leczenia. Testy płatkowe są wystandaryzowaną metodą wykrywania alergii kontaktowej, czyli reakcji immunologicznych typu IV w klasyfikacji Gella i Coombsa na hapteny – małowcząsteczkowe (< 500 daltonów) związki chemiczne pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, w tym substancje roślinne, metale, substancje zapachowe, składniki kosmetyków, leki, barwniki tekstylne itd. Ze względu na mały rozmiar, hapteny samoistnie penetrują przez naskórek do skóry właściwej, a bariera naskórkowa nie stanowi dla nich przeszkody. Proces wnikania haptentów środowiskowych do skóry i łączenia się z białkami własnymi organizmu zachodzi nieustannie, jednak w warunkach zdrowia haptenty oraz produkty ich łączenia z białkami endogennymi są tolerowane przez układ immunologiczny. W indywidualnych sytuacjach może jednak dochodzić do przełamania tolerancji i rozwoju nadwrażliwości typu IV. Testy płatkowe służą identyfikacji takich przypadków, a w ich przebiegu podejrzone haptenty umieszcza się na powierzchni skóry badanego w odpowiednio dobranych stężeniach i podłożach (zaróbkach). Metodologia testów płatkowych, w tym stężenia i podłoża haptentów, metody aplikacji, czas ekspozycji, czas obserwacji oraz sposoby zapisu i interpretacji odczynów zostały ściśle wystandaryzowane w oparciu o ogromny zasób badań naukowych i konsensus ekspertów. Wykonywanie testów płatkowych zgodnie z rekomendacjami gwarantuje największą skuteczność diagnostyczną, a zatem największą korzyść dla pacjenta i społeczeństwa. Nie ma limitu wiekowego na wykonywanie testów płatkowych, u najmniejszych dzieci utrudnieniem może być ograniczona powierzchnia skóry oraz potrzeba współpracy pacjenta i rodziców w tygodniowym okresie wykonywania testów. U dzieci testy płatkowe wykonuje się z tych samych wskazań, co u dorosłych.

Wskazania do wykonania testów płatkowych obejmują:

- » podejrzenie wyprysku kontaktowego ostrego lub przewlekłego, włączając w to wyprysk związany z pracą,
- » inne choroby z kręgu wyprysku (zapalenia skóry), niereagującymi na standardowe leczenie,
- » osutki skóry i błon śluzowych (w tym polekowe, m.in. osutki grudkowo-plamiste, rumień trwały, rumień wielopostaciowy), w których podejrzewa się reakcję nadwrażliwości opóźnionej.

Coraz częściej testy płatkowe stosuje się ponadto w diagnostyce reakcji nietolerancji na wszczepiane wyroby medyczne (endoprotezy, implanty stomatologiczne, stenty naczyniowe i spirale do zamykania tętniaków, rozruszniki i stymulatory).

1.6.1. Technika wykonania i odczyt wyników

Komory wypełnione substancjami testowymi powinny pozostać przyklejone do skóry pacjenta przez 48 godzin, następnie odkleja się je i zaznacza pozycje poszczególnych plastrów. Po odczekaniu 20 minut dokonuje się pierwszego odczytu reakcji skórnej. Łączny czas obserwacji powinien wynosić co najmniej tydzień od naklejenia plastrów i obejmować co najmniej 3 odczyty reakcji skórnej. Optymalny czas kolejnych odczytów testów płatkowych to 48 godzin od założenia (dzień demontażu plastrów), 96 godzin (2 dni później) oraz 168 godzin (3 dni później, czyli tydzień od założenia). Przykładowo, jeżeli testy zostały założone w poniedziałek, to w środę następuje zdjęcie plastrów i pierwszy odczyt, w piątek drugi odczyt, a w kolejny poniedziałek ma miejsce trzeci odczyt i wydanie wyniku pacjentowi. Zakończenie obserwacji przed upływem tygodnia powoduje przeoczenie 10–15% dodatnich odczynów, niekiedy odczyny pojawiają się jeszcze później, dlatego przy ostatnim odczycie należy poinformować pacjenta o konieczności dalszej samodzielnej obserwacji grzbietu przez następne 2 tygodnie. W tygodniu wykonywania testów niewskazane jest mycie pleców, ponieważ może ono znacznie utrudnić lub wręcz uniemożliwić odczyt testów. W trakcie wykonywania TP chorzy nie powinni otrzymywać glikokortykosteroidów (zarówno układowo, jak również miejscowo w obszarze zakładania testów) oraz innych leków o działaniu immunosupresyjnym oraz hamującym migrację leukocytów. W szczególnych przypadkach dopuszcza się wykonywanie testów płatkowych u pacjentów w trakcie leczenia immunosupresyjnego, jednak w takiej sytuacji należy być świadomym zwiększonego ryzyka reakcji fałszywie ujemnych. Fakt przyjmowania immunosupresji przez pacjenta należy odnotować w karcie wyników testów płatkowych.

1.6.1.1. Dobór haptenów

Wybór właściwego zestawu haptenów do diagnostyki ma decydujące znaczenie dla skuteczności procesu diagnostycznego, a tym samym dalszego postępowania leczniczego. Do rutynowych testów płatkowych służy Polska Seria

Podstawowa obejmująca 30 substancji najczęściej uczulających w Polsce. Składy serii podstawowych są poddawane rewizji co kilka lat w celu dostosowania jej do zmian środowiskowych, technologicznych oraz trendów epidemiologicznym. Polska Seria Podstawowa w aktualnym składzie została wprowadzona w lipcu 2019 r., zastępując poprzednią wersję z lat 2014–2019. Zmiany składu serii odzwierciedlają wyniki badań epidemiologicznych w Polsce (m.in. wielo-środkowe ogólnopolskie badania grupy KRAK) oraz modyfikacje składu Europejskiej Serii Podstawowej. Okresowe modyfikacje składu serii służą poprawie skuteczności wykrywania alergii kontaktowej u pacjentów.

Polska Seria Podstawowa stanowi minimum, które powinno być wykonywane przez każdego lekarza dermatologa, alergologa lub pediatrę zajmującego się diagnostyką i leczeniem przewlekłego lub nawracającego wyprysku. Dla ośrodków referencyjnych oraz lekarzy specjalistów zajmujących się trudnymi przypadkami wyprysku przeznaczona jest Polska Seria Rozszerzona, która dodatkowo zwiększa skuteczność diagnostyczną testów płatkowych dzięki rozszerzeniu o 20 dodatkowych substancji testowych. Skład obu serii według stanu na rok 2019 zestawiono w tabeli VI. Polska Seria Rozszerzona zapewnia ponadto pełne pokrycie z Europejską Serią Podstawową. Należy podkreślić, że serie podstawowe, jak sama nazwa sugeruje, stanowią zaledwie podstawę diagnostyki. Lista haptenów środowiskowych o znanym działaniu uczulającym obejmuje aktualnie ok. 5 tysięcy substancji, z czego ok. 500 dostępne jest komercyjnie. Dlatego nie ma możliwości przetestowania pacjenta z wszystkimi haptenami, a dobór substancji testowych należy oprzeć na starannym wywiadzie lekarskim uwzględniającym wszelkie specyficzne narażenia pacjenta (zawód, hobby, inne choroby, przyjmowane leki, charakterystyczny układ lub lokalizacja zmian). Pomocne mogą być komercyjne serie przeznaczone dla konkretnych grup ryzyka (np. seria fryzjerska, płynów obrabiarkowych, stomatologiczna, materiały obuwia, owrzodzenia podudzi i wiele innych), jednak ich przydatność ogranicza się głównie do ośrodków specjalistycznych, ukierunkowanych badań przesiewowych lub badań naukowych. Ze względu na regularne narażenie i wynikające z tego ryzyko uczulenia, u każdego pacjenta należy uwzględnić w testach jego leki do stosowania miejscowego oraz kosmetyki, niezależnie od ich deklarowanych rzekomych właściwości („hipoalergiczne”, „naturalne”, „testowane dermatologicznie” itp.). Leki zewnętrzne oraz kosmetyki przeznaczone do pozostawienia na skórze (np. kremy, dezodoranty, balsamy do ciała, kosmetyki kolorowe) można testować tak, jak komercyjne substancje do testów płatkowych, czyli wprowadzać je do komór testowych. Kosmetyki zmywalne (np. żele do mycia, mydła, szampony) oraz środki czystości (płyny do naczyń, środki do prania) można testować w rozcieńczeniach (w zależności od produktu 1:10 – 1:100) lub za pomocą tak zwanych testów półotwartych (*semi-open*, *semi-occlusive*), jednak metody te nie zostały jak dotąd

wystandaryzowane, dlatego powinien je wykonywać specjalista posiadający wiedzę i doświadczenie niezbędne do oceny ryzyka, doboru odpowiednich stężeń i interpretacji odczynów skórnych.

Tabela VI. Polska Seria Podstawowa (pozycje 1–30) oraz Polska Seria Rozszerzona (pozycje 1–50) do testów płatkowych – zaktualizowana w 2019 r. lista substancji testowych oraz dane epidemiologiczne na temat częstości odczynów dodatnich (%) wśród osób zakwalifikowanych do testów

Pozycja	Substancja testowa	Częstość odczynów dodatnich
1	dwuchromian potasu 0.5% waz.	2,4–5,9%
2	parafenylenodiamina 1% waz.	3,6–4,2%
3	mieszanka tiuramów 1% waz. » disiarczek dipentametylenotiuamu 0,25% » disiarczek tetraetylotiuamu 0,25% » disiarczek tetrametylotiuamu 0,25% » siarczek tetrametylotiuamu 0,25%	1,6–2,4%
4	siarczan neomycyny 20% waz.	1,1–3,8%
5	chlorek kobaltu 1% waz.	6,2–8,8%
6	mieszanka kain III 10% waz. » benzokaina (anestezyna) 5% » dibukaina (cynchokaina) 2,5% » tetrakaina (ametokaina) 2,5%	1,3–4,1%
7	siarczan niklu 5% waz.	19,7–24,5%
8	hydroksyetylometakrylan 2% waz.	1,1–3,4%
9	kalafonia 20% waz.	1,7–4,1%
10	mieszanka parabenów 16% waz. » metyloparaben 4% » etyloparaben 4% » propyloparaben 4% » butyloparaben 4%	0,7–2,3%
11	siarczan gentamycyny 20% waz.	4,5–4,6%
12	alkohol lanoliny 30% waz.	1,3–2,5%
13	żywica epoksydowa, bisfenol a 1% waz.	0,9–2,0%
14	żywica Myroxylon pereirae 25% waz. (balsam peruwiański)	5,4–6,8%
15	merkaptobenzotiazol 2% waz.	0,5–1,0%
16	formaldehyd 1% waz.	1,8–4,2%
17	mieszanka zapachowa i 8% waz.	4,8–7,7%
18	czterochlorek sodowy palladu 3% waz.	11,4–15,6%
19	quaternium 15 1% waz.	0,8–1,9%
20	propolis 10% waz.	4,6–16,5%
21	metyloizotiazolinon + metylochloizotiazolinon 0,01% waz.	2,1–4,1%

Tabela VI. Cd.

22	budezonid 0,01% waz.	0,6-0,7%
23	piwalan tiksokortolu 0,1% waz.	0,1-1,7%
24	wodoronadtlenki linalolu 0,5% waz.	2,9-9,8%
25	wodoronadtlenki limonenu 0,2% waz.	3,4-7,7%
26	metylodibromoglutaronitryl 0,5% waz.	0,1-5,6%
27	mieszanka zapachowa ii 14% waz.	1,8-5,5%
28	karboksyaldehyd hydroksyizoheksylocykloheksenu (HICC, Lyrat™) 5% waz.	0,5-2,7%
29	metyloizotiazolinon 0,2% waz.	4,3-7,0%
30	mieszanka barwników tekstylnych 6,6% waz.	2,1-6,9%
31	mieszanka seskwiterpenów laktonowych 0,1% waz.	0,8-1,3%
32	mieszanka merkaptanów 2% waz.	0,4-1,2%
33	N-fenylu-N-izopropylu-4-fenylenodiamina 0,1% waz.	0,3-1,1%
34	żywica 4-tert-butyluformaldehydowa 1% waz.	0,6-1,4%
35	pirosiarczyn sodu 1% waz.	4,5-5,5%
36	2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol (bronopol) 0,5% waz.	1,6-5,4%
37	diazolidynlomocznik 2% waz.	0,7-2,1%
38	imidazolidyno mocznik 2% waz.	0,6-1,6%
39	mieszanka roślin złożonych II 2,5% waz.	1,2-1,4%
40	benzoizotiazolinon 0,1% waz.	0,4-3,3%
41	oktyloizotiazolinon 0,1% waz.	0,6-3,1%
42	glukozyd decylowy 5% waz.	1,7-2,2%
43	glukozyd laurylowy 3% waz.	1,6-2,6%
44	4-aminoazobenzen 0,25% waz.	1,5-5,1%
45	karwon 5% waz.	1,0-5,1%
46	chlerek rtęci 0,1% waz.	4,5-11,9%
47	siarczan 2,5-diaminotoluenu 1% waz.	1,4-9,8%
48	chlerek cyny 1% waz.	0,3-4,0%
49	mieszanka galusanów 1,5% waz.	16,0-48,0%
50	laurylosiarczan sodu 0,25% wod.	22,5-24,8%

1.6.1.2. Miejsce wykonania

Zgodnie z rekomendacjami ekspertów międzynarodowych i krajowych, testy płatkowe należy zakładać na grzbiecie pacjenta. W przypadku braku takiej możliwości dopuszczalne jest również zakładanie testów na przednich i bocznych powierzchniach ud, ramion i przedramion, przy czym należy liczyć się

z większym ryzykiem odczynów fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych, ponieważ materiały do testów płatkowych zostały wystandaryzowane do aplikacji na skórze grzbietu.

1.6.1.3. Nakładanie substancji testowych

Badane hapteny wprowadza się do komór o powierzchni 0,64–1 cm², np. kwadratowe IQ Ultra i IQ Ultimate lub okrągłe komory fińskie (Finn Chambers). Kształt kwadratowych komór ułatwia rozróżnienie między reakcją z podrażnienia (kształt odczynu skórno dokładnie odzwierciedla kształt komory, rogi obszaru to kąty proste) a prawdziwą reakcją alergiczną (brzeży odczynu zaokrąglone, kąty rozmyte). We wszystkich wymienionych systemach komory testowe są fabrycznie zamontowane na hipoalergicznym plastrze, jeden plaster zawiera typowo 10 komór. Komercyjnie dostępne substancje do testów płatkowych mają formę maści (roztwór haptenu w wazelinie, niekiedy z dodatkiem emulgatora) zapakowanych w strzykawki lub płynów w odpowiednich zakraplaczach. Do komór wprowadza się ok. 20 mg substancji testowych w wazelinie lub 1 kroplę substancji w płynie. W przypadku wprowadzania płynnych substancji testowych, do Finn Chambers należy włożyć odpowiedni krążek z bibuły filtracyjnej, systemy IQ Ultra i IQ Ultimate mają bibułę wbudowaną fabrycznie w każdej komorze. Substancje testowe należy przechowywać w lodówce i wprowadzać do komór bezpośrednio przed nałożeniem testów na plecy pacjenta, ponieważ niektóre hapteny (np. substancje zapachowe, konserwanty) są lotne i pozostawione na dłużej mogą ulotnić się z komory, natomiast wyschnięcie substancji płynnych w komorze zanim zostanie ona naklejona na grzbiet badanego ogranicza penetrację haptenu do skóry, co w obu przypadkach oznacza zwiększone ryzyko reakcji fałszywie ujemnych.

1.6.2. Ocena wyników

Za ocenę i zapis wyników odpowiada lekarz alergolog lub dermatolog, ponieważ złożona i zróżnicowana morfologia zmian oraz właściwości drażniące lub farmakologiczne poszczególnych haptentów sprawiają, że osoba oceniająca musi posiadać odpowiednią wiedzę, przeszkolenie i doświadczenie. Na przykład metale, w tym testowane rutynowo nikiel, kobalt, chrom i pallad, mają działanie drażniące, co wiąże się z większym ryzykiem reakcji fałszywie dodatnich w przypadku oceny przez osoby niepotrafiące odróżnić reakcji z podrażnienia od reakcji alergicznej. Glikokortykosteroidy mogą u osób predysponowanych powodować alergię a jednocześnie mają farmakologiczne działanie przeciwzapalne czyli mogą jednocześnie wywoływać i tłumić reakcję alergiczną. Dlatego dodatnie odczyny na steroidy mają zazwyczaj niewielkie nasilenie, niekiedy odczyn zapalny daje się zauważyć tylko na obwodzie testowanego obszaru (tzw. odczyn brzegowy). W takich przypadkach istnieje ryzyko przeoczenia przez osobę

niedoświadczoną istniejącej reakcji alergicznej. Z drugiej strony, w pierwszej lub drugiej dobie od zdjęcia testów niekiedy obserwuje się w miejscu testowania steroidów tzw. rumień odczynowy, który nie jest efektem reakcji alergicznej. Barwniki tekstylne z jednej strony mogą imitować reakcję zapalną ze względu na swój kolor (m.in. barwniki czerwone i niebieskie), z drugiej strony niektóre, takie jak np. błękit zawieszinowy 106 i 124, mogą powodować przejściowe rozszerzenie naczyń, które nie jest wyrazem alergii.

W testach płatkowych nie ma „uniwersalnej” kontroli dodatniej analogicznej do histaminy w testach punktowych, ponieważ reakcja skórna zależy tu od mechanizmów odporności komórkowej, a ta wymaga obecności w skórze swoście uczulonych limfocytów efektorowych. W związku z brakiem takiej kontroli należy zawsze brać pod uwagę ryzyko reakcji fałszywie ujemnych, na przykład na skutek immunosupresji (leki, ekspozycja na UV). W rutynowych testach płatkowych nie stosuje się także kontroli negatywnej, ponieważ wszystkie substancje testowe mają takie same podłoża, zatem w razie uczulenia na podłoże (skrajnie nieprawdopodobne) pacjent zareagowałby na wszystkie testowane substancje. Tymczasem w przypadku wystąpienia odczynów na więcej niż 15% testowanych substancji, zwłaszcza, gdy są one niespokrewnione chemicznie (małe ryzyko reakcji krzyżowych), a istotność kliniczna tych odczynów pozostaje niejasna zawsze należy brać pod uwagę wzmożoną gotowość pacjenta do reakcji z podrażnienia, a tym samym obserwowane odczyny traktować jako mało wiarygodne i wymagające powtórzenia testów po kilku miesiącach lub weryfikacji w ośrodku referencyjnym. W literaturze taką sytuację określa się w mianem „zespołu drażliwych pleców” (*angry back syndrome, excited back syndrome*). W ocenie wrażliwości skóry na nieswoiste drażnienie przez substancje testowe może być pomocny test z 0,25-procentowym roztworem wodnym laurylosiarczanu sodowego (SLS), który w normalnych warunkach nie wywołuje odczynu skórniego, a pojawienie się reakcji na SLS może wskazywać na nadmierną skłonność skóry do reakcji podrażnieniowych. Wodny roztwór SLS 0,25% jest składnikiem Polskiej Serii Rozszerzonej, jednak w większości rutynowych testów płatkowych nie jest on konieczny, dlatego nie został włączony do Polskiej Serii Podstawowej. Interpretując odczyn na SLS należy zawsze pamiętać, że nie daje on „wzorcowej reakcji alergicznej”, a jedynie służy ocenie skłonności skóry badanego do nieswoistych reakcji z podrażnienia, a zatem ryzyka reakcji fałszywie dodatnich.

1.6.3. Zapis wyników

W zapisie morfologii i nasilenia odczynów skórnych w testach płatkowych światowym standardem jest skala Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy (*International Contact Dermatitis Research Group - ICDRG*) przedstawiona w tabeli VII.

Tabela VII. Zapis nasilenia odczynu w testach płatkowych

Zapis	Znaczenie	Opis
-	ujemny	brak widocznej reakcji skórnej
?	odczyn wątpliwy	plama rumieniowa bez obrzęku, nacieku, grudek lub innych wykwitów (palpacyjnie niewyczuwalna)
+	odczyn słaby	wyczuwalne palpacyjnie ognisko rumieniowe, obecny obrzęk, naciek lub grudki, pęcherzyki nieobecne
++	odczyn silny	nasilony obrzęk, naciek, liczne grudki, pęcherzyki obecne
+++	odczyn skrajnie nasilony	zlewanie się pęcherzyków w większe pseudopęcherze (pęcherze rzekome) lub powstanie nadżerek na skutek ich pęknięcia
NT (<i>not tested</i>)	nie badano	Zawsze należy zaznaczyć już na początku badania, jeśli któryś z rutynowo testowanych i wymienionych na liście haptenu został pominięty. Nieodnotowanie tego faktu może skutkować błędnym uznaniem niewykonanego testu za reakcję ujemną
IR (<i>irritant reaction</i>)	odczyn podrażnieniowy	Odczyn podrażnieniowy można rozpoznać na podstawie cech morfologicznych (m.in. maceracja naskórka z wygładzeniem lub pękaniem, strupki mieszkowe, jałowe krostki) oraz tendencji do wygasania zauważalnej od momentu zdjęcia plastrów

1.6.4. Ocena istotności klinicznej wyniku

Najważniejszym z punktu widzenia pacjenta i lekarza etapem diagnostyki jest analiza istotności klinicznej dodatnich odczynów w testach płatkowych. Analiza ta sprowadza się do odpowiedzi na pytania „czy narażenie na dany haptenu faktycznie wyjaśnia aktualne problemy pacjenta?”. Z punktu widzenia pacjenta jest to najistotniejszy etap diagnostyki, który pozwala przełożyć informacje na temat stanu jego układu immunologicznego na praktyczne działania mające na celu poprawę jakości życia pacjenta. Wyniki testów płatkowych interpretuje się zawsze w kontekście wywiadu oraz obrazem klinicznym choroby. Ocenę istotności klinicznej stwierdzonych dodatnich odczynów należy wykonywać w sposób systematyczny. Użytecznym i prostym narzędziem jest tutaj skala CODEX (tabela VIII). Choć może pojawiać się skłonność, by bardziej nasilone reakcje skórne traktować jako ważniejsze, to należy pamiętać, że nasilenie reakcji skórnej zależy nie tylko od indywidualnego stopnia nadwrażliwości pacjenta, ale także od stężenia haptenu w substancji testowej, zastosowanego podłoża, okolicy założenia testów oraz innych czynników. Ponadto, jest znacząca różnica między jednorazową aplikacją haptenu na obszarze skóry o powierzchni 0,64 cm², a codziennym rozprowadzaniem tego samego haptenu na dużej powierzchni ciała, na przykład podczas stosowania żelu pod przyszcik lub balsamu do ciała.

W razie rozbieżności między danymi klinicznymi a wynikiem testów płatkowych zawsze należy rozważyć możliwość reakcji fałszywie ujemnych oraz fałszywie dodatnich, które mogą być skutkiem błędów przy wyborze testowanych haptenu, błędów technicznych (m. in. niewłaściwe stężenie haptenu, podłożo) lub stanem chorego w trakcie testów (m. in. faza refrakcji po ostrym rzucie choroby, immunosupresja,

Tabela VIII. System klasyfikacji istotności klinicznej dodatnich odczynów w testach płatkowych CODEX

Symbol	Znaczenie
C (<i>current</i>)	Odczyn istotny dla obecnej choroby: chory miał styczność z haptentem w przebiegu obecnego epizodu choroby i stan skóry uległ poprawie po ustaniu ekspozycji
O (<i>old</i>)	Odczyn istotny w przeszłości: kontakt z haptentem prowokował w przeszłości epizody zapalenia skóry, jednak nie było narażenia przed obecnym epizodem wyprysku lub obecnie haptent jest tolerowany
D (<i>don't know</i>)	Istotność trudna do określenia: nie można ustalić, czy dochodziło do narażenia obecne lub w przeszłości i czy powodowało ono rozwój objawów chorobowych
E (<i>exposed</i>)	W przeszłości dochodziło do kontaktu z danym haptentem, jednak nigdy nie powodował on zapalenia skóry
X (<i>cross-reaction</i>)	Wynik dodatni na skutek krzyżowej reakcji z innym (istotnym klinicznie) haptentem

zespół drażliwych pleców). Ujemny wynik testów nie wyklucza znaczenia etiologicznego danego haptentu u chorego – w przypadku, gdy wywiad i objawy wskazują na dany haptent, należy rozważyć powtórzenie testów, modyfikację testów (stężenie, podłoże, miejsce nałożenia), ewentualnie zweryfikować wynik za pomocą testu powtarzanej aplikacji otwartej (*repeated open application test* – ROAT), którego wykonanie dotychczas nie zostało jak dotąd wystandaryzowane, dlatego powinien je wykonywać specjalista posiadający wiedzę i doświadczenie niezbędne do oceny ryzyka, doboru odpowiednich stężeń i interpretacji odczynów skórnych.

1.6.5. Informacja o wynikach i edukacja pacjenta

Po zakończeniu testów płatkowych pacjent powinien zawsze otrzymać podpisany przez lekarza wynik obejmujący pełną listę testowanych haptentów oraz wyniki odczytów we wszystkich punktach czasowych. Podanie spisu substancji, na które pacjent jest uczulony nie jest wystarczające i może skutkować koniecznością powtórzenia testów w razie zmiany lekarza. Karta wyniku powinna także zawierać informacje na temat ustalonej istotności klinicznej stwierdzonych uczuleń. Pacjent powinien ponadto uzyskać informacje na temat źródeł uczulających haptentów oraz możliwości ich unikania. W przypadku składników kosmetyków należy podawać nazwę haptentu zgodnie z nomenklaturą INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*), ponieważ w takiej postaci są one zamieszczane na opakowaniach produktów. W przypadku innych substancji warto podać synonimy nazw chemicznych, potocznych, a ze względu na globalizację rynku również nazwy w innych językach. Pomocne mogą być tutaj między innymi opisy haptentów udostępniane bezpłatnie na stronie www.alergolog.eu. Należy pacjenta uświadomić, że technologia i nauki medyczne ulegają stałemu rozwojowi, dlatego powinien okresowo sprawdzać, czy nie ma nowych informacji na temat uczulających go haptentów. Podczas wizyt kontrolnych należy sprawdzać, czy pacjent pamięta, na co jest uczulony, jakie są źródła haptentów, a także jakie postępy poczynił w procesie eliminacji uczulających haptentów ze swojego otoczenia.

1.6.6. Możliwe powikłania testów płatkowych

Testy płatkowe, w porównaniu np. z testami punktowymi, są bardzo bezpieczną metodą diagnostyczną, a powikłania zdarzają się rzadko. Zaostrzenia zmian skórnych w uprzednio istniejących ogniskach przebiegu testów (tzw. objaw przypominania) stanowią niewątpliwie niedogodność dla pacjenta, ale jednocześnie wskazują na istotność kliniczną co najmniej jednego z odnotowanych dodatnich odczynów. W bardzo rzadkich przypadkach (mniej niż 1 na 1000 testowanych) miejscowe odczyny w testach mogą być bardzo nasilone (nasilony naciek zapalny, zlewające się pęcherzyki, pękające i sączące pseudopęcherze) i wymagać podjęcia miejscowego leczenia glikokortykosteroidami przed zakończeniem testów. Takie skrajne odczyny z reguły goją się bez pozostawienia trwałych śladów, w wyjątkowych przypadkach mogą goić się z pozostaniem blizny, odbarwień lub przebarwień, szczególnie u osób o ciemnej karnacji. Taki fakt należy odnotować w karcie wyników testów płatkowych, jednocześnie pamiętając, że skrajny odczyn oraz jego leczenie mogą zafałszować odczyty na sąsiednich polach testowych. Dlatego po wyleczeniu odczynu i stosownym czasie karencji (z reguły 4 tygodnie od wygojenia odczynów) warto powtórzyć testy płatkowe z pominięciem haptenu wywołującego skrajną reakcję oraz z ominięciem obszaru uprzedniej nasilonej reakcji. Uczulenie na testowane hapteny jest możliwe, jednak badania duńskie oszacowały ryzyko takiego zdarzenia na mniej niż 1 na 16 000 testowanych. Odczyny późne, to jest pojawiające się po więcej niż tygodniu od rozpoczęcia testów, w większości przypadków nie są efektem aktywnego uczulenia. Niektóre hapteny (w szczególności złoto) mogą powodować odczyny przetrwałe, czyli naciek w miejscu testów utrzymujący się nawet przez kilka miesięcy. Niekiedy pacjenci skarżą się na świąd w ciągu pierwszej godziny od założenia testów, co może wskazywać na immunologiczną lub nieimmunologiczną pokrzywkę kontaktową. W większości przypadków nie stanowią one zagrożenia dla pacjenta i nie zaburzają dalszego przebiegu testów, mogą też wskazywać na potrzebę wykonania stosownej diagnostyki w kierunku pokrzywki kontaktowej. W ponad stuletnim okresie stosowania testów płatkowych w praktyce klinicznej nie udokumentowano w literaturze naukowej ani jednego przypadku wstrząsu anafilaktycznego w przebiegu testów płatkowych wykonywanych z komercyjnie dostępnymi, wystandaryzowanymi haptenami. W diagnostyce większości osutek polekowych testy płatkowe z reguły są także bezpieczne, choć cechują się małą czułością (wysokie ryzyko odczynu fałszywie ujemnego) – w takich sytuacjach rozstrzygająca jest systemowa (np. doustna) prowokacja lekiem. Nie zaleca się natomiast stosowania testów płatkowych w rutynowej diagnostyce ciężkich i zagrażających życiu reakcji polekowych (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka) ze względu na możliwość sprowokowania nawrotu choroby.

1.7. INNE RODZAJE TESTÓW PŁATKOWYCH

1.7.1. Fototesty płatkowe

Badanie to służy identyfikacji fotohaptenu powodującego u pacjenta reakcję fotoalergiczną. Wskazaniem do wykonania fototestów płatkowych jest wyprysk prowokowany lub nasilony przez światło lub szczególnie nasilony na odsłoniętych

okolicach ciała. Najczęstszymi przyczynami fotoalergii są leki (ketoprofen, fenofibrat) oraz organiczne filtry słoneczne. Dostępne są wystandaryzowane fotohapteny do testów, w tym Europejska Seria Podstawowa do Fototestów (20 fotohaptenów według stanu na rok 2019) oraz Europejska Seria Rozszerzona do Fototestów (34 fotohapteny). Fototesty płatkowe wykonuje się tak jak „klasyczne” testy płatkowe, różnica polega na doborze haptentów wprowadzanych do komór – stosuje się tu substancje o znanym działaniu fotouczulającym, czyli fotohapteny. Serie do fototestów płatkowych nakłada się podwójnie w dwóch różnych obszarach (np. lewa i prawa strona grzbietu pacjenta). Po 48 godzinach plastry należy odkleić, a następnie jeden z obszarów naświetlić standardową dawką 5 J/cm² UVA, drugi obszar stanowi kontrolę, dlatego pozostaje nienaświetlony. Zapisu reakcji skórnej po obu stronach – naświetlonej i nienaświetlonej – dokonuje się po 20 minutach, a następnie po 96 i 168 godzinach od rozpoczęcia testu według tych samych zasad, jak w rutynowych testach płatkowych. Obecność dodatniego odczynu w obszarze naświetlanym przy jednoczesnym braku odczynu na ten sam hapten w obszarze kontrolnym sugeruje obecność fotoalergii na daną substancję, obecność odczynu zarówno w obszarze naświetlanym, jak i nienaświetlanym wskazuje na „klasyczną” alergię kontaktową.

1.7.2. Atopowe testy płatkowe

Atopowe testy płatkowe (*atopy patch test* – APT) zaproponowano jako metodę badania związku między narażeniem na białkowe alergeny powietrzno pochodne (roztocze kurzu domowego, pyłki) a powstawaniem lub zaostrzeniami wyprysku atopowego. Przy użyciu ATP potwierdzono rolę alergenów powietrzno pochodnych w niektórych postaciach atopowego zapalenia skóry, jednak testy te stosowane są głównie w badaniach naukowych i nie zostały wprowadzone do powszechnej praktyki alergologicznej. Zastosowanie ATP z alergenami pokarmowymi diagnostyce atopowego zapalenia skóry, ale także chorób alergicznych przewodu pokarmowego czy też dróg oddechowych jest tematem jeszcze większych kontrowersji. W stanowisku EAACI na temat atopowych testów płatkowych z 2006 r. wskazano na potrzebę podwójnie ślepych badań klinicznych z randomizacją nad faktyczną przydatnością diagnostyczną atopowych testów płatkowych. Do chwili obecnej nie opublikowano jednak wyników takich badań, a sama metoda wydaje się tracić na popularności.

1.8. WNIOSKI

1. Testy płatkowe z haptentami stanowią złoty standard w wykrywaniu alergii kontaktowej, a ich podstawowym zastosowaniem jest diagnostyka oraz diagnostyka różnicowa przewlekłego lub nawracającego wyprysku niezależnie od przypuszczalnej jego etiologii oraz wieku pacjenta.
2. Testy płatkowe są ponadto stosowane w diagnostyce wybranych odczynów zapalnych skóry o innej morfologii (polekowe osutki grudkowo plamiste,

rumień trwały, rumień wielopostaciowy i inne), a także w diagnostyce reakcji nietolerancji na wszczepiane wyroby medyczne (endoprotezy, implanty stomatologiczne, stenty naczyniowe i spirale do zamykania tętniaków, rozruszniki i stymulatory), jednak takie zastosowania nie zostały w pełni wystandaryzowane.

3. Fototesty płatkowe służą do wykrywania fotoalergii oraz diagnostyki wyprysku fotoalergicznego, a ich modyfikacja w stosunku do klasycznych testów płatkowych polega na zastosowaniu innych substancji testowych (fotohaptenów) i ekspozycji testowanego obszaru na odpowiednią dawkę światła (standardowo jest to UVA).
4. Atopowe testy płatkowe wykonywane są w sposób zbliżony do testów płatkowych, jednak z alergenami wielkocząsteczkowymi (powietrzno pochodnymi lub pokarmowymi), a nie haptenami. Przydatność diagnostyczna atopowych testów płatkowych jest przedmiotem nierozstrzygniętej debaty.

Ważne piśmiennictwo

1. Antunes J., Bornego L., Romera A., Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37: 155-164.
2. Bruynzeel D.P., Ferguson J., Andersen K. i wsp.; European Taskforce for Photopatch Testing. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 679-682.
3. de Waard-van der Spek F.B., Darsow U., Mortz C.G. i wsp. EAACI Position Paper for practical patch testing in Allergic Contact Dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 598-606.
4. Goncalo M., Ferguson J., Bonevalle A. i wsp. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. *Contact Dermatitis* 2013; 68: 239-243.
5. Johansen J.D., Aalto-Korte K., Agner T. i wsp. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 195-221.
6. Oppenheimer J., Nelson H.S. Skin testing. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2006; 96 (suppl 1): S6-S12.
7. Śpiewak R (red.). *Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy*. Mediton, Łódź 2015; 1-126.
8. Turjanmaa K., Darsow U., Niggemann B. i wsp. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-1384.
9. Wilkinson M., Goncalo M., Aerts O. i wsp. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 2019; 80: 1-4.



Immunoglobuliny E całkowite i alergenowo swoiste oraz diagnostyka komponentowa

Józef Małolepszy, Zbigniew Bartuzi, Łukasz Błażowski,
Danuta Chmielewska-Szewczyk, Marek L. Kowalski,
Piotr Kuna, Ryszard Kurzawa

2.1. DEFINICJA (METODY, WYKONYWANYCH CZYNNOŚCI)

Immunoglobulina E (IgE) odgrywa znaczącą rolę w reakcjach alergicznych. Oznaczanie IgE całkowitego jest laboratoryjnym badaniem *in vitro* stężenia immunoglobuliny klasy E.

Ocena IgE alergenowo swoistego (s-IgE, as-IgE) jest laboratoryjnym oznaczeniem *in vitro* stężenia immunoglobuliny klasy E przeciwko badanemu alergenowi.

2.2. NAZEWNICTWO (SYNONIMY), KODY

- » IgE całkowite.
- » IgE alergenowo swoiste.

2.3. WSKAZANIA, UZASADNIENIE STOSOWANIA

Oznaczenie IgE całkowitego w powiązaniu z objawami klinicznymi ma istotne znaczenie w diagnostyce chorób alergicznych. Współcześnie podkreśla się jego dużą wartość w monitorowaniu leczenia alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej oraz w kwalifikacji chorych na astmę do terapii omalizumabem.

W uzasadnionych klinicznie przypadkach oraz przy małym stężeniu IgE całkowitego istotny może być stosunek IgE alergenowo swoistego do IgE całkowitego.

Oznaczanie IgE alergenowo swoistego jest od dawna stosowane w diagnostyce chorób alergicznych. Umożliwia identyfikację zarówno źródła alergenowego, jak i alergenów (komponent alergenowych) wchodzących w jego skład, odpowiedzialnych za objawy chorobowe (diagnostyka oparta na komponentach alergenowych). Powinno być stosowane, w przypadkach kiedy niemożliwe jest przeprowadzenie diagnostyki *in vivo* ze względu na współistniejące schorzenia lub stosowane leki bądź gdy wiąże się ona z wysokim ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej oraz w przypadkach diagnostyki uczulenia na określone komponenty alergenowe, zwłaszcza w diagnostyce alergii na pokarm.

2.4. WARUNKI WYKONYWANIA (GDZIE I KTO WYKONUJE, JAKIE MUSI MIEĆ KOMPETENCJE)

Oznaczenie IgE całkowitego oraz alergenowo swoistego wykonywane jest w laboratoriach analitycznych przez wykwalifikowany personel.

2.5. KONTROLA JAKOŚCI TECHNIKI WYKONYWANIA OZNACZANIA IgE ALERGENOWO SWOISTEGO

W celu otrzymania obiektywnego wyniku okresowo dokonuje się kalibracji przy użyciu odczynnika referencyjnego zgodnego z WHO 75/502. Stosowane są kalibratory w różnych stężeniach, w zależności od producenta. Dla zestawów firmy Phadia są to stężenia: 2, 10, 50, 200, 1000 oraz 5000 kU/l.

Jeżeli w danym oznaczeniu nie wykonuje się krzywej kalibracyjnej, stosowane są dwie próby kontrolne w stężeniach 10 i 200 kU/l (odczynniki firmy Phadia).

W celu otrzymania obiektywnego wyniku okresowo dokonuje się kalibracji przy użyciu odczynnika referencyjnego zgodnego z WHO 75/502. Stosowane są kalibratory w różnych stężeniach. Dla zestawów firmy Phadia są to stężenia: 0; 0,35; 0,7; 3,5; 17,5; 100 kU/l.

Jeżeli w danym oznaczeniu nie wykonuje się krzywej kalibracyjnej, stosowane są dwie próby kontrolne.

2.6. DOSTĘPNE METODY LUB SPOSOBY, METODA ZALECANA

Obecnie stosuje się powszechnie różne metody immunoenzymatyczne, głównie typu „kanapkowego”. Najpowszechniej stosowaną metodą jest ImmunoCAP firmy Phadia.

2.7. OPIS WYKONANIA

Do oznaczenia stężenia IgE całkowitego wykorzystywane jest osocze lub surowica uzyskana po odwirowaniu krwi pacjenta pobranej do próbki odpowiednio na heparynę lub skrzep. W następnym etapie próbka jest наносzona

na podłoże z ufksovanym przeciwciałem anti-IgE, które wiąże IgE znajdujące się w badanym materiale biologicznym. Po odpłukaniu nadmiaru odczynników dodawane jest kolejne przeciwciało przeciwko IgE znakowane enzymem, które przyłącza się do powstałego wcześniej kompleksu. Następnie po kolejnym odpłukaniu dokonywana jest inkubacja z substratem dla użytego enzymu. Po zatrzymaniu reakcji przeprowadza się pomiar fluorescencji powstałego produktu barwnego. Natężenie fluorescencji jest wprost proporcjonalne do stężenia IgE w badanej próbce.

Do oznaczenia stężenia IgE alergenowo swoistego wykorzystywane jest osocze lub częściej surowica uzyskane po odwirowaniu krwi pacjenta pobranej do próbki odpowiednio na heparynę lub na skrzep. Badana próbka jest nanoszona na podłoże z ufksovanym alergenem, do którego przyłącza się IgE swoiste wobec zastosowanego alergenu, znajdujące się w badanym materiale biologicznym. Po odpłukaniu nadmiaru odczynników dodawane jest kolejne przeciwciało anti-IgE znakowane enzymem, które przyłącza się do powstałego wcześniej kompleksu. Następnie, po kolejnym odpłukaniu, wykonuje się inkubację z substratem dla użytego enzymu. Potem dokonywany jest pomiar fluorescencji powstałego produktu barwnego. Natężenie fluorescencji jest wprost proporcjonalne do stężenia IgE alergenowo swoistego w badanej próbce.

2.8. INTERPRETACJA WYNIKU (EFEKTU, KTO W JAKIEJ FORMIE)

Stężenie IgE całkowitego jest związane z wiekiem. U dzieci jest mniejsze niż u osób dorosłych. Wartości referencyjne stężenia IgE w zależności od wieku zależą od producenta odczynników i są podane w przepisach poszczególnych producentów.

Prawidłowe stężenie IgE całkowitego u osób zdrowych jest mniejsze od 100 kU/l.

Stężenie IgE całkowitego podawane jest w jednostkach międzynarodowych lub rzadziej w nanogramach na mililitr lub litr. Jedna jednostka międzynarodowa (IU) odpowiada 2,4 ng/ml.

Czułość metody wynosi < 2 kU/l (Phadia).

W przypadku stężenia IgE całkowitego powyżej 5000 kU/l powinno być wykonane kolejne oznaczenie z próbką rozcieńczoną.

Zwiększone stężenie IgE całkowitego występuje w następujących stanach chorobowych:

- » atopia,
- » pokrzywka,
- » astma alergiczna,
- » atopowe zapalenie skóry,
- » alergiczny nieżyt nosa,
- » infekcje pasożytnicze,

- » alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna,
- » mononukleoza zakaźna,
- » choroby limfoproliferacyjne,
- » zespół nerczycowy,
- » alkoholowe uszkodzenie wątroby,
- » zespół Wiskotta-Aldricha.

Małe stężenia IgE całkowitego występują w następujących stanach chorobowych:

- » hipogammaglobulinemia,
- » choroby autoimmunologiczne,
- » choroby infekcyjne,
- » nowotwory,
- » malaria,
- » wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Czułość oznaczania IgE alergenowo swoistego w surowicy w porównaniu z testami skórnymi wynosi 50–90% w zależności od badanego alergenu oraz opracowania.

Czułość badania jest wyższa dla aeroalergenów oraz jadów owadów błonkoskrzydłych w porównaniu z alergenami lekowymi i pokarmowymi. Jest ona nieco wyższa w przypadku alergenów pszczoły niż osy.

Stężenie IgE alergenowo swoistego podawane jest w jednostkach międzynarodowych na mililitr.

Czułość metody wynosi 0,1 kUA/l (Phadia).

W przypadku stężenia IgE alergenowo swoistego przekraczającego wartość 100 kUA/l powinno być wykonane kolejne oznaczenie z próbką rozcieńczoną.

Wynik laboratoryjny obok podania jego dokładnego stężenia podawany jest też w tzw. klasach swoistego IgE. Przedziały stężeń s-IgE oraz odpowiadające im klasy przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Przedziały stężeń s-IgE oraz odpowiadające im klasy

Klasa swoistego IgE	kUA/l	Znaczenie
0	< 0,35	wynik negatywny
1	0,35 - < 0,7	wynik niski
2	0,7 - < 3,5	wynik umiarkowany
3	3,5 - < 17,5	wynik wysoki
4	17,5 - < 50	wynik bardzo wysoki
5	50 - < 100	wynik bardzo wysoki
6	100 i więcej	wynik bardzo wysoki

2.9. SZCZEGÓLNA OSTROŻNOŚĆ, ZAGROŻENIA

Oznaczenie IgE całkowitego oraz alergenowo swoistego jest metodą bezpieczną przy zachowaniu typowych środków bezpieczeństwa, jakich przestrzega się podczas prac z materiałem biologicznym.

2.10. PRZECIWWSKAZANIA, OGRANICZENIA

Nie ma przeciwwskazań.

2.11. METODY I SPOSOBY NIEZALECANE

Nie dotyczy.

2.12. UWAGI DLA LEKARZA PRAKTYKA

Ze względu na liczne schorzenia, w których obserwowane są zarówno duże, jak i małe stężenia IgE całkowitego, interpretacja wyniku powinna być ostrożna i w każdym przypadku skonfrontowana z wywiadem oraz wynikami innych badań, takich jak testy skórne lub IgE alergenowo swoiste. Zwiększone stężenia IgE całkowitego mogą świadczyć o schorzeniach o podłożu atopowym, ale prawidłowe ich nie wykluczają.

Interpretacja wyniku powinna być ostrożna i w każdym przypadku skonfrontowana z wywiadem oraz objawami klinicznymi. Należy pamiętać, że istnieje pewna grupa osób zdrowych charakteryzująca się obecnością IgE alergenowo swoistych przy jednoczesnym braku objawów klinicznych. Osoby te cechują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów chorobowych w przyszłości. U osób z dużymi stężeniami IgE całkowitego mogą pojawić się fałszywie pozytywne oznaczenia IgE alergenowo swoistego.

Oznaczenie obecności IgE alergenowo swoistych w stosunku do źródła alergenowego nie jest pozbawione ryzyka wystąpienia krzyżowej „nadwrażliwości serologicznej”, która może fałszować wyniki pomiarów. W przypadku serologicznej nadwrażliwości krzyżowej możliwość błędnej interpretacji wyników oznaczenia IgE alergenowo swoistego w dużym stopniu zmniejsza ocena obecności IgE swoistego dla komponentów alergenowych wchodzących w skład źródła alergenowego. Diagnostyka oparta na komponentach alergenowych (*component resolved diagnostics* – CRD) daje możliwość oceny profilu komponentowego pacjenta.

2.13. OSTATECZNA KONKLUZJA CO DO PRAKTYCZNEGO ZNACZENIA METODY

Wnioski:

1. Oznaczenie IgE całkowitego w powiązaniu z objawami klinicznymi ma istotne znaczenie w diagnostyce chorób alergicznych. Współcześnie podkreśla się jego dużą wartość w monitorowaniu leczenia alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej oraz w kwalifikacji chorych na astmę do terapii omalizumabem.

2. Oznaczenie IgE alergenowo swoistego w stosunku do źródła alergenowego jest ważnym badaniem pomocniczym i nie powinno zastępować zebrania wywiadu oraz wykonania punktowych testów skórnych. Powinno mieć zastosowanie w przypadkach niemożności wykonania testów skórnych lub innych badań diagnostycznych *in vivo* oraz w sytuacjach gdy wymagają tego szczególne okoliczności.
3. W przypadku konieczności szczegółowej diagnostyki uczuleń na pokarm, oceny zagrożenia anafilaksją wobec możliwości reakcji krzyżowych, jak również trudności w kwalifikacji do immunoterapii swoistej na jady owadów błonkoskrzydłych wskazane jest oznaczenie IgE swoistego w stosunku do komponentów alergenowych.

Ważne piśmiennictwo

1. Ahlstedt S., Murray C.S. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 228-236.
2. Bernstein I.L., Li J.T., Bernstein D.I. i wsp. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 (3 Suppl 3): 1-148.
3. Błażowski Ł., Kurzawa R. ABC diagnostyki molekularnej w alergologii. Część I i II. 2018.
4. Gould H.J., Sutton B.J., Beavil A.J. i wsp. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 579-628.
5. Hamilton R.G., Adkinson N.F. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 213-225.
6. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. i wsp. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 Suppl 23: 1-250.
7. Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl 2): 73-80.
8. van Hage M., Hamsten C., Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 974-977.



Próby prowokacji

Michał Kurek, Paweł Górski, Mirosław Szmit,
Ewa Bogacka, Bolesław Samoliński, Tomasz Gotlib,
Zbigniew Bartuzi, Iwona Poziomkowska-Gęsicka,
Ewa Niżankowska-Mogilnicka, Monika Świerczyńska-Krępa,
Grażyna Bochenek, Maryta Nittner-Marszalska,
Wiesław Szymański, Jerzy Kruszewski

3.1. WPROWADZENIE

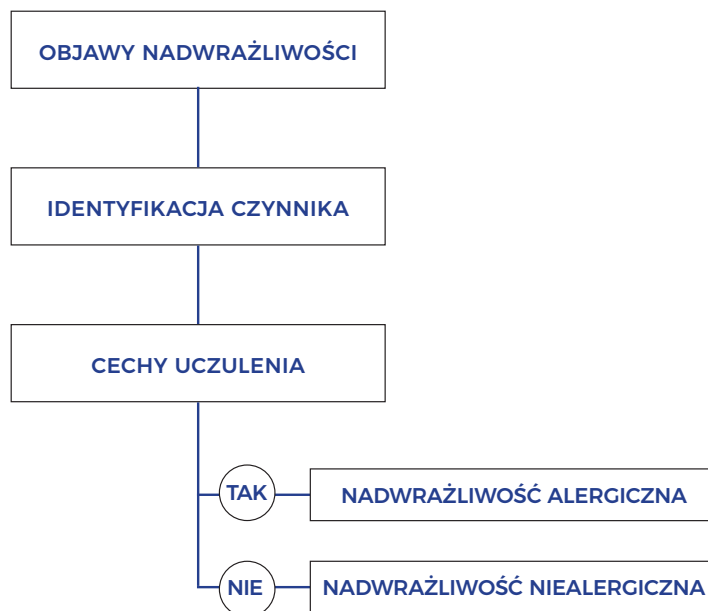
3.1.1. Rozpoznawanie nadwrażliwości alergicznej i niealergicznej

Nie istnieją objawy nadwrażliwości przesądzające o jej alergicznej lub niealergicznej patogenezie. Aby rozpoznać swoistą nadwrażliwość, należy zidentyfikować czynnik wyzwalający jej objawy (reakcję). **Często popełnianym błędem jest dopatrywanie się zależności przyczynowo-skutkowej między zdarzeniami, które jedynie następują po sobie.** Mylenie niepożądanych zdarzeń o nieznannej przyczynie z niepożądanymi reakcjami na znany bodziec wyklucza poprawne (logiczne) wnioskowanie.

Pierwszym celem diagnostycznym jest zatem identyfikacja bodźca wywołującego objawy nadwrażliwości (reakcji).

Kolejnym celem jest znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy bodziec ten także uczula pacjenta. Odpowiedź pozytywna oznacza, że bodziec wywołujący objawy nadwrażliwości i uczulający pacjenta jest alergenem. Rozpoznanie nadwrażliwości alergicznej (alergii) traktowane jest wówczas jako „pewne” (dobrze udokumentowane). Prowokacje diagnostyczne substancjami uczulającymi pacjenta są w rzeczy samej prowokacjami potencjalnymi alergenami. Prawdziwie ujemny

wynik takiej próby wyklucza rozpoznanie swoistej nadwrażliwości. Oznacza to, że badana substancja uczulająca nie wywołuje reakcji nadwrażliwości. Nie jest więc alergenem w dosłownym tego słowa znaczeniu (rycina 1).



Rycina 1. Algorytm rozpoznania nadwrażliwości alergicznej i nadwrażliwości niealergicznej. Pierwszym etapem postępowania jest identyfikacja czynnika wywołującego reakcje nadwrażliwości, niezależnie od jej patomechanizmu

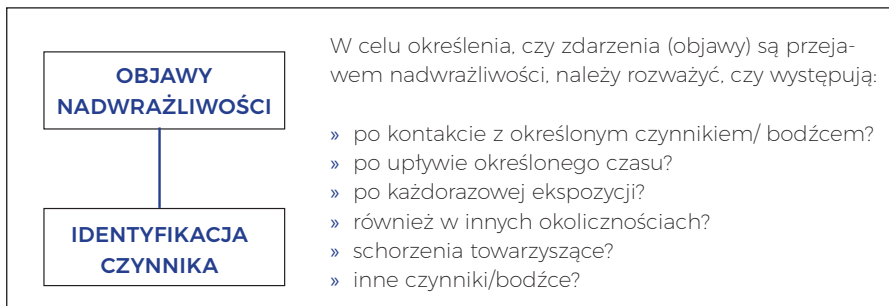
3.1.2. Szacowanie prawdopodobieństwa zależności przyczynowo-skutkowej

Identyfikując czynnik wywołujący zdarzenia niepożądane, których objawy kojarzą się z reakcjami nadwrażliwości, warto sięgnąć do zaleceń EAACI z 1999 r. dotyczących rozpoznawania niepożądanych reakcji na leki. Uwzględniono w nich ujednolicony kwestionariusz wywiadu i algorytm szacowania prawdopodobieństwa zależności przyczynowo-skutkowej zalecany przez Ośrodek Monitorowania Działania Leków WHO w Uppsali (tabela 1).

Proponowany algorytm jest przydatny w rozpoznawaniu swoistej nadwrażliwości także na inne substancje. Rozwiązaniem łatwiejszym jest uzupełnienie zwyczajowego wywiadu o pytania ułatwiające szacowanie zależności przyczynowo-skutkowej (rycina 2).

Tabela 1. Algorytm szacowania zależności przyczynowo-skutkowej między badanymi zdarzeniami zalecany przez Ośrodek Monitorowania Działania Leków WHO w Uppsali. Opis kryteriów szacowania prawdopodobieństwa odpowiadających poszczególnym kategoriom reakcji niepożądanych dostosowano do potrzeb alergologa. Na podstawie [3]

Kategoria reakcji niepożądanych	Szacowanie prawdopodobieństwa zależności przyczynowo-skutkowej między zdarzeniami
nieokreślona	<ul style="list-style-type: none"> » informacje sprzeczne lub niepełne » brak możliwości ich weryfikacji/uzupełnienia
niesklasyfikowana	<ul style="list-style-type: none"> » informacje sprzeczne lub niepełne » istnieje możliwość ich weryfikacji/uzupełnienia
mało prawdopodobna	<ul style="list-style-type: none"> » odstęp czasu między zdarzeniami nie przemawia za zależnością przyczyna-skutek, ale jej nie wyklucza » zdarzenie niepożądane może być uwarunkowane przez schorzenie towarzyszące lub inny bodziec
możliwa	<ul style="list-style-type: none"> » odstęp czasu między zdarzeniami przemawia za zależnością przyczyna-skutek » zdarzenie niepożądane może być uwarunkowane przez schorzenie towarzyszące lub inny bodziec » brak informacji o zdarzeniach niepożądanych następujących po wykluczeniu podejrzanego bodźca lub są one niepełne
prawdopodobna	<ul style="list-style-type: none"> » odstęp czasu między zdarzeniami przemawia za zależnością przyczyna-skutek » zdarzenie niepożądane raczej nie jest uwarunkowane przez schorzenie towarzyszące lub inny bodziec » dobrze udokumentowany brak znanych, jak też innych zdarzeń niepożądanych, po wykluczeniu podejrzanego bodźca » reekspozycja na podejrzanego bodziec nie jest wymagana
pewna	<ul style="list-style-type: none"> » związek czasowy między zdarzeniami przemawia za zależnością przyczyna-skutek » zdarzenie niepożądane nie jest uwarunkowane przez schorzenie towarzyszące lub inny bodziec » brak znanych i ewentualnie pojawienie się innych zdarzeń niepożądanych po wykluczeniu podejrzanego bodźca można wyjaśnić fenomenologicznie lub farmakologicznie » potwierdzająca zależność przyczyna-skutek reekspozycja na podejrzanego bodziec nie jest konieczna w każdym przypadku



Rycina 2. Kilka dodatkowych pytań wywiadu ułatwia odróżnienie zdarzeń jedynie następujących po sobie od tych, które łączy ze sobą zależność przyczyna-skutek (reakcje niepożądane)

Jeżeli zależność przyczynowo-skutkowa między zdarzeniami (np. przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego i epizodami ostrej pokrzywki) jest pewna, rozpoznanie reakcji niepożądanego na określony bodziec traktuje się jako pewne i nie ma wskazań, by potwierdzać ją wynikiem prowokacji. Wskazania do prowokacji pojawiają się w przypadkach reakcji: prawdopodobnych, możliwych lub mało prawdopodobnych (warunkiem jest możliwość wytypowania podejrzanego bodźca). Reakcje niesklasyfikowane lub nieokreślone nie są wskazaniem do prowokacji ze względu na nieznaną podobność podejrzanego bodźca (porównaj z tabelą I).

3.1.3. Diagnostyczne próby prowokacji

Badając pacjenta podmiotowo, zdajemy sobie sprawę, że rola przyczynowa bodźca kojarzonego ze zdarzeniami rodzącymi podejrzenie reakcji nadwrażliwości rzadko wydaje się pewna. Szacując prawdopodobieństwo zależności przyczynowo-skutkowej, uznajemy, że jest ona jedynie prawdopodobna, możliwa lub mało prawdopodobna. Pojawiają się wówczas wskazania do diagnostycznej próby prowokacji. Warto pamiętać, że prowokacje diagnostyczne służą jedynie uprawdopodobnieniu przyczynowej roli bodźca podejrzanego o wywoływanie reakcji nadwrażliwości bez względu na jej alergiczną lub niealergiczną patogenezę. Dlatego wbrew obiegowej opinii prowokacje diagnostyczne jako takie nie służą rozpoznawaniu alergii. Nie należy zatem mylić rozpoznawania swoistej nadwrażliwości i „swoistych” uczuleń. Przykładem związanych z tym nieporozumień są powszechnie wykonywane testy skórne. Należy odróżniać testy skórne służące wykrywaniu uczuleń od testów służących wykrywaniu nadreaktywności na bodźce (czynniki), które nie uczulają (np. bodźce fizyczne w diagnostyce pokrzywki). Niekiedy wykonuje się testy skórne z bodźcami (substancjami), o których wiadomo, że mogą uczulać w skojarzeniu z bodźcem fizycznym (np. diagnostyka wyprysku fotoalergicznego i anafilaksji). Prowokacje innych narządów bodźcami uczulającymi w skojarzeniu z ekspozycją na bodźce, o których wiadomo, że nie uczulają, wynikają z koncepcji sumowania bodźców. Odnajduje się je m.in. we współczesnych programach diagnostycznych anafilaksji. Testy skórne z substancjami, o których wiadomo, że nie uczulają, wykonuje się w sytuacji, w której nie potrafimy wskazać bodźca podejrzanego o wywołanie domniemanej reakcji nadwrażliwości. Przykładem są tzw. testy według protokołu znieczulenia wykonywane ze wszystkimi substancjami podanymi pacjentowi w okresie bezpośrednio poprzedzającym epizod anafilaksji w czasie znieczulenia. Wykonywane w takich przypadkach testy skórne z substancjami mogącymi uczulać pacjenta mają charakter przesiewowy.

Przykład

U pacjenta X miało miejsce zdarzenie niepożądane poprzedzone spożyciem, lub podaniem drogą parenteralną (np. i.v.) substancji, o której wiadomo, że jako taka nie uczula. Odstęp czasu między zdarzeniami nie przemawia za

zależnością przyczyna–skutek, ale jej nie wyklucza. Przyczyną zdarzenia niepożądanego mogą być choroba lub inny czynnik/bodziec. Zależność przyczynowo–skutkowa jest mało prawdopodobna (tabela 1). Prawdziwe dodatni wynik testu skórniego z taką substancją uprawdopodobnia jej rolę przyczynową. Tam, gdzie bilans zagrożeń i korzyści tego nie wyklucza, można rozważyć próbę prowokacji wytypowaną w ten sposób podejrzaną substancję.

Podjmując prowokację diagnostyczną, należy się liczyć z możliwością uzyskania wyniku fałszywie ujemnego lub fałszywie dodatniego. Dobór odpowiedniej techniki pozwala ograniczyć wpływ psychiki osoby badanej i osoby prowadzącej badanie, na przebieg i wynik próby (rycina 3.).



Rycina 3. Wybór odpowiedniej techniki pozwala ograniczyć wpływ psychiki pacjenta i osoby prowadzącej badanie na przebieg i wynik próby. Wykonywane są trzy rodzaje prób prowokacji: (1) otwarte, (2) kontrolowane podawaniem placebo; (3) „odwrócone” z placebo

3.1.4. Inne wskazania do prób prowokacji

Innym wskazaniem jest potrzeba potwierdzenia tolerancji badanego bodźca. Przykładami są prowokacje lekami zastępczymi osób nadwrażliwych na:

- » antybiotyki β -laktamowe,
- » niesteroidowe leki przeciwzapalne,
- » środki anestezjologiczne.

We wszystkich tych sytuacjach należy kierować się następującymi zasadami:

1. Dobór bezpiecznej cefalosporyny (np. cefuroksymu) dla osoby, która przebyła anafilaktyczną reakcją IgE-zależną na inny antybiotyk β -laktamowy (np. amoksycylinę), wymaga potwierdzenia tolerancji tej cefalosporyny ujemnym wynikiem próby prowokacji.
2. Dobór bezpiecznego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (np. celekoksybu) dla osoby z astmą aspirynową wymaga potwierdzenia tolerancji tego leku (celekoksybu) ujemnym wynikiem próby prowokacji.
3. Dobór bezpiecznego środka znieczulenia przewodowego (np. bupiwakainy) dla osoby, która przebyła reakcję niepożądaną wywołaną przez środek tej

samej grupy (np. lidokainę), wymaga potwierdzenia tolerancji tego środka (bupiwakainy) ujemnym wynikiem próby prowokacji.

Podobnym wskazaniem jest potrzeba potwierdzenia uzyskania pożądanego efektu swoistej tolerancji u pacjenta leczonego szczepionką alergenową (patrz podrozdział *Prowokacja żywym owadem*). Inne wskazania do prowokacji pacjenta znanym alergenem pojawiają się w diagnostyce chorób zawodowych (patrz podrozdział *Próby prowokacji wziewnej oskrzeli*) lub w badaniach naukowych, które nie są przedmiotem tego opracowania.

Warto zwracać uwagę na pacjentów zgłaszających wielokrotne zdarzenia niepożądane następujące jedynie po każdorazowej ekspozycji na określony lek, inną substancję lub bodziec. Zależność łącząca takie zdarzenia nie zawsze ma charakter przyczynowo-skutkowy. Łatwo ją pomylić ze znanym efektem nocebo. Dotyczy to m.in. pacjentów wskazujących określony środek znieczulenia przewodowego (LA). Rozwiązaniem przydatnym w takich przypadkach jest tzw. odwrócona prowokacja placebo. Procedura ta jest czasochłonna, dlatego ze względów praktycznych poprzedza się ją prowokacją placebo (0,9-procentowym NaCl), przy czym pacjent informowany jest o podaniu wskazanego przez siebie LA. W przypadku obaw pacjenta podanie placebo kojarzymy z informacją o podaniu „innego” LA. Epizod niepokojących objawów jest wskazaniem do realizacji pełnej procedury, która nierzadko uwalnia od efektu nocebo. Dlatego próby prowokacji miewają też zastosowanie terapeutyczne (tabela II).

Tabela II. Etapy „odwróconej” prowokacji placebo i leku do znieczulenia przewodowego

Etap postępowania		Informacja dla pacjenta
1	test skórny	otwarty
2	prowokacja podskórna LA nr 1	„jakiś” LA
3	prowokacja podskórna LA nr 2	„inny” LA
4	prowokacja podskórna 0,9-procentowym NaCl	„inny” LA
5	prowokacja podskórna LA nr 1	NaCl
6	prowokacja podskórna LA nr 1	LA nr 1

Ważne piśmiennictwo

1. Christensen M.J., Eller E., Mortz C.G. i wsp. Wheat-dependent cofactor-augmented anaphylaxis: a prospective study of exercise, Aspirin, and alcohol efficacy as cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 114-121.
2. Demoly P., Kropf R., Bircher A., Pichler W.J. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
3. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.

4. Kurek M., Poziomkowska-Gęsicka I., Wiśniewska M. Nadwrażliwość alergiczna i niealergiczna na antybiotyki. Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergol Pol* 2018; 5: 23-37.
5. Kurek M. i wsp. Typowanie bezpiecznego leku przeciwbólowego. Rozwiązanie dla osób reagujących objawami anafilaksji na NLPZ. W: *Stany nagłe w alergologii*. Kurek M. (red.). Medical Tribune Group, Warszawa 2004; 81-88.
6. Kurek M. i wsp. Typowanie preparatu bezpiecznego u osób nadwrażliwych na środki znieczulenia miejscowego. W: *Stany nagłe w alergologii*. Kurek M. (red.). Medical Tribune Group, Warszawa 2004; 89-98.
7. Pfützner W., Brockow K. Perioperative drug reactions – practical recommendations for allergy testing and patient management. *Allergo J Int* 2018; 27: 126-129.
8. Poziomkowska-Gęsicka I., Kierat A., Weyna E., Kurek M. Reakcja neurotoksyczna na preparat artykainy czy efekt nocebo? VII Pomorskie Warsztaty Alergologiczne 19-20.09.2008. *Med Dypł* 2008; (wydanie specjalne): 65-67.
9. Ring J. *Angewandte Allergologie*. Wyd. 3. Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Monachium 2004; 269.

3.2. PRÓBY PROWOKACJI WZIEWNEJ

Próby prowokacji wziewnej służą ocenie reaktywności oskrzeli na różne bodźce, przez co mają praktyczne znaczenie w rozpoznawaniu astmy oskrzelowej. Ich celem jest stwierdzenie nadreaktywności oskrzeli pacjenta, czyli ich nadmiernej odpowiedzi na bodźce farmakologiczne, chemiczne i fizyczne nazywane „nieswoistymi”, które są tolerowane przez ogół populacji. Dotyczy to też nadmiernej odpowiedzi na bodźce wywołujące uczulenia (np. IgE-zależne) nazywane „swoistymi”, które u badanej osoby mogą okazać się alergenami. Czynniki najczęściej stosowane w badaniach w celu ujawnienia nieswoistej nadreaktywności oskrzeli przedstawiono w tabeli III.

Tabela III. Czynniki najczęściej stosowane w badaniach w celu ujawnienia nieswoistej nadreaktywności oskrzeli

- » metacholina
- » histamina
- » wysiłek fizyczny
- » woda destylowana
- » hiperosmotyczny roztwór NaCl
- » hiperwentylacja zimnym i suchym powietrzem
- » mannitol
- » monofosforan adenozyiny

Niektóre bodźce zwięzające oskrzela działają bezpośrednio na mięśnie gładkie oskrzeli (metacholina lub histamina), podczas gdy działanie innych polega na uruchamianiu mechanizmów nerwowych lub komórkowych pośrednio prowadzących do zwężenia oskrzeli (nieizotoniczne aerozole, zimne lub suche powietrze, bradykinina, leukotrieny itp.), mechanizmy zapalne dominują

natomiast po prowokacji czynnikami uczulającymi (alergeny, zawodowe czynniki uczulające). W porównaniu z osobami zdrowymi, oskrzela osób chorych na astmę reagują zwężeniem na ok. 75 razy mniejsze stężenie metacholiny i ok. 60 razy mniejsze stężenie histaminy. Główną przyczyną występowania nadreaktywności oskrzeli u chorych na astmę jest alergiczne zapalenie błony śluzowej oskrzeli.

Nadreaktywność oskrzeli występuje nie tylko u chorych na astmę (u wszystkich z czynną astmą), lecz także u znacznej części chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, u połowy chorych na alergiczny nieżyt nosa, u chorych na mukowiscydozę i rozstrzenie oskrzeli, a także u osób zdrowych po przebytej infekcji wirusowej. Nadreaktywność oskrzeli zwiększa się po ekspozycji na alergen. Stwierdza się ją także u od kilku do kilkunastu procent osób bez żadnych objawów ze strony układu oddechowego. Badanie nadreaktywności oskrzeli jest w większym stopniu użyteczne dla wykluczenia astmy niż dla jej potwierdzenia.

Nadreaktywność oskrzeli można mierzyć w testach prowokacji wziewnej, zwiększając stopniowo dawkę czynnika powodującego zwężenie oskrzeli. Dawkę lub stężenie substancji użytej do wywołania istotnego zwężenia oskrzeli nazywa się dawką lub stężeniem progowym (PD_{20} lub PC_{20}). Aby zapewnić powtarzalność badań, konieczne jest ściśle przestrzeganie wystandaryzowanej procedury wykonania badania.

Rozpoznając nadwrażliwość alergiczną, warto pamiętać, że prób prowokacji oskrzeli nie należy planować i interpretować w oderwaniu od wyników badania podmiotowego i przedmiotowego oraz wyników testów służących wykrywaniu uczuleń (IgE-zależnych).

3.2.1. Wskazania do wykonania nieswoistych testów prowokacyjnych

Wskazaniami do wykonania nieswoistych testów prowokacyjnych są:

- » diagnostyka niejasnych przypadków, np. trudności w rozpoznaniu astmy, gdy badania czynnościowe płuc są prawidłowe, a dane z wywiadu wskazują na astmę, potwierdzenie remisji astmy, orzecznictwo astmy, kaszel na tle alergicznym, podejrzenie zaburzeń ruchomości krtani,
- » badania kwalifikacyjne przed podjęciem zatrudnienia,
- » ocena stopnia nasilenia astmy,
- » monitorowanie lub ocena skuteczności leczenia astmy,
- » badanie reaktywności oskrzeli u osób z innymi niż astma objawami alergicznej nadwrażliwości IgE-zależnej,
- » badania epidemiologiczne.

Należy pamiętać, że w praktyce klinicznej nie wykonuje się prób prowokacyjnych u chorych na pełnoobjawową astmę, chyba że istnieją istotne powody do weryfikacji rozpoznania.

3.2.2. Przeciwwskazania do wykonania testów prowokacyjnych

Przeciwwskazania bezwzględne:

- » ciężkie ograniczenie wentylacji – $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej lub $< 1,01$,
- » niewydolność wieńcowa lub udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- » niekontrolowane nadciśnienie skurczowe > 200 lub rozkurczowe > 100 mm Hg,
- » tętniak aorty.

Przeciwwskazania względne:

- » umiarkowane ograniczenie wentylacji – $FEV_1 < 60\%$ wartości należnej lub $< 1,51$
- » niemożność wykonania badania spirometrycznego,
- » ciąża i okres karmienia piersią,
- » stosowanie inhibitorów cholinesterazy (*myasthenia gravis*),
- » niezdolność badanego do zrozumienia procedury i współpracy.

3.2.3. Warunki bezpieczeństwa wykonywania testów prowokacyjnych

Przed wykonaniem testów prowokacyjnych w celach diagnostycznych konieczne jest odstawienie leków rozszerzających oskrzela (β -sympatykomimetyki, teofilina, bromek ipratropium), a przed testem z histaminą konieczne jest odstawienie leków przeciwhistaminowych na czas określony dla każdego z nich. W większości pracowni w badaniach nadreaktywności preferowane są metacholina i histamina, m.in. ze względu na opracowane i przyjęte ujednolicone postępowanie oraz łatwość wykonania badania. Wykazano ścisłą współzależność między nimi (współczynnik korelacji 0,95).

Ze względu na bezpieczeństwo zarówno pacjentów, jak i personelu wykonującego badanie należy się kierować następującymi zasadami:

- » podczas badania w pomieszczeniu powinny być obecne 2 osoby personelu: wykonująca i druga osoba przeszkolona w leczeniu ostrego zwiężenia oskrzeli i udzielenia pomocy w razie nagłej potrzeby,
- » nie wolno pozostawiać pacjenta samego, gdy procedura badawcza została już rozpoczęta,
- » w pomieszczeniu powinny się znajdować leki do zwalczania ciężkiego bronchospazmu (adrenalina i atropina do podskórnych wstrzyknięć, salbutamol i bromek ipratropium w pojemnikach do inhalacji, a także nebulizator do stosowania leków, źródło tlenu i sprzęt: stetoskop, aparat do mierzenia ciśnienia oraz pulsoksymetr),
- » pomieszczenie do badań dla testów wziewnych z metacholiną i histaminą powinno mieć odpowiednią wentylację (wskazane jest, aby badanie odbywało się pod wyciągiem).

3.2.4. Wykonanie testu z metacholiną

Można stosować 2 metody podawania metacholiny w aerozolu:

- » 2-minutowe oddychanie objętością oddechową,
- » 5 wdechów metodą dozymetryczną.

Metodę oddychania objętością oddechową przez 2 minuty wykonuje się częściej. Stosuje się wzrastające stężenia metacholiny: 0,03, 0,06, 0,0125, 0,025, 0,5, 1, 2, 4, 8 i 16 mg/ml. Roztwory metacholiny w stężeniu > 0,3 mg/ml, o pH < 6, przechowywane w temperaturze 4°C są stabilne przez 3 miesiące. Nebulizator stosowany w próbie metacholinowej powinien cechować wyrzut minutowy (0,10–0,13 ml), a mediana rozmiarów cząstek powinna mieścić się w przedziale między 1,0 a 3,6 µm. Pomiaru FEV₁ dokonuje się 30 i 90 s po inhalacji. PC₂₀ wyznacza się z krzywej dawka–odpowiedź na drodze liniowej lub logarytmicznej interpolacji między dwoma punktami najbliższymi spadkowi wskaźnika FEV₁. Wartość PC₂₀ metodą logarytmiczną wylicza się ze wzoru:

$$PC_{20} = \text{anty log} \frac{(20R_1) \times (\log C_2 - \log C_1)}{R_2 - R_1} + \log C_1$$

gdzie: C₁ – stężenie przed spadkiem FEV₁ o 20%,

C₂ – stężenie powodujące > 20% spadek FEV₁ R₁ – spadek FEV₁ przy stężeniu C₁,

R₂ – spadek FEV₁ przy stężeniu C₂.

Spadek FEV₁ przy danym stężeniu substancji prowokującej oblicza się ze wzoru:

$$\% \text{ spadku FEV}_1 = \frac{\text{FEV}_1 \text{ wyjściowe} - \text{FEV}_1 \text{ po substancji prowokującej}}{\text{FEV}_1 \text{ wyjściowe}} \times 100\%$$

Stopnie nasilenia reakcji oskrzeli przedstawiono w tabeli IV.

Tabela IV. Stopnie nasilenia reakcji oskrzeli

	PC ₂₀ w mg/ml	Interpretacja
-	> 16	normalna odpowiedź oskrzeli
-/+	4,0–16	nadreaktywność graniczna
++	1,0–4,0	nadreaktywność łagodna
+++	< 1,0	nadreaktywność umiarkowana do ciężkiej

3.2.5. Wykonanie testu z wysiłkiem fizycznym

Często stosowanym testem o dużej swoistości i czułości w astmie jest obciążenie wysiłkiem fizycznym. Test ten z uwagi na identyczny mechanizm można uznać za równoznaczny z testem izokapnicznej wentylacji zimnym powietrzem. Mechanizm, który doprowadza do zwężenia oskrzeli po wysiłku, to utrata wody z dróg oddechowych i związane z tym zjawiskiem chłodzenie oraz zmiana warunków osmotycznych w drogach oddechowych. Ich następstwem jest uwalnianie mediatorów (histamina, leukotrieny i inne). W testach tego typu można uzyskać krzywą dawka–odpowiedź. Oba testy mają duże praktyczne znaczenie kliniczne, informują bowiem, jak badany reaguje na wysiłek i hiperwentylację w życiu codziennym.

Test wysiłkowy stosuje się w celu potwierdzenia danych z wywiadu, wskazujących na powysiłkowe zwężenie oskrzeli (zwłaszcza przed zatrudnieniem w wojsku, policji lub straży ogniowej). Test wysiłkowy można również stosować do zbadania, czy leczenie jest wystarczające dla zapobieżenia powysiłkowemu zwężeniu oskrzeli. Należy pamiętać, że u około połowy osób zwężenie oskrzeli nie występuje po kolejnym obciążeniu wysiłkiem, jeśli wysiłek powtórzono przed upływem godziny.

Przy wykonywaniu testu wysiłkowego należy kierować się następującymi zasadami:

1. Do dozowania wysiłku preferowane są bieżnia lub ergometr rowerowy.
2. Czynność serca powinna być monitorowana przynajmniej 3 odprowadzeniami EKG, pulsoksymetrem lub innym miernikiem szybkości pracy serca.
3. Temperatura w pokoju badań powinna wynosić $< 25^{\circ}\text{C}$, a względna wilgotność $< 50\%$.
4. Badany powinien mieć założony zacisk na nos (oddychanie przez nos zmniejsza utratę wody).
5. Wysiłek na bieżni powinien trwać 6–8 minut i powinno się rozpoczynać od mniejszej szybkości i nachylenia, ale w ciągu 2–3 minut obciążenie powinno się zwiększać tak, by czynność serca wynosiła 80–90% przewidzianej maksymalnej.
6. W ocenie wyniku testu zaleca się raczej pomiar wentylacji niż szybkość tętna użyteczną do monitorowania intensywności wysiłku. Wentylacja w teście wysiłkowym powinna osiągnąć 40–60% przewidzianej maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV, określonej jako $\text{FEV}_1 \times 35$).
7. Test kończy się, gdy wysiłek trwa ≥ 4 minuty przy osiągnięciu docelowej wentylacji lub czynności serca.
8. Obciążenie na ergometrze rowerowym wystarczające do uzyskania docelowej wentylacji wylicza się następująco: liczba watów – $(53,76 \times \text{mierzone FEV}_1) - 11,07$. W 1. minucie stosuje się 60%, w 2. 75%, w 3. 90%, w 4. 100% docelowego obciążenia. Maksymalne obciążenie powinno trwać 4–6 minut. Po upływie 1, 3, 5, 10, 15 i 30 minut wykonuje się badanie spirometryczne.

Spadek wartości $< 90\%$ wartości spoczynkowych świadczy o powysiłkowym zwężeniu oskrzeli. Najczęściej największy spadek obserwuje się między 5. a 10. minutą po wysiłku.

3.2.6. Próba prowokacji alergenem w diagnostyce chorób zawodowych

Wskazania do prowokacji oskrzeli znanym alergenem pojawiają się wyjątkowo rzadko i dotyczą weryfikacji rozpoznań w przypadkach IgE-zależnej astmy zawodowej. Testy prowokacyjne potencjalnymi alergenami są obciążone dużym ryzykiem, przez co prowadzenie ich wymaga spełnienia szczególnych warunków bezpieczeństwa:

- » badanie powinno być wykonane w warunkach szpitalnych (możliwość reakcji późnej) zapewniających monitorowanie przez 12–24 godziny,
- » powinno się stosować standaryzowane wodne wyciągi potencjalnych alergenów, zaczynając od dawki oszacowanej na podstawie wyniku PTS lub testu nieswoistej prowokacji oskrzeli i dalej w podwajanych dawkach aż do 1250 jednostek biologicznych,
- » dawka początkowa powinna być poniżej przewidywanej PC_{20} o co najmniej 24 razy podwojone rozcieńczenia; poszczególne dawki powinny być inhalowane przez 2 minuty z 10-minutowymi przerwami,
- » odpowiedź wczesną rejestruje się w ciągu pierwszych 3 godzin, a późną między 3. a 12. godziną; wynik oceniający zarówno odpowiedź wczesną jak i późną można wyrazić jako maksymalny procentowy spadek FEV_1 lub jako pole powierzchni pod krzywą.

3.3. PRÓBA PROWOKACJI SPOJÓWEK

3.3.1. Definicja

Prowokacje spojówek mają zazwyczaj charakter diagnostyczny. Służą identyfikacji czynnika podejrzewanego o wywoływanie natychmiastowych objawów nadwrażliwości. Do worka spojówkowego wprowadza się roztwór badanej substancji, po czym ocenia objawy miejscowe, takie jak: świąd, przekrwienie i obrzęk spojówki. Próbę kontroli ujemnej wykonuje się, podając do worka spojówkowego drugiego oka płyn użyty do sporządzenia roztworu badanej substancji. Próbę kontroli dodatniej wykonuje się za pomocą hiperosmolarnego roztworu glukozy, jak również odpowiedniego roztworu histaminy lub siarczanu kodeiny.

3.3.2. Prowokacje diagnostyczne

Prowokacje diagnostyczne służą potwierdzeniu roli przyczynowej (identyfikacji) czynników:

- » wywołujących uczulenia IgE-zależne i podejrzewanych o wywoływanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości alergicznej spojówek,

- » wywołujących uczulenia IgE-zależne i podejrzewanych o wywoływanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości spojówek i innych narządów; próba jest „bezpieczniejszym wariantem prowokacji” osób, u których trudno wykluczyć ciężką reakcję narządową (np. obturacją oskrzeli) lub anafilaksję wywołaną przez potencjalne alergeny, takie jak zarodniki grzybów pleśniowych i lateks,
- » podejrzewanych o wywoływanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości niealergiczej spojówek; przykładem są substancje dodatkowe stosowane przez producentów leków okulistycznych,
- » podejrzewanych o wywoływanie natychmiastowych reakcji niealergiczych spojówek i innych narządów; przykładem są środki znieczulenia miejscowego (patrz wyżej: „bezpieczniejszy wariant prowokacji”).

3.3.3. Inne wskazania

Innymi wskazaniami są:

- » potwierdzenie uzyskania efektu tolerancji u pacjentów leczonych szczepionkami alergenowymi,
- » ocena skuteczności farmakoterapii (leczenia objawowego),
- » badania naukowe.

3.3.4. Przeciwwskazania, ograniczenia

Prób prowokacji nie należy podejmować:

- » w okresie aktywnej choroby narządu wzroku,
- » w ciąży,
- » u osób z przeciwwskazaniem do zastosowania adrenaliny,
- » u osób z przebytą i udokumentowaną ciężką anafilaksją o nieznannej patogeniezie,
- » u osób z niestabilną chorobą niedokrwienną serca i ciężką niewydolnością krążenia.

Przed wykonaniem próby należy odstawić:

- » leki przeciwhistaminowe doustne na 1 tydzień (ketotifen – minimum 2 tygodnie),
- » leki przeciwhistaminowe, kromogliki 2-3 dni,
- » glikokortykosteroidy do spojówek (minimum 2 tygodnie),
- » glikokortykosteroidy systemowe – 2 tygodnie,
- » soczewki kontaktowe (w dniu testu).

3.3.5. Dwa warianty prób prowokacji spojówek

Za francuską grupą ekspertów proponuje się dwa warianty wykonywania prób prowokacji.

3.3.5.1. Wariant ambulatoryjny (skrótowy)

Przewidziany dla alergologa lub okulisty praktyka. Próba służy potwierdzeniu roli przyczynowej potencjalnych alergenów. Najczęściej wykonuje się ją z liofilizowanymi preparatami roztoczy, pyłków roślin i sierści zwierząt rozpuszczanymi *ex tempore* w odpowiednim rozpuszczalniku. Przygotowany roztwór wyjściowy może być stosowany do kolejnych rozcieńczeń przez 28 dni. Używane stężenia są mniejsze od stosowanych dla potrzeb skórnych testów punktowych. Odpowiednie roztwory, zazwyczaj 1:1000, 1:100 i 1:10, podawane są bezpośrednio do worka spojówkowego (dolny skroniowy kwadrant) w ilości 1 kropli (20 µl). Po podaniu odpowiedniego roztworu badanej substancji do worka spojówkowego ocenia się świąd w skali od 0 do 4. Osoba badana powinna przy tym siedzieć z głową lekko odchyloną ku tyłowi. Nie podejmuje się przy tym badania okulistycznego przy użyciu lampy szczelinowej i nie ocenia innych objawów ze strony spojówek. Ocenianym kryterium jest poczucie świądu pojawiające się zazwyczaj po upływie 15–20 minut. Za wynikiem dodatnim przemawia poczucie świądu badanego oka lub nasilenie świądu odczuwanego przed próbą w obu oczach. Właściwym punktem odniesienia jest brak odpowiedzi na płyn kontrolny umieszczony w worku spojówkowym drugiego oka (kontrola ujemna). Brak reakcji na najmniejsze stężenie badanej substancji jest wskazaniem do podania kolejnego i ewentualnie następnych stężeń co 30 minut. W przypadku preparatów potencjalnych alergenów najwyższe z nich odpowiadają używanym dla potrzeb skórnych testów punktowych (1:1). Próbę prowokacji następnym potencjalnym alergenem można podjąć po upływie tygodnia.

3.3.5.2. Wariant szpitalny (przedłużony)

Wymaga zaangażowania okulisty, który posługując się lampą szczelinową, ocenia reakcję spojówki przy użyciu skali Abelsona (patrz dalej; tabela V).

Alternatywą jest uproszczony system oceny objawów i stopnia ich nasilenia zaproponowany przez Richelmanną (tabela VI).

Wariant przedłużony umożliwia bardziej obiektywną ocenę objawów. Odpowiedni roztwór badanej substancji podaje się pipetą automatyczną zapewniającą powtarzalną wielkość kropli. Podana do worka spojówkowego „objętość” roztworu badanej substancji nie determinuje ekspozycji na jej „dawkę”. Wiadomo, że nadmiar roztworu jest z worka spojówkowego w naturalny sposób eliminowany. Sposób stopniowego zwiększania dawki nie odbiega od przyjętego w opisanym wyżej wariantcie ambulatoryjnym.

Tabela V. Punktowy system oceny reakcji spojówek wg Abelsona. Podstawą rozpoznania reakcji (wynik dodatni) jest świąd (> 2 punkty) oraz zaczerwienienie (> 1 punkt) lub pojawienie się innych objawów odpowiadające łącznie liczbie co najmniej 5 punktów

Punktowy system oceny wyniku próby prowokacji spojówek wg Abelsona	
zaczerwienienie	0 – brak 1 – łagodne 2 – średnie 3 – ciężkie
chemoza obrzęk i przekrwienie spojówki (ocena w lampie szczelinowej)	0 – brak 1 – łagodna 2 – średnia (widoczna gołym okiem, głównie w okolicy rąbka) 3 – ciężka (balonowate rozdęcie spojówki)
łzawienie	0 – brak 1 – „wilgotne oko” 2 – średnie: łzawienie z wyciekami z nosa 3 – łzy spływają po policzkach
świąd	0 – brak 1 – łagodne 2 – średnie z poczuciem ciała obcego i pieczenia 3 – ciężkie z koniecznością tarcia oczu

Tabela VI. Punktowy system oceny reakcji spojówek wg Riechelmana. Podstawą rozpoznania reakcji (wynik dodatni) jest pojawienie się objawów odpowiadających liczbie co najmniej 2 punktów

Punktowy system oceny wyniku próby prowokacji spojówek wg Riechelmana	
1	brak objawów subiektywnych i obiektywnych
2	poczucie świądu, zaczerwienienie, poczucie „obecności ciała obcego”
3	objawy jak wyżej (punkt 1) + łzawienie i nastryknięcie spojówki gałkowej
4	objawy jak wyżej (punkt 2) + nacieczenie spojówki tarczkowej + światłowstręt
5	objawy jak wyżej (punkt 3) + chemoza spojówki i obrzęk powiek

3.3.6. Sposób oceny reakcji spojówek. Uwagi ogólne

Niezależnie od przyjętego systemu oceny reakcji spojówek kluczowe znaczenie mają:

- » pojawienie się poczucia świądu (według niektórych protokołów już po upływie 3 minut od chwili ekspozycji),
- » zaczerwienienie spojówki (pojawiające się po upływie 5 minut).

Oba objawy utrzymują się zazwyczaj przez co najmniej 15 minut. Zależnie od charakteru wskazań kryteria te można rozszerzyć, pobierając łzy, wykonując wymaz lub biopsję spojówki czy też obserwując migrację komórek zapalenia w mikroskopie konfokalnym.

3.3.7. Szacowanie ryzyka i warunki, które należy spełnić

Prowokacje dospojówkowe uważane są za stosunkowo bezpieczne. Szacując ryzyko, należy uwzględnić opisane wyżej przeciwwskazania i kierować się indywidualnym dobrem pacjenta. Decydując się na wykonanie próby w warunkach ambulatoryjnych, należy pamiętać o: 1) preparacie sztucznych łez koniecznym do usunięcia roztworu badanej substancji z worka spojówkowego, 2) preparacie leku przeciwhistaminowego zarówno w kroplach do podawania dospojówkowego, jak też drogą doustną, 3) możliwości natychmiastowego podjęcia leczenia objawów anafilaksji i resuscytacji. Po zakończeniu próby pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarską przez co najmniej 2 godziny (tryb ambulatoryjny) lub odpowiednio dłużej w zależności od charakteru wskazań i wywołanej reakcji (tryb szpitalny).

3.3.8. Podsumowanie

Diagnostyczne próby prowokacji spojówek umożliwiają rozpoznanie swoistej nadwrażliwości, dzięki czemu są cennym narzędziem w rękach alergologa i okulisty. Wariant ambulatoryjny (skrótowy) może być z powodzeniem stosowany w warunkach gabinetu lekarskiego. Nerozwiązanym problemem jest brak dostępnych na polskim rynku „gotowych” preparatów przewidzianych do prób prowokacji. Ich samodzielne przygotowywanie jest czasochłonne. Zapewne dlatego próby prowokacji podejmowane są rzadko.

Ważne piśmiennictwo

1. Abelson M.B., Chambers W.A., Smith L.M. i wsp. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 84-88.
2. Fauquert J.L., Jędrzejczak-Czechowicz M., Rondon C. i wsp. Conjunctival allergen provocation test: guidelines for daily practice. Position Paper. *Allergy* 2017; 72: 43-54.
3. Melillo G., Bonini S., Cocco G. i wsp. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy* 1997; 52 (35 Suppl.): 1-35.
4. Moller C., Bjorksten B., Nilsson G., Dreborg S. The precision of conjunctival provocation test. *Allergy* 1984; 39: 37-41.
5. Mortemousque B., Fauquert J.L., Chiambaretta F. i wsp. Conjunctival provocation test: recommendations. *J Fr Ophthalmol* 2006; 29: 837-846.
6. Riechelmann H., Epple B., Gropper G. i wsp. Comparison of conjunctival and nasal provocation test in allergic rhinitis to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130: 51-59.

3.4. DONOSOWE PRÓBY PROWOKACYJNE

3.4.1. Definicja

Donosowe próby prowokacji służą zazwyczaj identyfikacji czynnika podejrzewanego o wywoływanie natychmiastowych objawów nadwrażliwości alergicznej. Dodatni wynik próby z czynnikiem uczulającym pacjenta w mechanizmie IgE-zależnym sprawia, że czynnik ten traktujemy jako alergen. Po dokonaniu wyjściowej oceny nosa należy wykluczyć reakcję na podany donosowo płyn kontrolny (kontrola negatywna). Następnie na nabłonek przestrzemi wewnątrznosowej podaje się odpowiedni roztwór badanej substancji. Rutynowa ocena objawów reakcji, takich jak: świąd, kichanie, pojawienie się wydzieliny i upośledzenie drożności nosa, ma charakter jakościowy. Nie wyklucza to możliwości oceny ilościowej poszczególnych objawów, jak też badania pojawiających się w wydzielinie nosa mediatorów zapalenia i komórek (patrz: różnicowanie IgE-zależnych i eozynofilowych nieżytyłów nosa).

3.4.2. Prowokacje diagnostyczne

Prowokacje diagnostyczne służą potwierdzeniu roli przyczynowej (identyfikacji) czynników:

- » wywołujących uczulenia IgE-zależne i podejrzewanych o wywoływanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości alergicznej nosa,
- » podejrzewanych o wywoływanie natychmiastowych reakcji niealergicznej nosa.

3.4.3. Inne wskazania

Do innych wskazań należą:

- » potwierdzenie uzyskania efektu tolerancji u pacjentów leczonych szczepionkami,
- » ocena skuteczności farmakoterapii (leczenia objawowego),
- » badania naukowe.

3.4.4. Przeciwwskazania

Planując donosową próbę prowokacji, zwłaszcza diagnostyczną, należy dokonać bilansu spodziewanych zagrożeń i korzyści (tabela VII).

3.4.5. Warunki, w jakich należy wykonywać prowokację donosową

Prowokacje diagnostyczne potencjalnymi alergenami reakcji IgE-zależnych powinien prowadzić alergolog potrafiący ocenić reakcję nosa lub zespół składający się z alergologa i laryngologa. Prowokację może prowadzić odpowiednio przy-

Tabela VII. Przeciwwskazania do wykonywania donosowych prób prowokacji**PRZECIWWSKAZANIA BEZWZGLĘDNE**

- » przebyty epizod anafilaksji (> 10) wywołanej wywołanej przez badany czynnik lub anafilaksji o nieznaną etiologię
- » okres zaostrzenia objawów nieżytu nosa lub innych objawów swoistej nadwrażliwości, lub kojarzonych z nią nadwrażliwości o nieokreślonej przyczynie
- » ciężka astma lub astma o cięższym przebiegu źle kontrolowana
- » inne przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych z zaawansowanymi zaburzeniami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
- » ciężkie postacie chorób ogólnoustrojowych
- » zaawansowana choroba niedokrwienna serca
- » ciąża
- » ostra bakteryjna lub wirusowa infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych
- » naturalna ekspozycja na alergen
- » przeciwwskazanie do podania adrenaliny
- » leczenie β -blokerami i inhibitorami konwertazy angiotensyny II
- » brak bezpośredniego dostępu do podstawowych leków i sprzętu do leczenia wstrząsu anafilaktycznego
- » wiek < 3. roku życia

PRZECIWWSKAZANIA WZGLĘDNE

- » wszelkiego rodzaju deformacje nosa
- » zarośnięcie nozdrzy tylnych
- » perforacja przegrody
- » znacznego stopnia skrzywienie przegrody nosa
- » polipy nosa
- » zanikowy nieżyt błony śluzowej nosa
- » mniej niż 6 tygodni odstępu od zakończenia objawów alergicznego nieżytu nosa
- » szczepienia wykonane w ciągu tygodnia przed badaniem
- » mniej niż 8 tygodni odstępu od leczenia chirurgicznego nosa (szczególnie zabiegi korekcji małżowiny nosowej dolnej)
- » ostre zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 2-4 tygodni poprzedzających badanie
- » stosowanie wyciągów niestandardyzowanych
- » stosowanie leków (nie dotyczy monitoringu terapii)
- » konieczność jednoczesnego przyjmowania leków z grupy β -blokerów i inhibitorów ACE w okresie krótszym niż przedstawiony poniżej:
 - » leki przeciwhistaminowe podawane donosowo – 3 dni
 - » leki przeciwhistaminowe podawane ogólnie – 1 tydzień
 - » ketotifen – 2 tygodnie
 - » nedokromil – 3 dni
 - » kromoglikan podawany donosowo – 3 tydzień
 - » glikokortykosterydy podawane donosowo – 4 tygodnie
 - » glikokortykosterydy podawane ogólnie – 4 tygodnie
 - » α -mimetyki podawane donosowo – 2 dni, w przypadku nadużywania 2-3 tygodnie
 - » α -mimetyki podawane ogólnie – 2 dni
 - » leki przeciwcukrotropowe – 3 tygodnie
 - » niesteroidowe leki przeciwzapalne – 1 tydzień
 - » leki hipotensyjne – rezerpina, klonidyna – 3 tygodnie
 - » trój- i czterocykliczne leki przeciwdepresyjne – 3 tygodnie
 - » β -mimetyki podawane wziewnie – 2 dni
 - » cholinolityki podawane donosowo – 3 dni
- » brak możliwości zachowania prawidłowej procedury metodologicznej (braki aparaturowe, brak umiejętności przez wykonującego badanie)

gotowany personel pomocniczy (pielęgniarka, technik). Określanie wskazań, nadzorowanie przebiegu próby oraz interpretacja wyniku jest zdaniem lekarza. Próbę można ambulatoryjnie. Warunkiem jest możliwość natychmiastowego podjęcia leczenia objawów anafilaksji, łącznie z resuscytacją.

3.4.6. Zdarzenia niepożądane (powikłania)

Prowokacje diagnostyczne uważane są za stosunkowo bezpieczne. Objawy reakcji natychmiastowych zazwyczaj ustępują samoistnie po upływie kilkunastu minut. Ich znaczne nasilenie lub przewlekający się charakter jest wskazaniem do podania leku przeciwhistaminowego (miejscowo) i środka obkurczającego naczynia błony śluzowej nosa. Pojawienie się objawów ze strony innych narządów jest wskazaniem do ich odpowiedniego leczenia. Reakcje anafilaktyczne o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów, wymagają leczenia w warunkach szpitalnych. Dotyczy to też pacjentów z objawami sugerującymi późną fazę alergicznej reakcji IgE-zależnej. Powikłania, zwłaszcza ciężkie, należą do rzadkości (tabela VIII).

Tabela VIII. Powikłania donosowych prób prowokacji

- » świąd i obrzęk części nosowej gardła
- » niedrożność trąbki słuchowej objawiająca się jako uczucie zatkanego ucha
- » zapalenie zatok
- » zapalenie spojówek
- » objawy ze strony krtani
- » kaszel
- » skurcz oskrzeli
- » reakcje anafilaktyczne (rzadko o ciężkim przebiegu)
- » objawy późnej fazy alergicznej reakcji IgE-zależnej: nosowe i oskrzelowe, takie jak: utrzymujący się obrzęk błony śluzowej nosa, objawy nadreaktywności z możliwością epizodów astmy (obturacyj oskrzeli)

3.4.7. Wykonywanie próby. Uwagi praktyczne

Stężenia potencjalnych alergenów określone są indywidualnie, przy czym dobierając dawkę, należy uwzględnić charakter i stopień nasilenia objawów przewidywanej reakcji. Zalecane jest stosowanie roztworów preparatów standaryzowanych. W przypadku pyłku traw roztwór powinien zawierać 5 µg/ml dializowanej suchej substancji. Należy przy tym użyć atomizera podającego każdorazowo dawkę 0,1 ml. Wskazuje się na możliwość 3–5-krotnego zwiększenia tego stężenia w stosunku do wartości początkowej. Kiedy stosowany jest krążek bibuły zaleca się, by na dyskach o średnicy 4 mm umieszczać stężenia 0,5 µg/ml (na dawkę). Dopuszcza się również liofilizowane ekstrakty mieszane z laktozą. Sposób podania potencjalnego alergenu ma znaczenie. Należy bowiem unikać jego penetracji do dolnych dróg oddechowych. Ocena stanu nosa powinna być wykonana

20 minut przed aplikacją substancji testowanej. Dłuższy okres wymagany jest w przypadku osób trafiających do lekarza w okresie nasilenia objawów kojarzonych z naturalną ekspozycją na potencjalne alergeny reakcji IgE-zależnych (pyłek roślin wiatropylnych). Badanie należy prowadzić w pomieszczeniu klimatyzowanym, w którym powietrze jest odpowiednio oczyszczane. Objawy nadwrażliwości, związane z nimi upośledzenie funkcji nosa i *priming effect* w okresie naturalnej ekspozycji na domniemane alergeny powietrzno pochodne wykluczają możliwość wykonania próby prowokacji. Prowokację potencjalnym alergenem należy poprzedzić próbą z roztworem kontrolnym. Należy się przy tym liczyć z możliwością wywołania odczynów nieswoistych, które zazwyczaj nie wykluczają interpretacji wyniku prowokacji badaną substancją.

Prowokacje można prowadzić metodą „jakościową” i „ilościową”. Pierwsza polega na prowokacji pojedynczym stężeniem potencjalnego alergenu i ocenie wyniku próby. Drugi wariant polega na kolejnym podawaniu, zazwyczaj pięciu, roztworów zawierających rosnącą dawkę badanej substancji. Przedmiotem oceny reakcji są objawy pojawiające się po podaniu najmniejszej dawki. Standaryzowane preparaty potencjalnych alergenów zapewniają lepszą powtarzalność wyników. Alternatywą są preparaty liofilizowane. Przygotowując je, powinno się zadbać o większą liczbę próbek zawierających „porównywalne” dawki. Mając na uwadze powtarzalność wyników, warto je przechowywać dla potrzeb prowokacji wykonywanych u innych pacjentów. Prowokacje należy prowadzić w pomieszczeniu, w którym panuje możliwe stała temperatura (20–22°C) i wilgotność (35–45%). Powietrze powinno być wolne od substancji drażniących i potencjalnych alergenów. Protokół donosowej próby prowokacyjnej przedstawiono w tabeli IX.

Tabela IX. Protokół donosowej próby prowokacyjnej

20–30-minutowa adaptacja → samoocena + rynoskopia + ewentualnie badanie obiektywną techniką oceny DPPA → donosowo roztwór płynu kontrolnego
Po 15 minutach → samoocena + rynoskopia + ewentualnie badanie obiektywną techniką oceny DPPA → donosowo roztwór potencjalnego alergenu
Po 15–30 minutach → samoocena + rynoskopia + ewentualnie badanie obiektywną techniką oceny DPPA

3.4.8. Ocena reakcji nosa i wpływ cyklu nosowego na wynik próby

3.4.8.1. Ocena kliniczna

Objawy podlegające ocenie w próbie prowokacyjnej to: świąd, kichanie, wydzielina nosowa i stopień blokady nosa. Ocena kliniczna może opierać się na pomiarach liczby kichnięć, nasileniu sekrecji wydzieliny nosowej, którą można zmierzyć, jak również pomiarach ilości protein w tej wydzielinie, stężeniu mediatorów chemicznych czy pomiarach ilości komórek. Jednak żadna z wymienionych technik

nie jest jeszcze rutynowo stosowana w praktyce ambulatoryjnej. Zapis objawów może być przeprowadzony w skali punktowej lub na wizualnej skali analogowej.

3.4.8.2. Ocena z zastosowaniem obiektywnej techniki pomiarowej

Ocena stopnia nasilenia dolegliwości może być zbyt subiektywna, dlatego powinna być uzupełniona przez wykorzystanie którejs z technik obiektywizujących wynik próby prowokacyjnej:

- » lusterko Glatzela – ocenia się stopień osadzania rosy na metalowej płytce powstałej przy wydechu przez nos; pośrednio ocenia stopień drożności nosa,
- » maksymalny wdech mierzony maksymalnym przepływem wdechowym nosowym (*peak nasal inspiratory flow* – PNIF); bezpośrednio ocenia przepływ powietrza przez nos;
- » rynomanometria – mierzy opór powietrza przepływającego przez nos, jej zasada opiera się na pomiarze objętości powietrza przepływającego przez jamę nosową w czasie oraz zbadaniu różnicy ciśnień między nozdrzami przednimi a tylnymi, które za ten przepływ powietrza odpowiadają; rozróżnia się rynomanometrię pasywną, oscylacyjną, ciśnieniową oraz aktywną przednią i tylną;
- » rynospirografia – mierzy przepływy powietrza przez jamy nosowe;
- » rynostereometria – ocenia wielkość obrzęku błony śluzowej nosa za pomocą mikroskopowego pomiaru odległości ściany małżowiny nosowej od przegrody nosowej;
- » rynometria akustyczna – pozwala na nieinwazyjny pomiar przestrzeni wewnątrznosowych określany polem powierzchni przekrojów poprzecznych w stosunku do głębokości jam nosowych; technika pomiarowa oparta jest na podaniu do jamy nosowej bodźca akustycznego, który po odbiciu się od błony śluzowej przewodów nosowych, przegrody i nosogardła wraca do źródła jego wytworzenia; analiza fali wysłanej i odbitej przedstawiana jest jako wykres obrazujący wielkość poszczególnych przekrojów jam nosowych (na osi pionowej) w zależności od ich długości (na osi poziomej);
- » pomiar ilości wydzieliny nosowe lub jej składowych;
- » pomiar nosowego tlenku azotu (nNO) jest nieinwazyjną techniką oceniającą nasilenie procesu zapalnego; stężenie tlenku azotu jest duże w zapaleniach, np. zespole Kartagenara, mukowiscydozie i alergii.

3.4.8.3. Wpływ cyklu nosowego na wynik próby

Nie ma powodu, by prowokację wykonywać w określonej fazie tego cyklu. Wiadomo, że związane z nim zmiany drożności nosa mogą utrudniać interpretację wyniku DPPA. Zaleca się więc, by przebieg i wynik próby oceniać całościowo. Należy uwzględnić nie tylko zmiany drożności, lecz także takie objawy, jak: świąd, kichanie i surowiczy wyciek z jam nosowych.

3.4.9. Uwagi końcowe

Wyrafinowane metody oceny wyniku próby donosowej nie są dostępne w większości gabinetów alergologicznych. Warto korzystać z popularnego urządzenia do pomiaru maksymalnego wdechu nosowego (PNIF). Objawy należy oceniać kompleksowo, nie ograniczając się tylko do jednego z pośród nich, np. obrzęku błony nosa. Należy pamiętać, że układają się one w sekwencję zdarzeń. Zazwyczaj poprzedza je poczucie świądu, po czym mają miejsce napady kichania, a następnie pojawia się surowicza wydzielina. Objawy te pojawiają się w okresie pierwszych 5–15 minut. Do obrzęku błony śluzowej dochodzi później. Poprzedzony jest poczuciem upośledzenia drożności (zatykania nosa), który pacjent zauważa po upływie 10–30 minut. Jest ono związane z ustępowaniem pierwszych objawów reakcji, której wiodącym mediatorem była histamina. Zdarza się, że po upływie 6–8 godzin mamy do czynienia z objawami późnej fazy reakcji IgE-zależnej (zapalenie eozynofilowe). Przed opuszczeniem gabinetu pacjentowi można podać donosowe leki przeciwhistaminowe (szybko działają i powodują ustępowanie obrzęku i stanu zapalnego). Licząc się z późną fazą reakcji, warto użyć glikokortykosteroidu (donosowo). Pojawienie się objawów pozanosowych jest wskazaniem do doustnego podania leku przeciwhistaminowego.

3.4.10. Podsumowanie

Donosowe próby prowokacji ułatwiają identyfikację bodźców wyzwalających reakcje nadwrażliwości alergicznej i niealergicznej. Prowokacje potencjalnymi alergenami są cennym narzędziem diagnostycznym w rękach alergologa. Należy liczyć się z możliwością uzyskania wyniku fałszywie ujemnego lub fałszywie dodatniego. Wynik potraktowany jako prawdziwe dodatni sprawia, że identyfikację alergenu traktuje się jako „pewną”. W takiej sytuacji rozpoznanie alergii IgE-zależnej jest odpowiednio udokumentowane. Próby powinny być prowadzone pod nadzorem lekarza i w odpowiednich warunkach. Względy techniczne i czasochłonność sprawiają, że wykonywane są rzadko.

Ważne piśmiennictwo

1. Augé J., Vent J., Agache I. i wsp. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018; 73: 1597-1608.
2. Badania diagnostyczne w nieżytach nosa – podstawy diagnostyki różnicowej. Samoliński B., Arcimowicz M. (red.). *Polskie standardy leczenia nieżytów nosa (PoSLeNN)*. *Alergologia Polska* 2013; S1.
3. Gotlib T., Samoliński B., Grzanka A. Bilateral nasal allergen provocation monitored with acoustic rhinometry. Assessment of both nasal passages and the side reacting with greater congestion: relation to the nasal cycle. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 313-318.

3.5. PRÓBY PROWOKACJI W ROZPOZNAWANIU NADWRAŻLIWOŚCI NA POKARMY

3.5.1. Zasady rozpoznawania nadwrażliwości pokarmowej

Źródłem informacji umożliwiających wstępną identyfikację pokarmu wyzwalającego zdarzenia niepożądane jest badanie podmiotowe. Alergologa interesują powtarzalne zdarzenia, których objawy nawiązują do symptomatologii reakcji nadwrażliwości. Dlatego pierwszym celem diagnostycznym jest rozpoznanie swoistej nadwrażliwości bez względu na jej alergiczną lub niealergiczną patogenezę. Kluczowe znaczenie mają informacje o niepokojących objawach lub zaostrzeniach objawów przewlekłych, które mają miejsce po każdorazowym spożyciu określonego pokarmu i nie pojawiają się w innych okolicznościach. Odpowiednie odstępy czasu między spożywaniem podejrzanego pokarmu i pojawianiem się objawów, jak również wykluczenie ich innych uwarunkowań sprawiają, że wiarygodne rozpoznanie swoistej nadwrażliwości jest możliwe. W większości przypadków nie wszystkie te kryteria są spełnione. Dlatego wiele rozpoznań nadwrażliwości pokarmowej ma charakter domyślny. Alergolog nie powinien rezygnować z poszukiwania informacji umożliwiających identyfikację składnika pożywienia wywołującego reakcje nadwrażliwości lub przynajmniej wytypowania podejrzanego pokarmu. Służą temu:

- » wielokrotne zbieranie wywiadu;
- » prowadzenie dziennika spożywanych pokarmów i objawów;
- » stosowanie diagnostycznych diet eliminacyjnych lub zwiadowczych (prowokujących).

Diety diagnostyczne są szczególnie przydatne u dzieci z atopowym zapaleniem skóry (AZS) i tych osób dorosłych z pokrzywką przewlekłą, które wskazują na pokarmy jako przyczynę pogorszeń. Jeżeli opisane wyżej rozwiązania nie okazują się skuteczne, pojawiają się wskazania do prowokacji doustnej podejrzanym pokarmem lub poszczególnymi składnikami produktów spożywczych. Warto pamiętać, że obiegowe określenie pokarm opisuje także składniki pożywienia pozbawione bezpośrednich wartości odżywczych. Są nimi nie tylko substancje dodatkowe stosowane przez przemysł spożywczy, lecz także naturalne, farmakoaktywne składniki pokarmów naturalnych (np. histamina, tyramina, olejki eteryczne, salicylany, pochodne kwasu para aminobenzoowego) oraz leki przyjmowane doustnie (np. kwas acetylosalicylowy). Rozwiązaniem najprostszym jest otwarta próba prowokacji, której wynik z dużym prawdopodobieństwem pozwala wykluczyć nadwrażliwość (wysoka wartość predykcji ujemnej). Jej wariantem jest dieta zwiadowcza polegająca na stopniowym wprowadzaniu podejrzanego pokarmu do chwili pojawienia się spodziewanych objawów. Warto jednak pamiętać, że dodatni wynik próby otwartej (także diety zwiadowczej) ma znikomą wartość predykcji dodatniej

(potwierdzającą nadwrażliwość). Dlatego też dodatni wynik próby otwartej jest wskazaniem do przeprowadzenia pojedynczej (SBPCFC) lub podwójnie ślepej (DBPCFC) prowokacji doustnej kontrolowanej podawaniem placebo. Wbrew obiegowej opinii, żadna z tych technik nie jest złotym standardem rozpoznawania alergii pokarmowej. Żadna diagnostyczna próba prowokacji nie służy rozpoznawaniu alergii, lecz jedynie identyfikacji czynnika wyzwalającego objawy nadwrażliwości. Technika DBPCFC jest rozwiązaniem optymalnym, ponieważ podwójne zaślepienie próby uwalnia jej przebieg od wpływu czynników psychologicznych pacjenta i osoby prowadzącej badanie. W mowie potocznej posługujemy się słowem „pokarm”, które jest nieprecyzyjne. Mając na względzie rozpoznania swoistej nadwrażliwości, dążymy do identyfikacji składnika pożywienia wywołującego reakcje nadwrażliwości. Trudno przecenić słowo „pokarm” na etapie badania podmiotowego. Dlatego dla potrzeb tego opracowania posługujemy się zarówno słowem „pokarm”, jak i wyrażeniem „składniki pożywienia”.

Wyrażenie „składniki pożywienia” opisuje też substancje pozbawione właściwości odżywczych. Są to m.in. syntetyczne dodatki stosowane przez przemysł spożywczy i farmaceutyczny, naturalne, farmakoaktywne składniki (np. histamina, tyramina, olejki eteryczne, salicylany, pochodne kwasu paraaminobenzoesowego), jak również trafiające do przewodu pokarmowego leki (np. kwas acetylosalicylowy).

W rozdziale tym, podobnie jak we wcześniejszych edycjach *Standardów w alergologii* Polskiego Towarzystwa Alergologicznego z lat 2003 i 2010, uwzględniamy m.in. wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Alergologii i Immunologii Klinicznej (DGAKI).

Wskazania do prowokacji podejrzanym pokarmem pojawiają się wtedy, gdy jednoznaczna identyfikacja pokarmu wyzwalającego objawy na podstawie wywiadu nie jest możliwa.

3.5.2. Wskazania

3.5.2.1. Prowokacje diagnostyczne

Wskazaniem do prowokacji jest potrzeba potwierdzenia zależności przyczynowo-skutkowej między określonym bodźcem (spożycie podejrzanego pokarmu) i reakcją (pojawienie się objawów nadwrażliwości). Potwierdzenie tej zależności jest równoznaczne z rozpoznaniem nadwrażliwości na określony pokarm lub jego bliżej określony składnik. Wynikające z tego korzyści udokumentowano najlepiej w przypadkach alergicznej nadwrażliwości na-

tychmiastowej na pokarmy (alergie pokarmowe IgE-zależne). Udokumentowano je także w przypadkach pokarmów (mleko krowie, soja, jajo kurze i mąka pszenna) będących źródłem alergenów reakcji opóźnionych u dzieci z AZS (alergie pokarmowe IgE-niezależne). Wiadomo, że u dziecka z AZS te same pokarmy mogą być równocześnie źródłem alergenów reakcji IgE-zależnych (pokrzywka, obrzęk) i źródłem alergenów reakcji opóźnionych (wyprysk). Wymagało to adaptacji techniki DBPCFC do potrzeb niezależnej oceny reakcji natychmiastowych i opóźnionych (patrz dalej). Słabiej udokumentowano korzyści wynikające z diagnostycznych prowokacji doustnymi składnikami pożywienia, które nie są źródłem alergenów czy też nie mają wartości odżywczych (np. substancje dodatkowe). Mogą one jednak pogarszać stan skóry chorych z przewlekłą pokrzywką lub wywoływać zaostrzenia przewlekłej astmy, które spełniają wówczas kryterium objawów nadwrażliwości niealergiczej. Lista takich składników pożywienia jest długa, przy czym najbardziej znane są niektóre substancje dodatkowe stosowane przez przemysł spożywczy, farmakoaktywne składniki pokarmów naturalnych oraz popularne leki (kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ). Rozpoznanie nadwrażliwości na substancje dodatkowe i farmakoaktywne składniki pokarmów na podstawie wywiadu jest jednak trudne. Dlatego początkowo diagnostyczne próby prowokacji doustnej wykonywano, wybierając arbitralnie kilkanaście spośród nich. Doświadczenia w tym zakresie, które dotyczą głównie chorych z pokrzywką przewlekłą, nie okazały się jednak zadowolające. Kierując się względami praktycznymi, wprowadzono więc dodatkowo prowokację zbiorczą, polegającą na równoczesnym podawaniu wszystkich badanych substancji, jak też prowokację dietą obfitującą w znane i hipotetyczne składniki mogące pogarszać stan skóry. Wiedza na ten temat nie spełnia kryterium medycyny opartej na dowodach naukowych, lecz wynika raczej z wieloletnich doświadczeń klinicznych. Wskazania dotyczą dwóch grup pacjentów. Są to:

- » chorzy z pokrzywką przewlekłą zgłaszający pogorszenie po spożyciu określonych lub bliżej nieokreślonych pokarmów;
- » chorzy z pokrzywką przewlekłą o nieokreślonej patogenezie i wywiadem, którzy nie kojarzą pogorszeń stanu skóry ze spożywaniem pokarmów.

W każdym jednak przypadku chory na pokrzywkę powinien spełnić kryterium wyjściowe, jakim jest poprawa stanu skóry pod wpływem diety pozbawionej znanych i hipotetycznych składników mogących pogarszać stan skóry (patrz dalej).

Proponowany algorytm postępowania ma charakter trójstopniowy:

- » prowokacja otwarta (dieta prowokująca);
- » prowokacja zbiorcza (wszystkie badane substancje) techniką DBPFC;
- » prowokacje poszczególnymi badanymi substancjami (wybrane dodatki spożywcze, kwas acetylosalicylowy, salicylany) techniką DBPCFC.

W sytuacji, w której jedynie wynik prowokacji odpowiednią dietą okazuje się dodatni, pojawiają się wskazania do opracowania indywidualnej diety eliminacyjnej.

Objawy nadwrażliwości wywoływane przez opisane wyżej czynniki mogą być także przyczyną zaostrzeń przewlekłej astmy (dotyczy siarczynów stosowanych przez przemysł spożywczy) bądź pogorszeń stanu skóry u dzieci z AZS. Te ostatnie są jednak słabo udokumentowane.

Opisane wyżej przejawy nadwrażliwości niealergicznego określane są niekiedy mianem reakcji pseudoalergicznego, a czynniki wyzwalające – mianem pseudoalergenów. Nawiązują one do powszechnie znanego przykładu pacjenta z nadwrażliwością natychmiastową na kwas acetylosalicylowy, której przejawem mogą być zaostrzenia pokrzywki przewlekłej (aspirynowej) lub astmy (aspirynowej). Mniej znanym przykładem są pacjenci z pokrzywką przewlekłą i/lub astmą nadwrażliwi na SO_2 mogący i reagować zaostrzeniami pokrzywki lub astmy na siarczyny obecne w pożywieniu. Diagnostyczne prowokacje doustne siarczynami podejmowane są jednak częściej u chorych z pokrzywką przewlekłą niż u chorych na astmę. Identyfikacji czynników wyzwalających objawy chorobliwej nadwrażliwości nienawiązujące do symptomatologii alergii służą próby prowokacji takimi składnikami pożywienia, jak laktoza i gluten. Zazwyczaj nie są one podejmowane przez alergologów, lecz przez lekarzy innych specjalności. Dotyczy to także prób prowokacji doustnej: balsamem peruwiańskim, substancjami zapachowymi czy siarczanem niklu, dwuchromianem potasu i chlorkiem kobaltu. Podejmują je głównie dermatolodzy i służą one potwierdzeniu zależności przyczynowo-skutkowej między obecnością wymienionych czynników w pożywieniu i zaostrzeniami alergicznego wyprysku kontaktowego (tzw. wyprysk krwiopochodny). W sposób skrótowy potraktowano rzadko konieczne próby prowokacji wargowej (wywiad jest zazwyczaj jednoznaczny), jak też wykonywane w niektórych ośrodkach prowokacje prowadzone pod kontrolą endoskopową. Próby prowokacji doustnej podejrzanym pokarmem (SBPCFC, DBPCFC) kojarzone są niekiedy z równoczesnym poddawaniem pacjenta działaniu bodźców nieswoistych (np. wysiłek fizyczny).

Wartość diagnostyczna wywiadu jest zazwyczaj wysoka w przypadkach alergicznych reakcji IgE-zależnych i niska w przypadkach alergicznych reakcji opóźnionych. Przykładem są pogorszenia stanu skóry wywoływane przez pokarmy u dzieci z AZS.

3.5.2.2. Inne wskazania

Znaczenie praktyczne mają prowokacje doustne, których celem jest udokumentowanie pojawienia się naturalnej tolerancji składników pożywienia wywołujących uprzednio reakcje nadwrażliwości.

3.5.3. Przeciwwskazania, ograniczenia

Wywiad jednoznacznie określający czynnik wyzwalający jest przeciwwskazaniem do próby prowokacji. Przykładem jest pacjent, u którego każdorazowe spożycie orzeszków ziemnych wywołuje typowe objawy nadwrażliwości natychmiastowej, takie jak: obrzęk warg i uogólniona pokrzywka z zastrzeżeniem, że:

- » objawy takie nie pojawiają się w innych okolicznościach,
- » nie są przejawami towarzyszącego schorzenia,
- » nie są uwarunkowane oddziaływaniem innych czynników (substancji).

Poza tym rola przyczynowa orzeszków ziemnych lub innego pokarmu jest oczywista wtedy, kiedy objawy pojawiają się po upływie kilku minut po spożyciu i nie występują w innych okolicznościach. Podejmując decyzję o prowokacji podejrzanym pokarmem, należy liczyć się z ograniczeniami wynikającymi z:

- » możliwości wywołania anafilaksji lub innej reakcji o ciężkim przebiegu (np. obturacji oskrzeli),
- » możliwości uzyskania wyników fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich,
- » kosztami związanymi z wykonywaniem prowokacji w warunkach szpitalnych.

3.5.4. Alergiczna nadwrażliwość natychmiastowa – alergja pokarmowa IgE-zależna

Wskazaniem do prowokacji diagnostycznej jest sytuacja gdy:

- » konieczne jest potwierdzenie roli przyczynowej podejrzanego pokarmu (identyfikacja czynnika wyzwalającego objawy),
- » brak możliwości określenia podejrzanego pokarmu, ale wyniki przesiewowych testów skórnych lub oznaczeń swoistych IgE wskazują na pokarm (pokarmy) mogące uczulać.

Dodatni wynik prowokacji pokarmem uczulającym potwierdza nie tylko rozpoznanie swoistej nadwrażliwości (identyfikuje czynnik wyzwalający), lecz także określa mechanizm jego działania (nadwrażliwość alergiczna). Prowokując pokarmem pacjenta z nadwrażliwością natychmiastową, należy zawsze liczyć się z objawami:

- » uciążliwymi (np. uogólniony świąd, pokrzywka, obrzęk),
- » ciężkimi (np. obturacji oskrzeli),
- » potencjalnie zagrażającymi życiu pacjenta (anafilaksja).

Wywiad wskazujący na przebyty epizod anafilaksji nie w każdym przypadku jest bezwzględny przeciwwskazaniem do diagnostycznej próby prowokacji. Wynika to z braku jednolitej i ogólnie przyjętej definicji anafilaksji. Wiadomo bowiem, że większość reakcji anafilaktycznych o łagodnym i umiarkowanym przebiegu nie jest traktowana jako anafilaksja, lecz jako bliżej nieokreślona ostra reakcja alergiczna. Przebyty epizod anafilaksji o lekkim (I°) i umiarkowanym (II°)

przebiegu może być względnym przeciwwskazaniem do diagnostycznej próby prowokacji. Grupą o wątpliwych wskazaniach (ze względu na ryzyko) są chorzy z nadwrażliwością pokarmową i przewlekłą astmą oskrzelową. Na pewno przebyty epizod anafilaksji pokarmowej o ciężkim przebiegu (\geq III°) należy traktować jako przeciwwskazanie bezwzględne do doustnej prowokacji diagnostycznej podejrzanym pokarmem. **Regułą nadrzędną w każdym przypadku jest kierowanie się wynikiem bilansu spodziewanych zagrożeń i korzyści.**

Wywiad wskazujący na przebytą ciężką anafilaksję jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do doustnej prowokacji diagnostycznej podejrzanym pokarmem.

3.5.5. Alergiczna nadwrażliwość natychmiastowa i opóźniona - atopowe zapalenie skóry

Trudno przecenić korzyści wynikające z możliwości identyfikacji pokarmu będącego źródłem alergenów pogarszających stan skóry dziecka z AZS. Przyjmuje się, że problem ten dotyczy ok. 1/3 dzieci z ciężką postacią tego fenotypu choroby atopowej. Niezależnie od tego dzieci z AZS często wykazują cechy uczulenia na liczne pokarmy. Nie znaczy to jednak, że każdy pokarm uczulający faktycznie pogarsza stan skóry, wywołując reakcję natychmiastową (pokrzywka, obrzęk) lub opóźnioną (wyprysk). Niska czułość wywiadu ogranicza możliwość identyfikacji pokarmów faktycznie pogarszających stan skóry. Jednak w praktyce wszystkie pokarmy uczulające są eliminowane na podstawie dodatnich wyników przesiewowych testów punktowych lub oznaczeń sIgE. Warto odnotować fakt wprowadzenia do diagnostyki testów płatkowych z pokarmami. Oznacza to możliwość różnicowania uczuleń IgE-zależnych i uczuleń typu opóźnionego (tzw. *atopy patch test*). Testy te nie są jednak jeszcze standardową metodą diagnostyczną (patrz rozdział I.). Ich skojarzenie z techniką DBPCFC zapowiada możliwość różnicowania bezobjawowych uczuleń IgE-zależnych i IgE-niezależnych z alergią IgE-zależną i IgE-niezależną na pokarmy u dzieci z AZS. Dotychczasowe doświadczenia w tym zakresie ograniczają się jednak do oceny takich pokarmów, jak: mleko krowie, jajo kurze, soja i mąka pszenna. Technikę DBPCFC można jednak z powodzeniem stosować w identyfikacji wielu pokarmów pogarszających stan skóry dzieci z AZS. Ograniczeniem stosowania tej procedury są jednak jej wysokie koszty wynikające z dużego nakładu pracy i potrzeby wielodniowej hospitalizacji.

Identyfikacja pokarmów będących źródłem alergenów reakcji IgE-zależnych lub przyczyną reakcji opóźnionych może wymagać wykonania prób prowokacji doustnych (DBPCFC) i testów płatkowych (APT), jednak wartość takiego postępowania udokumentowano tylko dla kilku pokarmów.

3.5.6. Nadwrażliwość niealergiczna – pokrzywka przewlekła, astma niealergiczna

Niezależnie od przyjętych rozwiązań (patrz prowokacja trójstopniowa chorych z pokrzywką – punkt 2.) przydatność prowokacji składnikami pożywienia wywołującymi reakcje nadwrażliwości niealergicznej jest ograniczona. W praktyce wyniki prowokacji są ujemne u znaczącej liczby chorych z pokrzywką przewlekłą, u których stosując odpowiednią dietę, uzyskano stan bezobjawowy. Wydaje się to wynikać z uwarunkowań przedstawionych w tabeli X. Dodatkowym czynnikiem ograniczającym są koszty wielodniowej hospitalizacji. Rozpoznanie wpływu określonej diety lub jej składnika na stan skóry (w przypadku siarczynów także na przebieg astmy) nie przesądza jeszcze o poprawie jakości życia pacjenta. Warunkiem takiej poprawy jest opracowanie i przestrzeganie indywidualnej diety eliminacyjnej. W praktyce oznacza to potrzebę długotrwałej współpracy pacjenta nie tylko z lekarzem, lecz także ze specjalistą do spraw żywienia. Rozwiązania takie nie są obecnie promowane i osiągalne w naszym kraju.

Tabela X. Znane i hipotetyczne czynniki mogące być przyczyną niepowodzeń identyfikacji składników pożywienia, które mogą pogarszać stan skóry chorych z przewlekłą pokrzywką

Ograniczenia DBPCFC	Znane i hipotetyczne uwarunkowania
reakcja po kilku godzinach	nie zawsze możliwe różnicowanie nadwrażliwości alergicznej IgE-zależnej, IgE-niezależnej i niealergicznej (zwłaszcza na substancje aromatyczne roślin, substancje dodatkowe i leki)
zależność reakcji od dawki	możliwe reakcje nieswoiste, w tym toksyczne
efekt sumowania bodźców	interakcje między badanymi substancjami, indukowane przez nie zaburzenia enzymatyczne, zaburzenia przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego

3.5.7. Warunki wykonywania

Procedury służące identyfikacji składników pożywienia wywołujących objawy chorobliwej nadwrażliwości alergicznej i niealergicznej (wywiad, próby prowokacji, testy skórne, sIgE) są przedmiotem zainteresowania lekarzy wielu specjalności (pediatria, interna, dermatologa, pneumonologia, laryngologia). Spotykany często wielonarządowy charakter objawów sprawia, że rozpoznawaniem i różnicowaniem nadwrażliwości alergicznej i niealergicznej powinien zajmować się przede wszystkim alergolog. Tam gdzie ciężka reakcja systemowa (np. obturacji oskrzeli) lub anafilaktyczna (> II stopień) jest mało prawdopodobna, dopuszczalne jest przeprowadzenie otwartej próby prowokacji doustnej (także testu wargowego) w warunkach gabinetu zabiegowego. Dotyczy to także stosowania diet diagnostycznych w warunkach ambulatoryjnych (wariant otwartej próby prowokacji). Wywiad wskazujący na przeżyty epizod bliżej nieokreślonej ostrej

reakcji alergicznej należy traktować jako nierozpoznaną reakcję anafilaktyczną (przeciwwskazania względne i bezwzględne – patrz wyżej). Podejmując decyzję o prowokacji doustnej, należy ją przeprowadzić w warunkach szpitalnych i obserwować pacjenta przez co najmniej 24 godziny. Prowadzenie prób prowokacji kontrolowanych podawaniem placebo wymaga szczególnych umiejętności (maskowanie badanych pokarmów i placebo, monitorowanie przebiegu próby, obiektywizacja wyników). Ogranicza to wykonywanie prób prowokacji techniką SBPCFC i DBPCFC do ośrodków szpitalnych spełniających powyższe kryterium. Dotyczy to zwłaszcza diagnostycznych prowokacji pokarmami dzieci z AZS (DBPCFC), które są technicznie bardziej złożone (odpowiednia modyfikacja leczenia, dieta eliminacyjna, ocena stanu skóry, przygotowanie i zaślepienie badanych pokarmów, obiektywizacja spodziewanych reakcji wczesnych i późnych). Technika ta, podobnie jak różnicowanie uczuleń IgE-zależnych i opóźnionych na pokarmy (testy płatkowe z pokarmami), nie jest jeszcze ustalonym standardem. Dlatego celowe wydaje się powierzenie jej ośrodkom akademickim, których zadaniem statutowym jest wdrażanie i doskonalenie nowych procedur. Dotyczy to także prowokacji doustnych (DBPCFC) łączonych z równoczesną ekspozycją na inne bodźce (np. wysiłek fizyczny), prowokacji śluzówek przewodu pokarmowego prowadzonymi pod kontrolą endoskopową i innych rozwiązań (patrz punkt 2). Diagnostyczne prowokacje składnikami pożywienia, które nie będąc źródłem potencjalnych alergenów, mogą pogarszać stan skóry chorych z przewlekłą pokrzywką lub astmą, także nie są powszechnym standardem postępowania. Również w tym przypadku miejscem ich wdrażania powinny być ośrodki, które są w stanie zapewnić pacjentowi wymierne korzyści wynikające ze stosowania odpowiedniej diety (patrz punkt 2.).

3.5.8. Szczególna ostrożność, zagrożenia

Każda diagnostyczna próba prowokacji niesie ze sobą ryzyko wywołania objawów uciążliwych lub groźnych dla pacjenta. Dlatego w każdym przypadku należy kierować się wynikiem bilansu spodziewanych zagrożeń i korzyści. Należy przy tym uwzględnić nie tylko przebyte epizody anafilaksji, lecz także schorzenia towarzyszące (np. astmę oskrzelową, schorzenia układu sercowo-naczyniowego). Biorąc pod uwagę ryzyko wywołania anafilaksji i konieczność podawania adrenaliny, należy odstawić leki z grupy β -blokerów i inhibitorów ACE. Warto pamiętać o zależnościach postrzeganych współcześnie jako czynniki ryzyka śmiertelnej anafilaksji pokarmowej (tabela XI). Z reakcją natychmiastową o ciężkim przebiegu (także anafilaksją) należy liczyć się także, prowokując pokarmem dziecko z AZS. Dotyczy to także chorych z pokrzywką przewlekłą lub obrzękiem prowokowanych składnikami pożywienia niebędącymi źródłem potencjalnych alergenów (substancje dodatkowe, także zapachowe), chorych z astmą przewlekłą (siarczyny), jak też chorych z alergicznym wypryskiem kontaktowym prowokowanych doustnie (np. balsam peruwiański).

Tabela XI. Proponowane czynniki ryzyka anafilaksji pokarmowych o fatalnym przebiegu

Czynniki ryzyka śmiertelnej anafilaksji pokarmowej
epizody ciężkiej anafilaksji w wywiadzie
astma oskrzelowa
alergia IgE-zależna na orzeszki ziemne lub orzechy drzew
wiek 13-30 lat
zbyt późne podanie adrenaliny (także w przypadkach anafilaksji wywołanej przez inne czynniki)

3.5.9. Dostępne metody lub sposoby, metoda zalecana

3.5.9.1. Otwarta próba prowokacji podejrzanym pokarmem

Możliwy wpływ psychiki pacjenta i lekarza na przebieg prowokacji podejrzanym pokarmem sprawia, że wartość diagnostyczna próby otwartej jest ograniczona. Dotyczy to także diagnostycznej diety zwiadowczej służącej wstępnej identyfikacji podejrzanym pokarmom, która jest wariantem prowokacji otwartej. Dlatego dodatni wynik próby otwartej posiada znikomą wartość predykcji dodatniej (potwierdzającą swoistą nadwrażliwość), przez co jest wskazaniem do próby pojedynczo lub podwójnie ślepej kontrolowanej podawaniem placebo (SBPCFC lub DBPCFC). Natomiast wynik ujemny próby otwartej ma wysoką wartość predykcji ujemnej (wykluczającą swoistą nadwrażliwość).

3.5.9.2. Próby pojedynczo lub podwójnie ślepe, kontrolowane placebo (SBPCFC i DBPCFC)

Próby prowadzone techniką SBPCFC (osoba badana nie zna badanego pokarmu) są powszechnie stosowane i służą wstępnej identyfikacji pokarmów lub bliżej określonych składników pożywienia wywołujących objawy nadwrażliwości. Rozwiązaniem zalecanym, lecz technicznie trudniejszym, jest technika DBPCFC (osoba badania i osoba prowadząca badanie nie znają podawanego pokarmu). Należy ją stosować zwłaszcza wtedy, kiedy wynik próby przesądza o wprowadzeniu diety eliminacyjnej. Dotyczy to szczególnie dzieci z AZS i alergią pokarmową, jak również chorych z pokrzywką przewlekłą (niekiedy astmą) reagujących pogorszeniami na składniki pożywienia niebędące źródłem potencjalnych alergenów (np. siarczyny i inne syntetyczne dodatki spożywcze).

3.5.9.3. Próba prowokacji wargowej

Zazwyczaj służy identyfikacji pokarmu wywołającego objawy tzw. zespołu alergii jamy ustnej. Wykonywana jest rzadko, ponieważ w większości przypadków wywiad umożliwi identyfikację pokarmu wywołującego alergiczną reakcję krzyżową u osoby z alergią IgE-zależną na pyłek drzew lub chwastów.

Wśród proponowanych technik warto odnotować wprowadzanie dawki pokarmu do jamy ustnej, jego przeżucie i przetrzymanie przez 1 minutę, czy też umieszczanie wyciągu badanego pokarmu pod językiem.

Trudnym do rozwiązania problemem technicznym jest odpowiednie zaślepienie badanego pokarmu (SBPCFC, DBPCFC).

Umieszczenie podejrzanego pokarmu w jamie ustnej, zwłaszcza pod językiem, obciążone jest ryzykiem trudnych do opanowania lub groźnych objawów (np. obrzęk gardła, obturacja oskrzeli, anafilaksja). Innym rozwiązaniem jest próba prowokacji wargowej (*labial food challenge* – LFC) zalecana jako test poprzedzający prowokację doustną u dzieci zagrożonych anafilaksją.

Czułość wyników LFC jest jednak ograniczona. Oznacza to, że wynik ujemny nie wyklucza rozpoznania nadwrażliwości i jest wskazaniem do prowokacji doustnej (DBPCFC).

3.5.9.4. Próba prowokacji doustnej skojarzona z działaniem innego bodźca

Przyczyną niepowodzeń diagnostycznych bywa mechanizm sumowania bodźców. Przykładem jest anafilaksja wywołana przez wysiłek fizyczny podjęty bezpośrednio po spożyciu uczulającego pokarmu (np. seler, skorupiaki, mąka pszenna), który w innych okolicznościach jest tolerowany. Czynnikiem składającymi się na taką kombinację bodźców bywają także leki, zwłaszcza aspiryna i inne NLPZ oraz alkohol. Wymaga to uzupełnienia klasycznej próby prowokacji doustnej (DBPCFC) o próbę wysiłkową lub ekspozycję na inny bodziec nieswoisty.

3.5.9.5. Próba prowokacji przewodu pokarmowego pod kontrolą endoskopu

Inną formą prowokacji jest test prowokacji endoskopowej potencjalnym alergenem (TPEPA).

Próba polega na wprowadzeniu do żołądka badanej osoby, pod kontrolą fiberoskopu, odpowiedniej dawki badanego pokarmu uczulającego w mechanizmie IgE-zależnym (pokarm w postaci płynnej lub zawiesiny umieszczany jest na powierzchni błony śluzowej). W przypadku osoby reagującej na pokarm uczulający można po upływie kilku minut odnotować zaczerwienienie lub zblednięcie błony śluzowej, jej miejscowy obrzęk i niekiedy pojawienie się krwawych wybroczyn. Zmianom tym towarzyszą niekiedy objawy ze strony innych narządów, takie jak: obrzęk spojówek, napadowy nieżyt nosa czy objawy obturacji oskrzeli. Badanie można uzupełnić o ocenę komórek (limfocytów, eozynofiliów, komórek wiążących IgE) w materiale biopsyjnym, jak również oznaczenia stężeń histaminy, tryptazy i ECP w surowicy krwi oraz metylhistaminy w moczu. Podobne próby prowokacji podejmowane są też w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Endoskopowe próby prowokacji przewodu pokarmowego potencjalnymi alergenami nie znalazły dotychczas zastosowania w rutynowej diagnostyce.

3.5.9.6. Próba prowokacji doustnej laktozą

Próby prowokacji doustnej są też metodami służącymi do oceny procesów trawienia i wchłaniania. Znalazły zastosowanie w diagnostyce zaburzeń wchłania oraz nietolerancji laktozy i pozostałych dwucukrów.

- » **Test doustnego obciążenia laktozą** – interpretacja opiera się na ocenie wzrostu poziomu glikemii po doustnym obciążeniu laktozą (2 g/kg m.c., maks. 50 g) – wzrost < 20 mg% świadczy o hipolaktazji.
- » **Testy tolerancji laktozy wykorzystujące badanie moczu** – polegają na podaniu pacjentowi 50 g laktozy z etanolem oraz pobraniu próbki moczu 40 minut po obciążeniu dwucukrem z etanolem. Alkohol etylowy, blokując wątrobową przemianę galaktozy w glukozę, powoduje wydalanie tego monocukru przez nerki. Do tych testów zalicza się test moczowy tolerancji laktozy oraz testy paskowe tolerancji laktozy. Testy tolerancji laktozy oparte na badaniu moczu i surowicy są jednak mniej swoiste i czułe niż wodorowy test oddechowy.
- » **Wodorowy test oddechowy (WTO)** – polega na pomiarze stężenia jonów wodorowych w powietrzu wydychanym z płuc w ciągu 2 godzin po doustnym obciążeniu laktozą. Test ten wykonywany może być za pomocą aparatu stacjonarnego (chromatograf gazowy) lub przenośnego, bezprzewodowego analizatora wykorzystującego elektrodę elektrochemiczną.

Obecnie WTO jest uważany za najbardziej czułą i swoistą, a jednocześnie najmniej inwazyjną i szybką metodę wykrywania zaburzeń wchłaniania laktozy. Test polega na pomiarze stężenia wodoru w powietrzu wydychanym z płuc, powstałego w świetle jelit w procesie bakteryjnej fermentacji niewchłoniętej laktozy, na czczo oraz po podaniu standardowej dawki laktozy (2 g/kg m.c. – maksymalnie 50 g) w odstępach 30-minutowych przez 2 godziny. Zwiększenie stężenia wodoru w powietrzu wydychanym w drugiej godzinie testu o ponad 20 ppm (cząstek wodoru na milion cząstek powietrza) względem wartości wyjściowej traktuje się jako wynik przemawiający za hipolaktazją. Test WTO określa całkowitą pulę laktazy jelitowej. Stanowi to o jego przewadze nad inwazyjną oceną jelitowej aktywności enzymu w materiale biopsyjnym, która zależy od miejsca jego pozyskania. Wśród czynników powodujących fałszywie ujemne wyniki WTO wymieniane są:

- » stosowanie antybiotyków,
- » obecność bakterii jelitowych niemających właściwości fermentacyjnych (u 2–9% osób),
- » ostra biegunka,
- » opóźnione opróżnianie żołądka,
- » brak współpracy z pacjentem.

Czynnikami mogącymi być przyczyną uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich mogą być:

- » nadmierny rozwój bakterii w jelicie cienkim,
- » palenie tytoniu (dym zawiera wodór).

3.5.9.7. Próba prowokacji doustnej glutenem

Wykonywana jest rzadko w przypadkach wątpliwych rozpoznania celiakii, zwykle po 2-letnim okresie stosowania diety bezglutenowej. Rozpoznanie celiakii zostaje potwierdzone, jeżeli po próbie następuje nawrót objawów. Gluten podawany jest w pełnej, dobowej, dawce obciążeniowej (0,5 g/kg m.c.). Udokumentowanie ewentualnego zaniku kosmków wymaga podawania glutenu przez 3–6 miesięcy. W tym okresie oznacza się miana przeciwciał EMA i ARA. Pojawienie się ich jest wskazaniem do odstawienia glutenu i wykonania biopsji jelita cienkiego. Zaleca się, aby nie prowokować glutenem dzieci przed 6. rokiem życia i młodości w okresie pokwitania.

3.5.10. Realizacja

3.5.10.1. Wstępne określenie podejrzanego pokarmu

Źródłem informacji umożliwiających wstępną identyfikację pokarmu wywołującego objawy nadwrażliwości jest badanie podmiotowe (wywiad). Jeżeli nie jest to możliwe, należy dążyć do wytypowania pokarmu lub pokarmów podejrzewanych o wywoływanie objawów. Służą temu: dziennik spożywanych pokarmów i objawów oraz diety diagnostyczne. Stosowane w tym celu diety eliminacyjne polegają na wycofywaniu określonych grup pokarmów do chwili ustąpienia objawów. Rozwiązaniem przewidzianym dla pacjentów w okresie bezobjawowym są diety zwiadowcze, które polegają na wprowadzaniu grup podejrzanych pokarmów (np. mleko i produkty mleczne) do chwili pojawienia się objawów. Diety zwiadowczej, będącej wariantem otwartej próby prowokacji, nie należy stosować ambulatoryjnie u osób zagrożonych anafilaksją lub inną reakcją o ciężkim przebiegu (np. napadem astmy). Możliwość wskazania podejrzanego pokarmu lub pokarmów uzasadnia decyzję o podjęciu próby prowokacji.

3.5.10.2. Trudności z określeniem podejrzanego pokarmu – diety uwalniające od objawów

Wskazanie pokarmu będącego źródłem potencjalnych alergenów (dzieci chore na AZS) lub składnika pożywienia wywołującego objawy nadwrażliwości niealergicznego (chorzy na pokrzywkę przewlekłą lub astmę) często nie jest możliwe na podstawie wywiadu, dziennika i diet diagnostycznych. Stosuje się wówczas diety podstawową ubogą nie tylko w potencjalne alergeny, lecz także składniki mogące wyzwać objawy nadwrażliwości niealergicznego. Dietę taką należy opracowywać indywidualnie dla każdego pacjenta, uwzględniając następujące kryteria:

- » pokarmy o podstawowych wartościach odżywczych,
- » pokarmy uczulające danego pacjenta,
- » nawyki dietetyczne pacjenta,
- » pokarmy naturalne mogące wyzwać reakcje z nadwrażliwości niealergiczej,
- » obecność dodatków spożywczych mogących wyzwać reakcje z nadwrażliwości,
- » obecność naturalnych i syntetycznych substancji zapachowych,
- » leki przyjmowane doustnie.

Opracowując taką dietę, zwłaszcza w przypadku dzieci, warto wykluczyć możliwość nieświadomego wprowadzenia pokarmu uczulającego. Służą temu przesiewowe próby skórne i/lub oznaczenia swoistych IgE. U niemowląt i małych dzieci z podejrzeniem o alergię na białka mleka pojawiają się wskazania do włączenia mieszanek na bazie zawierającej produkty ekstensywnej hydrolyzy kazeiny lub diety elementarnej (patrz dalej). W przypadku osób dorosłych dopuszczalne jest stosowanie bardziej rygorystycznej diety, tzw. uwalniającej od objawów, przez 7–14 dni przed planowaną próbą prowokacji. Stosowanie takiej diety w warunkach szpitalnych zapewnia lepszą kontrolę jej przestrzegania (tabela XII). Utrzymywanie się objawów na stałym poziomie przemawia przeciwko rozpoznaniu nadwrażliwości na badany składnik pożywienia. Przedstawione diety pozbawione są istotnych właściwości uczulających. Uzyskanie stanu bezobjawowego lub ich znaczące ograniczenie i ustabilizowanie na stałym poziomie (dzieci z AZS, osoby dorosłe z przewlekłą pokrzywką) uzasadnia podjęcie prób prowokacji. Niemożność wskazania podejrzanego pokarmu w sposób naturalny wyklucza celowość próby prowokacji. Nie wyklucza jednak celowości podjęcia prowokacji, której celem jest sprawdzenie tolerancji pokarmów uczulających (patrz punkt 1.), jak też składników pożywienia, które nie uczulają, a mimo to mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 2.).

Tabela XII. Diety stosowane w celu uwolnienia pacjenta od objawów przed próbą prowokacji

Dieta uboga w potencjalne alergeny i inne składniki mogące wyzwać objawy nadwrażliwości	Dieta uwalniająca od objawów nadwrażliwości alergicznej i niealergicznej
<ul style="list-style-type: none"> » ryż » ziemniaki » sól » cukier » woda mineralna » mięso indyka/mięso jagnięcia » olej bez substancji konserwujących » margaryna bezmleczna » herbata czarna, niearomatyzowana » brokuły, kalafior, ogórek 	<ul style="list-style-type: none"> » ryż » ziemniaki » sól » cukier » woda mineralna

3.5.10.3. Przygotowanie pacjenta do próby prowokacji

Spodziewając się reakcji natychmiastowej, podejrzany pokarm należy wyeliminować w okresie co najmniej 3 dni poprzedzających zaplanowaną próbę prowokacji. Licząc na reakcją opóźnioną, okres ten należy wydłużyć do 4 tygodni. Równocześnie należy odstawić leki mogące utrudniać ocenę spodziewanej reakcji (przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy). Nie zawsze jest to możliwe, zwłaszcza w przypadku dzieci z AZS. Należy wówczas dążyć do ustabilizowania objawów na możliwie niskim poziomie. Ocenie stanu skóry służy popularny system punktowy (SCORAD). W praktyce efekt ograniczenia i ustabilizowania zmian wypryskowych można często uzyskać, stosując dietę eliminacyjną i leki działające miejscowo. Dopuszczalne jest użycie preparatu steroidowego o słabym działaniu na skórę (np. preparat 1% hydrokortyzonu), którego nie należy jednak stosować częściej niż raz dziennie. Nie wpływa to w sposób znaczący na wynik próby prowokacji. W okresie prowadzenia DBPCFC dziecko pozostaje na ubogiej w alergeny diecie podstawowej lub diecie uwalniającej od objawów. W przypadku osób dorosłych z pokrzywką przewlekłą lub obrzękiem naczynioruchowym rozpoznanie wstępne pokarmowej nadwrażliwości niealergiczynej należy poprzedzić wykluczeniem innych uwarunkowań patogenetycznych (tabela XIII).

Tabela XIII. Badania diagnostyczne wykonywane w przypadku pokrzywki przewlekłej lub obrzęku naczynioruchowego

<p>Badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem, OB, CRP, próby wątrobowe (ASPAT, ALAT), ocena wydolności nerek (kreatynina, mocznik), badanie ogólne moczu, antygen HBS, przeciwciała anti-HCV, hormony tarczycy (TSH, FT3, FT4), składowe dopełniacza (C3, C4, inhibitor C1-esterazy – w przypadkach obrzęku naczynioruchowego), przeciwciała przeciwjadrowe, przeciwtarczycowe lub inne w razie potrzeby</p>
<p>Próby fizykalne: test wysiłkowy, uciskowy, reakcja na zimno oraz inne w razie potrzeby</p>
<p>Próby skórne: w kierunku atopii (PTS, alergenowo swoiste IgE), test z surowicą osoby badanej</p>
<p>Poszukiwanie ognisk infekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> » uzębienia, gardła, nosa i zatok » przewodu pokarmowego (<i>Helicobacter pylori</i>, pasożyty) » narządów układu moczowo-płciowego » narządów klatki piersiowej » inne, w razie potrzeby

Przygotowując pacjenta do próby prowokacji doustnej, należy wprowadzić i utrzymać standardową dietę ubogą w potencjalne alergeny i składniki mogące wyzwać objawy nadwrażliwości niealergiczynej lub tam, gdzie to niezbędne, rygorystyczną dietę uwalniającą od objawów (patrz tabela XII). Utrzymanie każdej diety eliminacyjnej w warunkach ambulatoryjnych jest trudne. Dlatego pacjent powinien prowadzić dziennik spożywanych pokarmów oraz dokonywać samooceeny objawów. Po wprowadzeniu diety należy ograniczać leki stosowane objawowo

i odstawić je nie później niż 1 tydzień (antyhistaminiki) i 3 tygodnie (glikokortykosteroidy) przed zaplanowaną prowokacją. Lekarz prowadzący lub współpracujący z nim specjalista ds. żywienia powinien weryfikować dziennik i oceniać objawy co najmniej raz tygodniu, posługując się tym samym systemem oceny punktowej. Po uzyskaniu stanu bezobjawowego lub znacznej redukcji i stabilizacji objawów, pacjenta należy hospitalizować i poddać zaplanowanej próbie prowokacji. W tym okresie pacjent pozostaje na dotychczasowej diecie eliminacyjnej.

Podejrzany pokarm należy wyeliminować w okresie co najmniej 3 dni (*spodziewana reakcja natychmiastowa*) lub 4 tygodni (*spodziewana reakcja opóźniona*) przed próbą prowokacji.

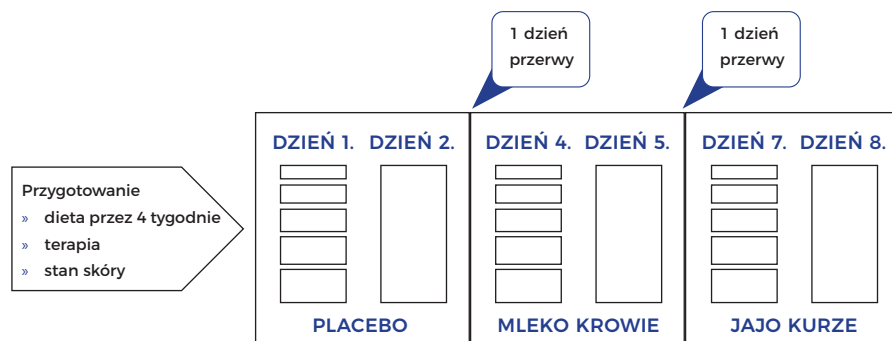
3.5.10.4. Przygotowanie badanych pokarmów i innych składników pożywienia

Istnieją dwie możliwości podawania badanych pokarmów. Rozwiązaniem zalecanym u dzieci jest podawanie pokarmów w postaci naturalnej. Wymaga to jednak maskowania ich właściwości organoleptycznych. Nie jest to problemem w przypadku mleka krowiego i jaja kurze lub większości pokarmów stałych, które łatwo można umieścić w roztworze, zawieszynie lub papce maskującej ich właściwości. Wygodnym środkiem maskującym są wspomniane wyżej mieszanki zawierające produkty ekstensywnej hydrolizy kazeiny (eH), takie jak: Nutramigen® i Pregestemil®, lub elementarne diety (eD) zawierające białko w postaci wolnych aminokwasów, takie jak: Pregomin AS® i Neocate®. Nieprzyjemny smak zapach i smak ogranicza ich stosowanie u dzieci starszych i osób dorosłych. Właściwości organoleptyczne mieszanki prowokującej można jednak poprawić, stosując dodatki smakowe (np. zagęszczony sok gruszkowy lub jeden z syntetycznych składników smakowych), barwniki naturalne (sok marchwi, sok czarnej porzeczki). Podanie schłodzonej mieszanki prowokującej dodatkowo ogranicza doznania smakowe związane z jej spożyciem. Rozwiązaniem przewidzianym dla dzieci starszych i osób dorosłych jest stosowanie kapsułek żelatynowych zawierających liofilizaty badanych pokarmów i placebo. Należy jednak podkreślić, że stosowanie kapsułek niesie ze sobą szereg ograniczeń. Są nimi: objętość kapsułki ograniczająca ilość badanego pokarmu oraz niemożność oceny reakcji ze strony jamy ustnej i dróg oddechowych wyzwalanych przez kontakt lub lotne cząstki badanego czynnika pokarmowego.

Obowiązuje zasada, że objętość, barwa, smak i konsystencja placebo muszą być nie do odróżnienia od *verum* nie tylko przez pacjenta, lecz także przez osobę prowadzącą badanie.

3.5.10.5. Prowokacje pokarmami będącymi źródłem potencjalnych alergenów

Diagnostyczne prowokacje mlekiem krowim, mlekiem sojowym, jajem kurzym i mąką zbóż wykonywane są najczęściej u niemowląt i małych dzieci z podejrzeniem alergii pokarmowej IgE-zależnej lub IgE-niezależnej (dotyczy to także dzieci z AZS), jak również młodzieży i osób dorosłych (zazwyczaj z podejrzeniem alergii IgE-zależnej). Zaleca się by próby nie podejmować wcześniej niż w 2. miesiącu życia (tzw. pierwsza próba prowokacji). Opisane wyżej mieszanki eH i eD zapewniają optymalny efekt maskujący. Zarówno w przypadku niemowląt i małych dzieci, jak i dzieci z AZS i podejrzeniem alergii pokarmowej należy liczyć się z reakcją opóźnioną, na którą składają się objawy żołądkowo-jelitowe lub zaostrzenie wyprysku. Dawkę początkową należy określać indywidualnie, kierując się wywiadem. Dawkę łączną pokarmu, która powinna odpowiadać jego dziennemu spożyciu, należy miareczkować (dzień 1.). Można ją zwiększać co 30 minut do chwili wywołania spodziewanej reakcji. Należy przy tym określić wielkość dawki wyzwalającej (ostatnia podana) i skumulowanej (łącznie podana). Spodziewając się wyłącznie reakcji natychmiastowej i uzyskując wynik ujemny, można podjąć prowokację kolejnym podejrzanym pokarmem już po 24 godzinach. Licząc się z reakcją opóźnioną, próbę należy prowadzić w sposób umożliwiający ocenę reakcji natychmiastowej i opóźnionej. Odpowiada to ponownemu podaniu pełnej dawki pokarmu lub dawki skumulowanej, która wywołała reakcję natychmiastową (dzień 2.) oraz obserwacji pacjenta (dzień 3). Wynik ujemny sprawia, że prowokację kolejnym podejrzanym pokarmem można podjąć po upływie 72 godzin (rycina 4.). Objętości, w których należy umieszczać odpowiednie dawki badanych pokarmów i placebo, prowokując niemowlęta i małe dzieci, przedstawiono w tabeli XIV. W przypadku mleka krowiego, soi oraz jaja kurzego zalecenia te dotyczą także dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Uwzględniono też propozycje sposobu przygotowywania pokarmów zbożowych oraz pokarmów wywołujących alergiczne reakcje krzyżowe u osób z alergią IgE-zależną na pyłek brzozy lub bylicy (tabele XIV, XV i XVI).



Rycina 4. Prowadzenie prowokacji (DBPCFC) w sposób umożliwiający ocenę reakcji natychmiastowej i opóźnionej na badany pokarm

Tabela XIV. Sposób przygotowania placebo i pokarmów przewidzianych do prowokacji niemowląt i małych dzieci. Na podstawie zaleceń DGAKI (patrz Ehlers i wsp.).

Składniki	Sposób przyrządzenia
<p>Placebo w odpowiedniej objętości 9 ml eH, względnie eD 270 ml wody gotowanej i ochłodzonej 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie 1 MS barwnika</p>	<p>umieścić w naczyniu do picia, np. butelce dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować</p>
<p>Prowokacja mlekiem: <i>verum</i> – pełna dawka 5 ml, eH względnie eD 135 ml wody gotowanej i ochłodzonej ewentualnie + 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie 1 MS barwnika 150 ml mleka</p>	<p>umieścić w naczyniu do picia, np. butelce dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować</p>
<p>Prowokacja soją: <i>verum</i> – pełna dawka 5 ml, względnie eD 135 ml wody gotowanej i ochłodzonej 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie + 1 MS barwnika 150 ml mleka sojowego – bez cukru, soli i dodatków smakowych</p>	<p>umieścić w naczyniu do picia, np. butelce dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować</p>
<p>Prowokacja jajkiem: <i>verum</i> – pełna dawka 7 ml eH, względnie eD 225 ml wody gotowanej i ochłodzonej ewentualnie + 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie 1 MS barwnika 1 surowe jajko (50 g) – uwaga ryzyko salmonellozy, należy używać tylko świeżych jaj! lub 5 ml eH, względnie eD 135 ml wody gotowanej i ochłodzonej 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie + 1 MS barwnika 10 g jajka w proszku (10 mg = 50 g jajka) w 150 ml wody gotowanej i ochłodzonej dodać do roztworu wyjściowego. Nie gotować!</p>	<p>umieścić w naczyniu do picia, np. butelce dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować</p> <p>umieścić w naczyniu do picia, np. butelce dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować</p>
<p>Prowokacja pszenicą: <i>verum</i> pełna dawka 5 ml eH, względnie eD 135 ml wody gotowanej i ochłodzonej 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie + 1 MS barwnika 5 g mąki pszennej rozpuścić w 150 ml zimnej wody dodać do roztworu wyjściowego. Nie gotować!</p>	<p>umieścić w naczyniu do picia, np. butelce dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować dodać i wymieszać/zmiksować</p>

eH – mieszanka zawierająca produkt ekstensywnej hydrolizy kazeiny; eD – dieta elementarna na bazie aminokwasów; ML – miarka do obliczania dawki; MS – szczypta (mieszcząca się na czubku noża)

¹ Stosując barwniki spożywcze, należy liczyć się z możliwością nadwrażliwości niealergicznej.

Tabela XV. Sposób przygotowania placebo i produktu pełnego ziarna wybranego zboża przewidzianych do prowokacji dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Na podstawie zaleceń DGAKI (patrz Ehlers i wsp.)

Składniki	Sposób przyrządzenia
Prowokacja dzieci wybranym zbożem	
<p>Placebo w odpowiedniej objętości 20 g płatków ryżu pełnoziarnistego 20 g Sinlac® 150 ml wody gotowanej i ochłodzonej 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie 1 MS barwnika</p> <p>Verum 20 g płatków z pełnego ziarna badanego zboża (pszenicy, żyta, jęczmienia, owsa, inne...) 20 g Sinlac® 150 ml wody gotowanej i ochłodzonej 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie 1 MS barwnika</p>	<p>płatki ryżowe + Sinlac® zmieszać z wodą dodać substancję zapachową + ewentualnie barwnik uzyskaną breję odstawić jeżeli trzeba, przetrzeć przez sitko</p> <p>płatki + Sinlac® zmieszać z wodą dodać substancję zapachową + ewentualnie barwnik uzyskaną breję odstawić jeżeli trzeba przetrzeć przez sitko</p>
Prowokacja młodzieży i dorosłych wybranym zbożem	
<p>Placebo w odpowiedniej objętości 50 g płatków ryżu pełnoziarnistego 20 g Sinlac® 140 ml wody gotowanej i ochłodzonej 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie 1 MS barwnika</p> <p>Verum 20 g płatków z pełnego ziarna badanego zboża (pszenicy, żyta, jęczmienia, owsa, inne...) 20 g Sinlac® 160–180 ml wody gotowanej i ochłodzonej 0,5 ml dodatku zapachowego ewentualnie 1 MS barwnika</p>	<p>płatki ryżowe + Sinlac® zmieszać z wodą dodać substancję zapachową + ewentualnie barwnik uzyskaną breję odstawić jeżeli trzeba przetrzeć przez sitko</p> <p>płatki + Sinlac® zmieszać z wodą dodać substancję zapachową + ewentualnie barwnik uzyskaną breję odstawić jeżeli trzeba przetrzeć przez sitko</p>

MS – szczypta (mieszcząca się na czubku noża)

Tabela XVI. Sposób przygotowania warzyw i owoców mogących wywoływać reakcje krzyżowe u osób z alergią na pyłek brzozy lub bylicy. Przygotowany produkt podać bezpośrednio po przyrządzeniu ze względu na możliwość degradacji alergenów. Prowokację należy prowadzić, korzystając z okularów przeciwsłonecznych (pacjent). Na podstawie zaleceń DGAKI (patrz Ehlers i wsp.).

Składniki	Sposób przyrządzenia
Warzywa i owoce mogące wywoływać reakcje krzyżowe u osób z alergią na pyłek brzozy	
<p>Placebo w odpowiedniej objętości 210 ml wody gotowanej i schłodzonej 40–60 g Sinlac® 30 g płatków – ryżu pełnoziarnistego 0,5 ml substancji zapachowej i ewentualnie barwnika</p> <p>Verum 120 ml wody gotowanej i schłodzonej 30–40 g Sinlac® 150 badanych warzyw/owoców (50 g jabłka Granny Smith, 50 g marchwi, 50 g korzenia selera, 10 g orzechów laskowych) 1 ml substancji zapachowej + barwnika</p>	<p>Sinlac® zmieszać z wodą wprowadzić zapach i kolor, kierując się właściwościami <i>verum</i> uzyskaną breję odstawić bezpośrednio przed prowokacją wprowadzić płatki ryżowe</p> <p>Sinlac® zmieszać z wodą wprowadzić zapach i kolor, kierując się właściwościami <i>verum</i> uzyskaną breję odstawić bezpośrednio przed prowokacją wprowadzić badane owoce/warzywa po ich uprzednim rozdrobnieniu w razie potrzeby przetrzeć przez sitko</p>
Warzywa i owoce mogące wywoływać reakcje krzyżowe u osób z alergią na pyłek bylicy	
<p>Placebo w odpowiedniej objętości 210 ml wody gotowanej i schłodzonej 40–60 g Sinlac® 30 g płatków ryżu pełnoziarnistego 0,5 ml substancji zapachowej i ewentualnie barwnika</p> <p>Verum 120 ml wody gotowanej i schłodzonej 30–40 g Sinlac® 150 badanych warzyw/owoców (50 g jabłka Granny Smith, 50 g marchwi, 50 g korzenia selera, 10 g orzechów laskowych) 0,5 ml substancji zapachowej + barwnika</p>	<p>Sinlac® zmieszać z wodą wprowadzić zapach i kolor, kierując się właściwościami <i>verum</i> uzyskaną breję odstawić bezpośrednio przed prowokacją wprowadzić płatki ryżowe</p> <p>Sinlac® zmieszać z wodą wprowadzić zapach i kolor, kierując się właściwościami <i>verum</i> bezpośrednio przed prowokacją wprowadzić badane warzywa/owoce po ich uprzednim rozdrobnieniu w razie potrzeby przetrzeć przez sitko</p>

MS – szczypta (mieszcząca się na czubku noża)

3.5.10.6. Prowokacje składnikami pożywienia, które nie są źródłem potencjalnych alergenów

3.5.10.6.1. Chorzy z przewlekłą, aktywną pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym

Wskazania do prób prowokacji wybranymi dodatkami spożywczymi pojawiają się w dwóch sytuacjach i zazwyczaj kojarzone są z prowokacją kwasem acetylosalicylowym. W pierwszej z nich wywiad sugeruje nadwrażliwość na za zazwyczaj bliżej nieokreślone substancje dodatkowe stosowane przez przemysł spożywczy, za czym przemawiać może dodatkowo nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy. Wskazania pojawiają się także u pacjentów, u których nie ustalono przyczyny pokrzywki, a wywiad nie wskazuje na zależność przyczynowo-skutkową między spożywaniem określonych pokarmów (także środków spożywczych i leków) i pogorszeniami stanu skóry (patrz punkt 2.).

Pierwszym etapem postępowania jest wprowadzenie diety wolnej od dodatków spożywczych i pokarmów mogących wyzwać reakcje z nadwrażliwości niealergiczej oraz odstawienie leków (patrz punkt 7.2 i tabela XII). Obiektywizacji objawów w tym okresie służy system oceny punktowej, którym posługujemy się także, oceniając wynik próby prowokacji (tabela XVII).

Tabela XVII. System punktowy oceny nasilenia pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego

S C O R E pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy					Punkty
Liczba bąbli	brak	< 10	> 10 osobno	liczne zlewne	0-3
Średnica bąbli	0 cm	< 1 cm	> 1 cm < 3 cm	> 3 cm	0-3
Świąd	brak	staby	mierny	nasilony	0-3

* dla obrzęku naczynioruchowego, liczba punktów wynosi odpowiednio: nieznaczny (2), umiarkowany (4), nasilony (6)

Utrzymywanie się objawów uzasadnia wprowadzenie rygorystycznego wariantu diety uwalniającej od objawów (tabela XII). Po uzyskaniu stanu bezobjawowego skóry lub jego poprawy i stabilizacji na poziomie umożliwiającym ocenę wyników prowokacji pacjenta należy hospitalizować, utrzymując w tym czasie dotychczasową dietę. Próby prowokacji pojedynczymi substancjami dodatkowymi i kwasem acetylosalicylowym są uzasadnione tylko w tych przypadkach, w których wywiad wyraźnie wskazuje nadwrażliwość na określoną substancję. W pozostałych zalecana jest prowokacja trójstopniowa (patrz punkt 2.), której pierwszym etapem jest otwarta prowokacja dietą obfitującą w dodatki spożywcze i pokarmy mogące wyzwać reakcje z nadwrażliwości niealergiczej. Dieta taka wprowadzana jest na 2 dni, przy czym brak reakcji uzasadnia przedłużenie tego okresu do 4 dni. Propozycję takiej diety, opracowaną dla warunków polskich przedstawiono w tabeli XVIII.

Tabela XVIII. Dieta zawierająca pokarmy obfitujące w substancje farmakoaktywne i substancje dodatkowe, które mogą pogarszać stan skóry chorych z pokrzywką przewlekłą/obrzękiem naczyńnioruchowym

Dzień pierwszy	Dzień drugi
ŚNIADANIE chleb lub bułka, majonez 50 g, sałata, pomidor ser żółty (5 dag), kawa, herbata z cukrem	ŚNIADANIE chleb, bułka, masło, ser rokpól (15 dag), kawa, herbata z cukrem
OBIAD zupa (rosół z torebki), puree ziemniaczane – z proszku (1 porcja), ryba smażona, kurczak smażony/gotowany, kapusta kiszona (250 g), napój Fanta (0,5 l)	OBIAD pomidory z puszki (1 puszka) na gorąco z przyprawami (oregano, tymianek, papryka, pieprz, sól), ziemniaki gotowane, coca-cola (0,5 l)
PODWIECZOREK Kisiel morelowy (1 torebka z różyczkami dekoracyjnymi), oranżada (1 szklanka), cukierki bez polewy czekoladowej (10 dag)	PODWIECZOREK Ryż gotowany z jabłkiem, posypany cukrem wanilinowym (2,5 dag)
KOLACJA Chleb, bułka, 2 parówki, musztarda lub chrzan (20 g), ketchup (20 g), kawa, herbata	KOLACJA Chleb, bułka, masło, wędlina (100 g), kawa naturalna, herbata aromatyzowana

Wynik dodatni odpowiadający pojawieniu się udokumentowanych objawów ze strony skóry, potwierdza też pojawienie się objawów ze strony innych narządów (nosa i spojówek, obrzęk głośni, epizod astmy lub objawy ze strony narządu krążenia). Wywiad wskazujący na pojawianie się takich objawów w przeszłości wymaga indywidualnego ustalania dawek początkowych badanych substancji (np. chorzy z astmą aspirynową).

Kolejnym etapem jest powrót do diety wyjściowej i osiągnięcie bezobjawowego lub umożliwiającego kolejną prowokację stanu skóry. **Prowokacja zbiorcza** polega na równoczesnym podaniu wszystkich badanych substancji na przemian z placebo, odpowiednio w 1. lub 2. dniu próby. Badane substancje oraz placebo należy przedtem umieścić w odpowiednich kapsułkach, po czym można je podać zgodnie z protokołem SBPCFC. Ich lista nie jest określona w sposób arbitralny, co oznacza, że można ją układać, kierując się wywiadem i uzupełniając o wybrane substancje zapachowe (np. balsam peruwiański – 300 mg; wanilina – 12,5 mg; olejek cytrynowy – 100 mg), lub salicylan sodu (u pacjentów reagujących na kwas acetylosalicylowy). Stosowanie kapsułek diagnostycznych zawierających substancje dodatkowe u chorych z przewlekłą pokrzywką w Polsce nie wykroczyło poza etap badań klinicznych (stosowane kapsułki uzyskiwano dzięki uprzejmości dr. farm. Krystiana Sodzawicznego z Przedsiębiorstwa Pszczelarsko-Farmaceutycznego APIOL-FARMA w Myślenicach (tabela XIX).

Tabela XIX. Proponowane dawki wybranych substancji dodatkowych i kwasu acetylosalicylowego przewidziane do prowokacji doustnej chorych z przewlekłą pokrzywką

Dzień	Substancja	godz. 8:00 [mg]	godz. 10:00 [mg]	godz. 12:00 [mg]
1.*	tartrazyna	10	placebo	50
2.**	barwniki nieazowe	10	placebo	20
3.	benzoesan sodu	250	placebo	500
4.	ester PHB	placebo	200	500
5.	pirosiarczyn sodu	100	placebo	300
6.	glutaminian sodu	placebo	500	1000
7.***	kwas acetylosalicylowy	50	placebo	500

* Jeżeli wynik jest dodatni – następnego dnia mieszanina barwników azowych (żółcień pomarańczowa, czerwień koszenilowa, azorubina á 10 mg)

** Jeżeli wynik dodatni – następnego dnia mieszanina barwników nieazowych (erytrozyna, błękit patentowy, indygotyna)

*** Dawki odpowiednio niższe u chorych z astmą (patrz rozdział XX). Jeżeli wynik dodatni – następnego dnia salicylan sodu – 100; 250 i 500 mg

Dodatni wynik prowokacji zbiorczej wymaga kolejnego powrotu do diety wyjściowej i przygotowania pacjenta do **prowokacji każdą z podejrzanych substancji** zgodnie z protokołem DBPCFC. Etapy prowadzenia trójstopniowej próby prowokacji chorego z pokrzywką przewlekłą przedstawiono w tabeli XX.

Tabela XX. Etapy prowadzenia prowokacji chorego z pokrzywką przewlekłą/obrzękiem: (1) dieta prowokująca (prowokacja otwarta); (2) prowokacja zbiorcza (DBPCFC lub SBPCFC); (3) prowokacje pojedynczymi substancjami (DBPCFC lub SBPCFC)

Etap	Próba prowokacji	Warunek
1	OTWARTA dieta prowokująca	stan skóry umożliwiający ocenę reakcji
2	SBPCFC prowokacja zbiorcza	stan skóry umożliwiający ocenę reakcji
3	DBPCFC prowokacje pojedyncze	stan skóry umożliwiający ocenę reakcji

3.5.10.6.2. Chorzy z astmą przewlekłą nadwrażliwi na SO₂

Wskazania do podjęcia próby prowokacji doustnej pojawiają się niekiedy u tych chorych z astmą, u których wywiad sugeruje zależność przyczynowo-skutkową między spożywaniem pokarmów uwalniających SO₂ (lub środków spożywczych konserwowanych siarczynami) i epizodami obturacji oskrzeli. Obowiązują przy tym opisane wyżej zasady przygotowania chorego do próby prowokacji doustnej. Podanie kapsułki wyklucza bezpośredni kontakt siarczynów z błoną śluzową dróg

oddechowych i może być przyczyną wyników fałszywie ujemnych. Zalecane jest podawanie siarczynów w kwaśnej lemoniadzie, co sprzyja uwalnianiu SO_2 (0,1 mg/ml). Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji zagrażających życiu obowiązują ogólnie przyjęte zasady prowokacji wziewnej chorych z astmą.

3.5.11. Interpretacja wyników

Wynik próby każdej próby prowokacji powinna oceniać ta sama osoba – lekarz podejmujący i prowadzący do końca prowokację pojedynczym lub kilkoma składnikami pożywienia. Dotyczy to zwłaszcza prowokacji prowadzonych na podstawie protokołu DBPCFC i wynika z reguły, w myśl której próbę rozkodować można dopiero po jej ukończeniu. Pojawienie się spodziewanych objawów w okresie do 24 godzin od chwili podania pokarmu lub innego składnika pożywienia odpowiada reakcji wczesnej. Objawy pojawiające się po upływie 24 godzin traktowane są jako przejaw reakcji opóźnionej (wyprysk u dziecka z AZS).

W przypadku niemowląt i małych dzieci zdarzają się trudności z interpretacją wyniku (np. możliwość biegunki rotawirusowej). Próbę należy wówczas powtórzyć w 4. miesiącu życia. Warto pamiętać, że w typowych przypadkach alergicznej nadwrażliwości IgE-zależnej niemowlęta i małe dzieci reagują zazwyczaj nudnościami, wymiotami i bólami brzucha po upływie 1–2 godzin od chwili podania im mleka krowiego lub innego pokarmu będącego źródłem alergenów. Niekiedy jednak reagują także biegunką pojawiającą się po 2–6 godzinach lub później. Inne objawy nadwrażliwości natychmiastowej, takie jak: świąd i pieczenie w jamie ustnej, obrzęki śluzówek jamy ustnej i gardła, czy też pokrzywka w okolicy ust, pojawiają się zwykle już po okresie niemowlęcym. Objawy odpowiadające alergicznej reakcji opóźnionej mogą dotyczyć nie tylko skóry (zaostrenie wyprysku u dziecka z AZS), lecz także przewodu pokarmowego. Objawem jest wówczas biegunka pojawiająca się po upływie 48 godzin. Przebieg każdej próby prowokacji powinien być dobrze udokumentowany. Służy temu ankieta, w której umieszcza się zakodowane informacje dotyczące rodzaju i dawek pokarmów oraz objawy reakcji. Obiektywizacja objawów jest możliwa dzięki ocenie:

- » stanu skóry systemem SCORAD u chorych z wypryskiem,
- » stanu skóry za pomocą systemu punktowego u chorych z pokrzywką,
- » tętna i ciśnienia tętniczego u chorych z cechami reakcji ogólnoustrojowej,
- » szczytowego przepływu wydechowego (PEF) i innych parametrów wentylacyjnych u chorych z astmą,
- » przepływów nosa (rynomanometria),
- » stanu śluzówki nosa, jamy ustnej i gardła, u chorych z cechami obturacji górnych dróg oddechowych i/lub zespołem alergii jamy ustnej.

Stwierdzenie reakcji na placebo wymaga powtórnego podjęcia próby z użyciem badanego pokarmu i placebo. Jest to zalecane także w sytuacjach, w których odnotowane objawy mają charakter wyłącznie subiektywny (np. świąd lub poczucie

duszości). Wynik wątpliwy lub ujemny jest wskazaniem do prowokacji otwartej. W przypadku wątpliwości należy uwzględnić mechanizm sumowania bodźców, który sprawia, że pokarm uczulający wyzwała objawy w skojarzeniu z czynnikiem nieswoistym: wysiłkiem fizycznym, towarzyszącą infekcją, równoczesnym spożyciem alkoholu lub przyjmowaniem niektórych leków (jak kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ). Dotyczy to szczególnie często chorych z pokrzywką przewlekłą/ obrzękiem, jak również przewlekłą astmą, prowokowanych diagnostycznie składnikami pożywienia mogącymi wywoływać reakcje nadwrażliwości niealergiczej (patrz tabela X). Warto przy tym pamiętać o możliwości uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich prób prowokacji. Dotyczy to także prób prowadzonych zgodnie z protokołem DBPCFC (tabela XXI).

Tabela XXI. Czynniki najczęściej ograniczające czułość (wyniki fałszywie ujemne i swoistość (wyniki fałszywie dodatnie) podwójnie ślepej kontrolowanej placebo, próby prowokacji (DBPCFC)

DBPCFC - przyczyny wyników fałszywie ujemnych i dodatnich
źle dobrana dawka
nieodpowiedni sposób podania
nieodpowiedni czas oceny objawów
nieskuteczne maskowanie badanego pokarmu
efekt placebo
zmiana struktury alergenów
efekt sumowania bodźców

Monitorowanie próby prowokacji za pomocą badań laboratoryjnych jest możliwe na podstawie takich wskaźników, jak: spadek liczby eozynofiliów, wzrost stężenia eozynofilowego białka kationowego w surowicy, wzrost stężenia histaminy i tryptazy w surowicy lub wzrost stężenia metabolitów histaminy w moczu pacjenta. Z powodu ograniczonej czułości i swoistości wyników testy te nie mają praktycznego znaczenia w odniesieniu do pojedynczego pacjenta.

3.5.12. Wnioski

1. Warunkiem rozpoznania swoistej nadwrażliwości jest identyfikacja składnika pożywienia wyzwalającego jej objawy.
2. Głównym źródłem informacji o zdarzeniach niepożądanych przypisywanych spożyciu określonego pokarmu pozostaje badanie podmiotowe. Pierwszym celem diagnostycznym jest identyfikacja składnika pożywienia mogącego być przyczyną niepożądanego reakcji, niezależnie od jej alergicznej lub innej patogenezy.
3. Rozpoznanie reakcji niepożądanego na podejrzany składnik pożywienia należy poprzedzić oszacowaniem zależności przyczynowo-skutkowej między

- zdarzeniami, którymi są jednorazowe lub wielokrotne spożycie podejrzanego pokarmu i następujące po tym zdarzenie lub zdarzenia niepożądane.
4. Rozpoznanie nadwrażliwości na określony składnik pożywienia nie należy mylić z rozpoznaniem uczulenia. Pozwala to uniknąć pomyłek wynikających z nadinterpretacji wyników testów służących jedynie wykrywaniu uczuleń.
 5. Przesiewowe testy służące wykrywaniu uczuleń mogą być przydatne w typowaniu składników pożywienia podejrzanych o wywoływanie reakcji nadwrażliwości alergicznej.
 6. Pokarm uczulający może być przez pacjenta tolerowany. Dlatego nie jest alergenem w dosłownym tego słowa znaczeniu.
 7. Jeżeli rola przyczynowa składnika pożywienia podejrzanego o wywoływanie reakcji nadwrażliwości jest wątpliwa, należy rozważyć wskazania do diagnostycznej próby prowokacji.
 8. Planując próbę prowokacji, należy kierować się dobrem pacjenta. Ułatwia to bilans spodziewanych korzyści i zagrożeń.
 9. Protokół próby prowokacji należy opracowywać indywidualnie, mając na względzie oczekiwaną reakcję pacjenta.

Ważne piśmiennictwo

1. Beadoun E., Beaudin J.M., Moriset M. i wsp. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-update and current data. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38: 54-51.
2. Bock S.A. i wsp. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food. 2001 - 2006. *JACI* 2007; 119: 1016.
3. Buhner S., Reese I., Kuehl F. i wsp. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004; 59: 1118-1123.
4. Ehlers I., Binder C., Constien A. i wsp. Nahrungsmittelprovokation für Säuglinge und Kleinkinder. Nahrungsmittelprovokation für Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Arbeitskreis Diätetik in der Allergologie. *Allergologie* 2000; 23: 559-561
5. Harada S., Horikawa T., Ashida M. i wsp. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 336-339.
6. Johansson S.G., Biebier T., Dahl R. i wsp. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003, *J Allergy Clin Immunol* 2003; 113: 832-836.
7. Johansson S.G., Hourihane J.O'B., Bousquet J i wsp. Position paper. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 9: 813-829.
8. Kurek M. Nadwrażliwość alergiczna i niealergiczna na pokarmy w patogenezie pokrzywki. Wydanie specjalne. Kurek M. (red.). *Med Dopl* 2007; supl 2: 58-64.

9. Kurek M. Pokarmowe reakcje pseudoalergiczne (PAR). Nietolerancje naturalnych i syntetycznych składników pożywienia naśladujące objawy alergii. *Pediatrica Polska* 1996; 9: 742-752.
10. Kurek M., Gliński W., Zalewski T., Andrzejewska W. Testy prowokacyjne w nadwrażliwości i alergii pokarmowej. W: *Standardy w alergologii*. Kruszewski J. (red.). Komisja ds. Standardów PTA. The UCB Institute of Allergy, Belgium 2003: 43-56.
11. Kurek M., Grubska-Suchanek E. Challenge test with food additives and aspirin in the diagnosis of chronic urticaria. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001; 41: 463-469.
12. Niggemann B., Erdmann S., Fuchs T. i wsp. Standardisierung von oralen Provokationstests bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. Wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Alergologii i Immunologii Klinicznej, Niemieckiego Związku Lekarzy Alergologów i Towarzystwa Alergologii Pediatricznej, Towarzystwa Medycyny Środowiskowej *Allergo J* 2006; 15: 262-270.
13. Rance F., Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 41-44.
14. Reese I., Zuberbier T., Bunselmeyer B. i wsp. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe. Wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Alergologii i Immunologii Klinicznej, Niemieckiego Związku Lekarzy Alergologów i Towarzystwa Alergologii Pediatricznej. <http://awmf.org/>.
15. Sampson H.A., Sicherer S.H., Birnbaum A.H. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *American Gastroenterological Association*. *Gastroenterology* 2001; 4: 1026-1040.
16. Werfel T., Erdmann S., Fuchs T. i wsp. Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. Wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Alergologii i Immunologii Klinicznej, Niemieckiego Związku Lekarzy Alergologów i Towarzystwa Alergologii Pediatricznej <http://awmf.org/>.

3.6. PRÓBY PROWOKACYJNE Z ASPIRYNĄ

3.6.1. Definicja (metody, wykonywanych czynności)

Próby prowokacyjne z aspiryną polegają na doustnym, wziewnym lub donosowym podawaniu stopniowo wzrastających dawek aspiryny osobom podejrzanym o nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w celu potwierdzenia lub wykluczenia tego rozpoznania.

3.6.2. Nazewnictwo (synonimy), kody

Testy prowokacyjne z aspiryną.

Prowokacje aspirynowe.

Kod: w ICD 10 brak takiej procedury.

Najbardziej zbliżone procedury to: „próby spirometryczne” [93.02] oraz „inne badania czynnościowe płuc” [89.38].

3.6.3. Wskazania, uzasadnienie do stosowania

Mimo że dokładnie zebrany wywiad pozwala z dużym prawdopodobieństwem wysunąć podejrzenie nadwrażliwości na aspirynę i inne NLPZ, to jednak ostateczne rozpoznanie powinno zostać postawione po wykonaniu próby prowokacji aspiryną. Aspiryna daje reakcje krzyżowe z innymi NLPZ będącymi inhibitorami cyklooksygenazy 1 (COX-1), dlatego wynik próby dostarcza informacji na temat możliwości (bądź też zakazu) zażywania całej grupy leków. Rozstrzygnięcie tej kwestii dla wielu chorych jest niezmiernie ważne ze względu na szeroki zakres wskazań do stosowania aspiryny i innych NLPZ. Chodzi bowiem o to, aby osoby z potwierdzoną nadwrażliwością unikały leków, które mogą spowodować u nich niejednokrotnie ciężkie, zagrażające życiu reakcje, a osoby z wykluczoną nadwrażliwością mogły je bezpiecznie przyjmować.

Wskazania ogólne do wykonania próby prowokacyjnej z aspiryną, niezależnie od jej typu:

- » podejrzenie nadwrażliwości na aspirynę i inne NLPZ u chorych, którzy zgłaszają w wywiadzie reakcje po zażyciu aspiryny lub inny NLPZ (objawy – patrz poniżej),
- » u pozostałych chorych – jeśli obraz kliniczny sugeruje nadwrażliwość na aspirynę, np. chorą jest młoda kobieta z nasilonym nieżytem nosa i zatok oraz astmą oskrzelową.

Wskazania szczegółowe dla określonych typów prób prowokacyjnych z aspiryną:

- » doustna:
 - » ostateczne potwierdzenie (lub wykluczenie) nadwrażliwości na aspirynę, np. u chorych z ujemnym wynikiem testów wziewnych lub donosowych,
 - » podejrzenie pokrzywki spowodowanej nadwrażliwością na aspirynę,
 - » obecność nietypowych reakcji po zażyciu aspiryny w wywiadzie (testy wziewne lub donosowe mogą ich nie wywołać),
 - » ustalenie dawki progowej aspiryny przed rozpoczęciem doustnej desensytyzacji na aspirynę,
 - » cele naukowe (badanie patomechanizmów astmy aspirynowej, ocena skuteczności lub bezpieczeństwa niektórych leków, np. leków antyleukotrienowych, selektywnych inhibitorów COX-2);
- » wziewna:
 - » podejrzenie nadwrażliwości na aspirynę u chorego na astmę, u którego przeprowadzenie doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną byłoby mniej bezpieczne,
 - » cele naukowe (patrz wyżej);

- » donosowa:
 - » konieczność potwierdzenia nadwrażliwości na aspirynę u chorego na astmę, który ma przeciwwskazania do wykonania doustnych lub wziewnych prób prowokacyjnych z aspiryną (np. poważna reakcja anafilaktyczna w wywiadzie po zażyciu aspiryny lub innego NLPZ, $FEV_1 < 70\%$ wartości należnej),
 - » podejrzenie nadwrażliwości na aspirynę, manifestującej się wyłącznie objawami ze strony górnych dróg oddechowych,
 - » ustalenie dawki progowej aspiryny wykorzystywanej następnie w celu donosowej desensytyzacji na aspirynę,
 - » jako testy przesiewowe (np. w badaniach epidemiologicznych),
 - » cele naukowe (np. badanie patomechanizmu nieżytu nosa i zatok u chorych z nadwrażliwością na aspirynę, ocena skuteczności niektórych leków).

3.6.4. Przeciwwskazania, ograniczenia

Przeciwwskazania do wykonania doustnych i wziewnych prób prowokacyjnych z aspiryną:

- » poważna reakcja anafilaktyczna wywołana zażyciem aspiryny lub innego NLPZ w wywiadzie (do rozważenia wykonanie próby donosowej),
- » niemożność utrzymania kontroli astmy po odstawieniu wymaganych leków,
- » $FEV_1 < 70\%$ wartości należnej,
- » poważne choroby serca, przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, zwłaszcza jeśli w wyniku przeprowadzenia próby istnieje ryzyko pogorszenia stanu chorego,
- » zaostrzenie zmian skórnych w przebiegu pokrzywki,
- » aktualne leczenie β -blokerem oraz inhibitorem konwertazy angiotensyny II,
- » zakażenie układu oddechowego w ciągu 4 tygodni przed przeprowadzeniem próby,
- » ciąża,
- » przeciwwskazania do wykonania spirometrii,
- » brak współpracy z chorym,
- » brak uświadomionej zgody chorego na przeprowadzenie próby.

Przeciwwskazania do wykonania donosowej próby prowokacyjnej z aspiryną:

- » obecność schorzeń, które mogą wpłynąć na wyniki pomiaru drożności nosa (np. duże polipy nosa lub perforacja przegrody nosa),

- » zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 6 tygodni przed przeprowadzeniem próby,
- » obecność innych czynników powodujących wzrost nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa (np. okres pylenia u chorego z towarzyszącą pyłkowicą).

Należy zdawać sobie sprawę, że ujemny wynik jakiegokolwiek typu próby prowokacyjnej z aspiryną nie wyklucza w 100% obecności nadwrażliwości na aspirynę. Ze względu na najlepszą czułość, swoistość oraz negatywną wartość predykcijną preferuje się próbę doustną (tabela XXII).

Tabela XXII. Czułość, swoistość i negatywna wartość predykcyjna prób prowokacyjnych z aspiryną

Próba z aspiryną	Czułość (%)	Swoistość (%)	Negatywna wartość predykcyjna (%)
doustna	89-90	93	77
wziewna	77-90	93	64
donosowa	80-87	92.5	79

3.6.5. Warunki wykonywania (gdzie i kto wykonuje, jakie musi mieć kompetencje)

Próby prowokacyjne z aspiryną powinny być przeprowadzane w ośrodku specjalizującym się w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę, pod nadzorem doświadczonego w tym zakresie personelu medycznego (lekarz, pielęgniarka) z możliwością udzielenia natychmiastowej pomocy w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznych (szybki dostęp do sprzętu do reanimacji). Przed przystąpieniem do badania chorym należy założyć wkłucie dożylnie. Zaleca się, aby próby doustne wykonywać w trakcie hospitalizacji, próby wziewne i donosowe można przeprowadzać ambulatoryjnie.

3.6.6. Szczególna ostrożność, zagrożenia

Próby prowokacyjne z aspiryną, tak jak wszystkie inne próby prowokacyjne, są obciążone ryzykiem związanym z wprowadzeniem do organizmu chorego substancji, w tym przypadku leku, która spowodowała w przeszłości reakcję niepożądaną.

Na podstawie reakcji zgłaszanych przez chorego w wywiadzie po zażyciu aspiryny i innych NLPZ z reguły nie można dokładnie przewidzieć rodzaju i nasilenia reakcji w trakcie przeprowadzania próby prowokacyjnej z aspiryną. Ten sam chory może za każdym razem reagować w odmienny sposób na różną dawkę aspiryny.

Ponieważ nigdy nie można wykluczyć poważnych reakcji niepożądanych w trakcie przeprowadzania próby, należy bacznie obserwować chorego, reagować na zgłaszane przez niego subiektywne dolegliwości oraz zwracać uwagę na nietypowe objawy kliniczne, zwłaszcza takie jak chrypka, świąd w jamie ustnej, ból zamostkowy czy też ból brzucha, które mogą być zwiastunami groźnych reakcji uogólnionych. Jeśli istnieją jakiegokolwiek wątpliwości, bezpieczniej jest przerwać próbę, niż oczekiwać na pojawienie się typowych reakcji (patrz niżej).

Po wystąpieniu reakcji na aspirynę należy przerwać próbę i zastosować jak najszybciej odpowiednie leczenie (tabela XXIII). Należy mieć na uwadze, że reakcja po aspirynie może spowodować kilkudniowe pogorszenie stanu chorego ze względu na nasilenie nadreaktywności układu oddechowego.

Tabela XXIII. Leki stosowane w razie wystąpienia reakcji na aspirynę

Objaw	Leki
duszność	krótco działający β_2 -mimetyk wziewnie lub w nebulizacji*
pokrzywka, zaczerwienienie i łzawienie oczu, kichanie	lek przeciwhistaminowy <i>p.o.</i> *
wyciek z nosa	donosowy lek obkurczający naczynia błony śluzowej nosa
uogólniona reakcja anafilaktyczna	adrenalina <i>i.m.</i> , płyny <i>i.v.</i> , hydrokortyzon <i>i.v.</i> , lek przeciwhistaminowy <i>i.v.</i>

* w razie nasilonych reakcji należy podać glikokortykosteroidy doustnie lub dożylnie

Chory, u którego stwierdzono dodatnią reakcję na aspirynę w wyniku doustnej próby prowokacyjnej, powinien być hospitalizowany do następnego dnia w celu obserwacji. Należy rejestrować objawy kliniczne oraz mierzyć drożność oskrzeli za pomocą PEFR co 1–3 godziny aż do zaśnięcia. Rano należy wykonać spirometrię. W przypadku próby wziewnej lub donosowej chorego należy obserwować przez ok. 1 godzinę od ich zakończenia. Kontrolna spirometria powinna w każdym przypadku wykazać wartość FEV_1 równą co najmniej 90% wartości wyjściowej, wykonanej przed rozpoczęciem próby prowokacyjnej.

Mimo że donosowe próby prowokacyjne uważane są za bezpieczniejsze od doustnych i wziewnych, to jednak w razie zastosowania większej dawki aspiryny istnieje ryzyko reakcji ze strony oskrzeli i spadku FEV_1 . Dlatego w trakcie wykonywania tego rodzaju prób warto również monitorować parametry czynności płuc za pomocą FEV_1 lub PEFR.

3.6.7. Dostępne metody lub sposoby, metoda zalecana

W praktyce klinicznej znajdują zastosowanie doustne, wziewne i donosowe próby prowokacyjne z aspiryną, w zależności od drogi podawania leku. Najczęściej wykonuje się próbę doustną, która odzwierciedla natu-

ralną drogę ekspozycji i uważana jest za „złoty standard” w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę. Zaletą tej metody jest największa dogodność co do jej wykonania, gdyż wymaga tylko odważenia odpowiednich dawek aspiryny i posiadania spirometru. Wadą zaś jest czasochłonność (próba trwa 2 dni), potrzeba hospitalizacji i największe prawdopodobieństwo wystąpienia ewentualnych reakcji uogólnionych. Zaletą prób wziewnych jest ich krótszy czas trwania (1 dzień) i większe bezpieczeństwo, ponieważ reakcje ograniczają się zazwyczaj do oskrzeli. Próby donosowe są najmniej czasochłonne i najbezpieczniejsze dla chorego, niemniej ich ujemny wynik nie wyklucza obecności nadwrażliwości na aspirynę. Próby wziewne i donosowe wymagają zastosowania rozpuszczalnej w wodzie aspiryny lizynowej oraz posiadania odpowiedniego sprzętu do podawania wziewnego aspiryny lub też do obiektywnego pomiaru reakcji ze strony nosa.

3.6.8. Opis wykonania

3.6.8.1. Odstawianie leków

Przed przystąpieniem do prób prowokacyjnych z aspiryną należy odstawić niektóre leki na odpowiednio długi czas (tabele XXIV, XXV).

Tabela XXIV. Zasady odstawiania leków przed doustną i wziewną próbą prowokacyjną z aspiryną

Lek	Czas odstawienia
krótko działający β_2 -mimetyk	6 godzin (o ile to możliwe – 8 godzin)
długo działający β_2 -mimetyk	24 godziny (o ile to możliwe – 48 godzin)
bromek ipratropium	6 godzin (o ile to możliwe – 8 godzin)
bromek tiotropium	24 godziny (o ile to możliwe – 48 godzin)
długo działająca teofilina	24 godziny (o ile to możliwe – 48 godzin)
krótko działający lek przeciwhistaminowy	3 dni
kromoglikan disodowy	8 godzin
nedokromil sodu	24 godziny
lek antyleukotrienowy	≥ 1 tydzień

Najlepiej, aby chory nie zażywał glikokortykosteroidów doustnych. Jeśli jednak istnieje konieczność ich regularnego zażywania, to dawka nie może przekraczać 10 mg/dobę prednizonu lub jego równoważnika. Dawki glikokortykosteroidów wziewnych i donosowych powinny być możliwie najniższymi dawkami kontrolującymi objawy.

Tabela XXV. Zasady odstawiania leków przed donosową próbą prowokacyjną z aspiryną

Lek	Czas odstawienia
glikokortykosteroid donosowy	7 dni (lub pozostawić najniższą możliwą dawkę kontrolującą objawy)
glikokortykosteroid doustny	7 dni (lub pozostawić najniższą możliwą dawkę kontrolującą objawy)
lek przeciwhistaminowy	3–14 dni (w zależności od leku)
β -mimetyk donosowy	24 godziny
β -mimetyk doustny	24 godziny
kromon donosowy	24 godziny
lek antyleukotrienowy	≥ 1 tydzień

3.6.8.2. Doustna próba prowokacyjna z aspiryną

3.6.8.2.1. Testowane substancje

Aspiryna: 10, 17, 27, 117, 312 i 500 mg kwasu acetylosalicylowego w postaci proszku zamkniętego w opłatkach lub żelatynowych kapsułkach, przygotowanych przez aptekę szpitalną (uwaga – kapsułki należy chronić przed wilgocią). Chory połyka je, popijając niewielką ilością wody.

Placebo: laktoza w identycznie wyglądających opłatkach lub kapsułkach.

3.6.8.2.2. Przebieg doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną

Dzień pierwszy (podanie placebo)

Przeprowadzenia próby z placebo ma na celu nie tylko konieczność zaślepienia próby dla chorego, ale także ocenę nieswoistej nadreaktywności oskrzeli. Próbę rozpoczyna 3-krotny pomiar FEV_1 ; wartość najlepszej z nich powinna wynosić $\geq 70\%$ wartości należnej, a poszczególne pomiary nie mogą różnić się między sobą o więcej niż 10%. Następnie co 1,5–2 godziny podaje się 3–4 kapsułki placebo, a FEV_1 mierzy się co 30 minut. Spadek FEV_1 wynoszący $> 15\%$ oznacza złą kontrolę astmy – w takim przypadku chory zostaje wykluczony z przeprowadzenia właściwej próby prowokacyjnej z aspiryną.

Dzień drugi (podanie aspiryny)

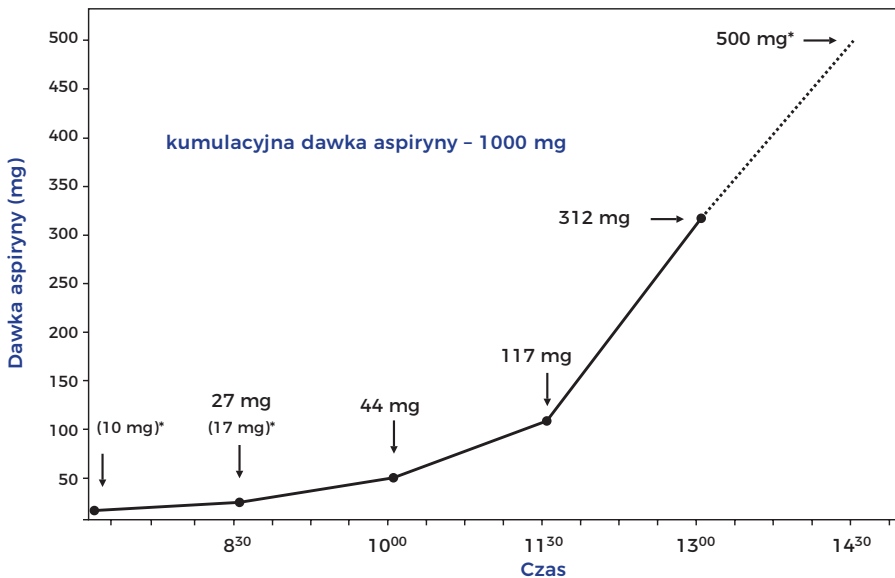
Podobnie jak w dniu placebo, próbę rozpoczyna 3-krotny pomiar FEV_1 ; wartość najlepszej z nich powinna wynosić $\geq 70\%$ wartości należnej. Następnie co 1,5–2 godzin podaje się wzrastające dawki aspiryny: zwykle 27, 44, 117, 312 mg, co daje dawkę kumulacyjną aspiryny równą 500 mg. U chorych z nasiloną reakcją na aspirynę w wywiadzie dawkę 27 mg należy podzielić na dwie dawki, tj. 10 mg i 17 mg, i podać je w odstępie 1,5–2 godzin. Z kolei u niektórych chorych, u których na podstawie wywiadu istnieje duże podejrzenie nadwrażliwości na aspirynę,

a brak jest reakcji po podaniu 312 mg aspiryny, dopuszcza się podanie dodatkowej dawki wynoszącej 500 mg. Łączna dawka kumulacyjna aspiryny wynosi w takim przypadku 1000 mg. Dawki aspiryny zestawiono w tabeli XXVI oraz na rycinie 5.

Tabela XXVI. Dawki aspiryny stosowane w doustnej próbie prowokacyjnej z aspiryną

Kolejne dawki aspiryny (mg)	Kumulacyjne dawki aspiryny (mg)
10*	10
27	27
44	71
117	188
312	500
500*	1000

*opcjonalnie



* dokładne objaśnienia w tekście

Rycina 5. Przebieg doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną

W trakcie próby mierzy się FEV_1 wyjściowo, a następnie co 30 minut. Dokonuje się także obserwacji objawów klinicznych. Chory może zapisywać ich nasilenie dokonując np. wyboru z 10-punktowej wizualnej skali analogowej. Objawy nadwrażliwości na aspirynę zestawiono w tabeli XXVII.

Tabela XXVII. Objawy nadwrażliwości na aspirynę ze strony poszczególnych narządów

Narząd	Objawy
górne drogi oddechowe	wyciek wydzieliny z nosa, sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, zatkanie nosa, kichanie, świąd nosa, chrypka
dolne drogi oddechowe	kaszel, duszność i jej ekwiwalenty (np. uczucie obręczy ściskającej klatkę piersiową)
narząd wzroku	świąd, zaczerwienienie, łzawienie
skóra	świąd, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk naczyniowo-ruchowy
przewód pokarmowy	nudności, wymioty, ból brzucha
układ krążenia	spadek ciśnienia tętniczego, ból zamostkowy

3.6.8.2.3. Uwagi dotyczące przeprowadzenia doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną u chorych z podejrzeniem pokrzywki z nadwrażliwości na aspirynę

Opisany powyżej protokół doustnej próby prowokacyjnej jest taki sam. Istnieją jednak pewne odmienności, na które należy zwrócić uwagę:

- » próbę można zwykle rozpocząć od wyższej dawki aspiryny (tabela XXVIII),
- » ile to możliwe, próbę należy przeprowadzać w okresie remisji pokrzywki (1–2 tygodnie przed próbą nie powinno stwierdzać się żadnych zmian skórnych),
- » w ciężkich przypadkach dopuszcza się zażywanie przez chorego glikokortykosteroidów doustnych (w dawce nieprzekraczającej 10 mg/dobę prednizonu lub jego równoważnika),
- » pozostałe leki należy odstawić na określony okres – tak, jak to przedstawiono w tabeli XXIV,
- » zmiany skórne po podaniu aspiryny ocenia się za pomocą zmodyfikowanego Indeksu nasilenia pokrzywki (*Urticaria Severity Index*) (tabela XXIX) w momencie ich pojawienia się, a następnie 2, 4 i 6 godzin później (jeśli w tym czasie zmiany się nie pojawią, chorego należy obserwować przez następne 4–6 godzin),
- » należy obserwować chorych także pod kątem innych objawów nadwrażliwości na aspirynę, a w szczególności dokonywać pomiarów FEV₁ w trakcie trwania próby prowokacyjnej i w ciągu 6 godzin od jej zakończenia,
- » pojawienie się zmian skórnych lub innych objawów nadwrażliwości na aspirynę oznacza dodatni wynik próby prowokacyjnej z aspiryną.

Tabela XXVIII. Dawki aspiryny stosowane w doustnej próbie prowokacyjnej z aspiryną u chorych z pokrzywką

Kolejne dawki aspiryny (mg)	Kumulacyjne dawki aspiryny (mg)
71*	71
117	188
312	500
500	1000

* w przypadkach szczególnie nasilonych reakcji na aspirynę w wywiadzie próbę można rozpocząć od podania 10, 27 i 44 mg aspiryny

Tabela XXIX. Zmodyfikowany Indeks nasilenia pokrzywki (*Urticaria Severity Index*)

Punktacja	Bąbel pokrzywkowy	Świąd
0	brak	brak
1	łagodny (< 20 bąbli w czasie trwania próby prowokacyjnej)	łagodny
2	umiarkowany (2150 bąbli w czasie trwania próby prowokacyjnej)	umiarkowany
3	nasilony (> 50 bąbli w czasie trwania próby prowokacyjnej lub duże, zlewające się bąble)	nasilony

3.6.8.3. Wziewna próba prowokacyjna z aspiryną

3.6.8.3.1. Testowane substancje

Aspiryna lizynowa (*lysine-aspirin*, L-ASA): 1 fiolka zawiera 1 g krystalicznej aspiryny lizynowej (AspisolTM; Bayer, Leverkusen, Niemcy), co odpowiada 500 mg kwasu acetylosalicylowego. Jest ona rozpuszczalna w soli fizjologicznej i jej pH jest zbliżone do obojętnego, dzięki czemu nie drażni błony śluzowej dróg oddechowych. Roztwór L-ASA w soli fizjologicznej należy przygotowywać bezpośrednio przed próbą, ponieważ pozostaje stabilny jedynie przez 2 godziny. Natomiast krystaliczna L-ASA jest stabilna i można ją przechowywać w temperaturze pokojowej przez długi czas.

W próbie wziewnej używa się trzech roztworów L-ASA: 0,1 M, 1 M i 2 M. Roztwór 2 M otrzymuje się, rozpuszczając 1 fiolkę L-ASA (czyli 1 g L-ASA) w 1,4 ml soli fizjologicznej, co daje 720 mg/ml L-ASA (tj. 360 mg/ml aspiryny). Roztwór 1 M otrzymuje się, dodając 1 ml soli fizjologicznej do 0,5 ml roztworu 2 M lub przez rozpuszczenie 1 g L-ASA w 2,8 ml soli fizjologicznej. Roztwór 0,1 M powstaje dzięki dodaniu 0,9 ml soli fizjologicznej do 0,1 ml roztworu 1 M.

Placebo: sól fizjologiczna (rozpuszczalnik L-ASA).

3.6.8.3.2. Wyposażenie potrzebne do przeprowadzenia wziewnej próby prowokacyjnej z L-ASA

Roztwór L-ASA podaje się w formie nebulizacji za pomocą dozymetru (Spira Electro 2, Respiratory Care Center, Hameenlinna, Finlandia), którego parametry przedstawiono w tabeli XXX.

Tabela XXX. Parametry dozymetru Spira Electro 2

Parametr	Wartość
szybkość przepływu wdechowego	0,5 l/s
pojemność wyjściowa	50 ml
czas trwania nebulizacji	0,8 s
wyrzut	10,3 µl na oddech

Dawkę kumulacyjną L-ASA osiąga się dzięki odpowiedniej kombinacji wzrastających stężeń L-ASA generowanych przez dozymetr oraz liczby wykonywanych przez chorego inhalacji (tabela XXXI, rycina 6.).

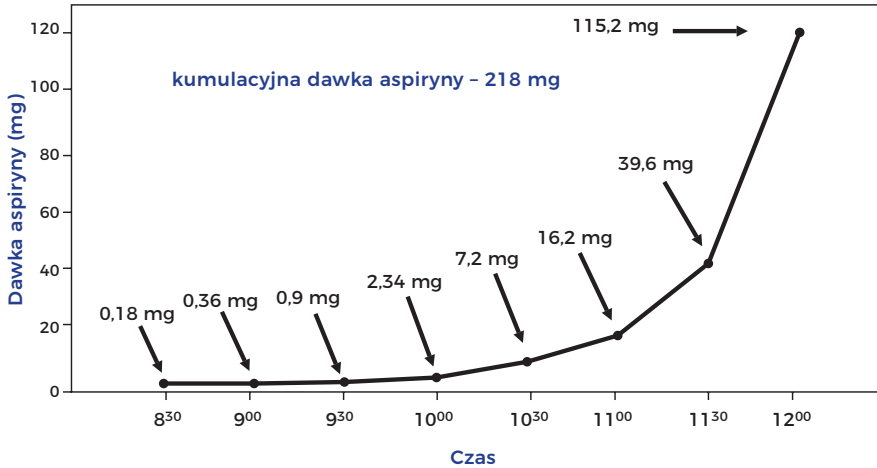
Tabela XXXI. Stężenia i dawki aspiryny lizynowej stosowanej podczas dooskrzelowej próby prowokacyjnej

Stężenie L-ASA	Liczba inhalacji	Zainhalowana dawka L-ASA (mg)	Dawka kumulacyjna L-ASA (mg)
0,1 M	1	0,18	0,18
0,1 M	2	0,36	0,54
0,1 M	5	0,90	1,44
0,1 M	13	2,34	3,78
1 M	4	7,20	10,98
1 M	9	16,2	27,18
2 M	11	39,60	66,78
2 M	32	115,20	181,98

3.6.8.3.3. Przebieg wziewnej próby prowokacyjnej z aspiryną (L-ASA)

Próbę rozpoczyna 3-krotny pomiar FEV₁; wartość najlepszej z nich powinna wynosić ≥70% wartości należnej. Następnie chory wykonuje 7 wdechów soli fizjologicznej (rozpuszczalnika dla L-ASA) w celu stwierdzenia ewentualnej nadreaktywności oskrzeli na rozpuszczalnik oraz oceny stabilności drzewa oskrzelowego. Po 10 i 20 minutach mierzy się FEV₁. Wartość FEV₁ uzyskana 20 minut po zainhalowaniu soli fizjologicznej stanowi wartość wyjściową. O ile żadna

z dwóch wartości FEV_1 nie spadnie o $>10\%$, rozpoczyna się właściwą próbę. Chory inhaluje L-ASA co 30 minut, tak jak to przedstawiono w tabeli XXXI. FEV_1 mierzy się po 10, 20 i 30 minutach od podania każdego stężenia L-ASA.



Rycina 6. Przebieg wziewnej próby prowokacyjnej z aspiryną lizynową

3.6.8.4. Donosowa próba prowokacyjna z aspiryną

3.6.8.4.1. Substancje testowane

Aspiryna lizynowa: (lysin-aspirin, L-ASA, AspisolTM; Bayer, Leverkusen, Niemcy) – jej właściwości opisano powyżej.

Placebo: sól fizjologiczna (rozpuszczalnik L-ASA).

3.6.8.4.2. Przebieg donosowej próby prowokacyjnej z aspiryną (L-ASA)

Po zaaklimatyzowaniu się chorego do warunków panujących w pracowni przeprowadza się wyjściową ocenę objawów klinicznych ze strony nosa oraz dokonuje pomiarów za pomocą jednej lub kilku z następujących metod: przedniej aktywnej rynomanometrii, rynometrii akustycznej, szczytowego przepływu nosowego (*peak nasal inspiratory flow* – PNIF). W razie potrzeby monitorowania objawów ze strony dolnych dróg oddechowych wykonuje się pomiary PEFR lub FEV_1 . Objawy kliniczne można oceniać za pomocą 10-punktowej wizualnej skali analogowej. Wszystkie wymienione pomiary przeprowadza się wyjściowo 3-krotnie w odstępie 10 minut.

Jeśli wyjściowa wartość przepływów nosowych mierzonych za pomocą przedniej aktywnej rynomanometrii jest mniejsza niż 250 ml/l lub zmienność całkowitej objętości obu przewodów nosowych mierzonych na odcinku 12 cm, za pomocą rynometru akustycznego przekracza 5%, oznacza to, że zastosowanie tych metod w dalszej ocenie donosowej próby prowokacyjnej jest niemiarodajne.

Następnie ocenia się obecność ewentualnej nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa na sól fizjologiczną. Za pomocą mikropipetki podaje się 80 μ l soli fizjologicznej na obie dolne małżowiny nosowe, po czym 3-krotnie, w odstępach 10 minut powtarza się ocenę kliniczną oraz pomiary za pomocą rynomanometrii, rynometrii akustycznej lub PNIF. Spadek parametrów rynomanometrii i rynometrii akustycznej o $> 20\%$ świadczy o obecności nieswoistej nadreaktywności i pociąga za sobą konieczność odstąpienia od właściwej próby z L-ASA.

Jeśli zaś chory nie zostaje zdyskwalifikowany, podaje się mikropipetką 80 μ l L-ASA o stężeniu 180 mg/ml (co odpowiada 100 mg/ml kwasu acetylosalicylowego) na obie dolne małżowiny nosowe. Chory przez 1 minutę powinien utrzymać głowę w pochyleniu do tyłu. Łączna dawka L-ASA podana w ten sposób wynosi 28,8 mg, co odpowiada 16 mg kwasu acetylosalicylowego. Możliwe jest także rozpylenie roztworu L-ASA za pomocą atomizera, podobnie jak w donosowej prowokacji alergenem.

Ocenę objawów klinicznych oraz pomiary za pomocą rynometrii akustycznej, rynomanometrii czy PNIF wykonuje się przez następne 2 godziny co 10 minut. W razie wystąpienia objawów klinicznych lub spadku parametrów mierzonych za pomocą rynomanometrii, rynometrii akustycznej, czy PNIF pod koniec 2. godziny, należy kontynuować próbę przez następną godzinę.

W celu diagnostyki przesiewowej można poprzestać na wykonaniu jednodniowej donosowej próby prowokacyjnej z L-ASA. Dla celów naukowych próba trwa 2 dni (w pierwszym dniu zamiast L-ASA podaje się sól fizjologiczną stanowiącą placebo).

3.6.9. Interpretacja wyniku (efektu, kto w jakiej formie)

3.6.9.1. Interpretacja wyniku doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną

Podczas próby obserwuje się chorego pod kątem wystąpienia typowych objawów klinicznych i co 30 minut mierzy się FEV₁. Pojawienie się objawów nadwrażliwości na aspirynę oraz jednoczesny spadek FEV₁ $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowej, zmierzonej przed testem, oznacza reakcję dodatnią. Jeśli obserwuje się nasilone pozaoskrzelowe objawy nadwrażliwości na aspirynę, np. nasilony wyciek z nosa lub zatkanie nosa, bez towarzyszącego spadku FEV₁ $\geq 20\%$, to także można przyjąć, że wynik próby jest dodatni. Natomiast brak objawów klinicznych, jak również brak spadku FEV₁ $\geq 20\%$ po osiągnięciu maksymalnej dawki kumulacyjnej aspiryny oznacza reakcję ujemną.

Na zakończenie oblicza się dawkę prowokacyjną aspiryny (*provocative dose*, PD₂₀), powodującą dokładnie 20% spadku FEV₁ poprzez liniową ekstrapolację krzywej logarytmicznej dawki kumulacyjnej aspiryny oraz odpowiedzi skurczowej oskrzeli (maksymalny % spadku FEV₁).

3.6.9.2. Interpretacja wyniku wziewnej próby prowokacyjnej z aspiryną

Próba wziewna zostaje uznana za dodatnią w razie pojawienia się objawów klinicznych i spadku FEV₁ $\geq 20\%$ w porównaniu z wartością wyjściową, mierzoną po inha-

lacji soli fizjologicznej. W przypadku gdy po 30 minutach od którejś z inhalacji spadek FEV_1 mieści się pomiędzy 15 a 20%, zaleca się wstrzymanie się od podania następnej inhalacji i powtórzenie pomiaru FEV_1 po 10 minutach. Jeśli dojdzie wtedy do spadku $FEV_1 \geq 20\%$, to próbę uznaje się za dodatnią. Jeśli natomiast spadek FEV_1 wynosi nadal 15–20%, to nadzorujący próbę lekarz musi podjąć decyzję odnośnie do podania następnej inhalacji L-ASA. W przypadku gdy pacjent choruje na umiarkowaną lub ciężką astmę lub dotychczasowa krzywa odpowiedzi na dawki L-ASA jest płaska, powinno się jeszcze raz powtórzyć ostatnią dawkę L-ASA bez jej zwiększania.

Na zakończenie oblicza się dawkę prowokacyjną L-ASA w sposób analogiczny jak dla próby doustnej.

3.6.9.3. Interpretacja wyniku donosowej próby prowokacyjnej z aspiryną

Donosowa próba prowokacyjna zostaje uznana za dodatnią w razie pojawienia się objawów klinicznych ze strony nosa, którym towarzyszy obustronny spadek przepływów wdechowych przez nos ocenianych za pomocą rynomanometrii lub PNIF przekraczający 40% względem wartości wyjściowej. Dodatnia odpowiedź na aspirynę oceniana za pomocą rynometrii akustycznej przejawia się spadkiem całkowitej objętości obu przewodów nosowych mierzonych na odcinku 12 cm o ponad 25%.

3.6.10. Metody i sposoby niezalecane

Dla celów praktyki klinicznej rozpoznawania nadwrażliwości na aspirynę za pomocą prób prowokacyjnych nie zaleca się innych metod niż przedstawione powyżej.

3.6.11. Uwagi dla lekarza praktyka

Przy zachowaniu wszelkich zalecanych środków ostrożności oraz przy prawidłowym przeprowadzaniu prób prowokacyjnych z aspiryną (zgodnie z protokołem), są one bezpieczne dla chorego. Poważne reakcje niepożądane zdarzają się rzadko. Bardzo ważne jest uwzględnienie wszelkich przeciwwskazań do przeprowadzenia tego typu prób oraz przestrzeganie zasady, aby chory był w stanie stabilnym pomimo odstawienia wskazanych uprzednio leków. Dodatni wynik próby oznacza konieczność unikania nie tylko aspiryny, lecz także innych NLPZ, których listę powinien chory otrzymać przed opuszczeniem ośrodka wykonującego badanie.

3.6.12. Ostateczna konkluzja co do praktycznego znaczenia metody

1. Próby prowokacyjne z aspiryną są aktualnie podstawową metodą rozpoznawania nadwrażliwości na aspirynę.
2. Najważniejszą z nich, uznawaną za „złoty standard”, jest doustna próba prowokacyjna z aspiryną.

Ważne piśmiennictwo

1. Kruszewski J. i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej. Raport Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie postępowania w astmie oskrzelowej Wydanie II. Warszawa, 2008; 197.
2. Melillo G., Balzano G., Bianco S. i wsp. Report of the INTERASMA Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin-Induced Asthma. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001; 56: 899-911.
3. Niżankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. i wsp. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-1118.
4. Samoliński B., Rapiejko P., Krzych-Fałta E. i wsp. Standardy wykonywania donosowych prób prowokacyjnych. *Postępy Dermatol Alergol* 2010; 3: 149-161.

3.7. PRÓBA PROWOKACJI ŻYWYM OWADEM

3.7.1. Definicja

Próba służy potwierdzeniu uzyskania efektu tolerancji u pacjenta leczonego szczepionką alergenową. Polega na przeprowadzeniu kontrolowanego użądlenia przez osę lub pszczołę.

3.7.2. Wskazania

Głównym wskazaniem do wykonania próby prowokacji żywym owadem jest ocena skuteczności immunoterapii jadem (*venom immunotherapy* – VIT). Pacjenci poddani immunoterapii z reguły nie reagują na rutynową dawkę podtrzymującą szczepionki, która odpowiada dawce jadu wstrzykiwanej podczas pojedynczego lub kilku żądleń (100 µg). Nie można jednak wykluczyć objawów nadwrażliwości, które mogą być skutkiem naturalnego użądlenia. Próbę prowokacji żywym owadem należy prowadzić pod ścisłym nadzorem lekarza, w warunkach umożliwiających monitorowanie funkcji życiowych i natychmiastowe podjęcie objawów ciężkiej anafilaksji. Próba może być rekomendowana w trakcie lub po ukończeniu leczenia szczepionką. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów o wysokim stopniu narażenia na użądlenia.

Większą wiarygodność diagnostyczną ma próba użądlenia prowokacyjnego przez pszczołę niż osę. Wynika to z faktu, że pszczoła w przeciwieństwie do osy uwalnia podczas użądlenia stałą dawkę jadu, co teoretycznie pozwala na prognozowanie przebiegu naturalnego użądlenia. Żądłaca osa wstrzykuje podczas każdego użądlenia różną dawkę jadu, co w znacznym stopniu utrudnia taką ocenę.

Nie zaleca się wykonywania próby prowokacyjnej z żywym owadem na życzenie pacjenta oraz w celach diagnostycznych u osób z typowymi objawami nadwrażliwości natychmiastowej. Ryzyko wywołania anafilaksji u osoby dotychczas nieleczonej szczepionką jest wyższe niż korzyści diagnostyczne.

3.7.3. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do wykonania próby użądlenia z żywym owadem są:

- » ciąża,
- » ostre stany chorobowe lub towarzyszące przewlekłe choroby w okresie ich nie wyrównania,
- » stosowanie przez pacjenta leków z grupy β -blokerów i inhibitorów konwertazy angiotensyny II,
- » występowanie istotnych działań niepożądanych podczas immunoterapii jadem.

3.7.4. Ograniczenia

Mysząc o korzyściach diagnostycznych, warto pamiętać o ograniczeniach. Głównymi ograniczeniami prowokacji żywym owadem są:

- » stosunkowo duże ryzyko wywołania anafilaksji,
- » teoretyczna możliwość wywołania lub zwiększenia stopnia uczulenia, jak też nasilenia swoistej nadwrażliwości alergicznej na składniki jadu,
- » ograniczona powtarzalność wyników, która sprawia, że kolejna prowokacja żywym owadem może wywołać inną reakcję (zwłaszcza przez osę),
- » brak ujednoczonych: wskazań, protokołu prowokacji i kryteriów oceny wyniku próby.

3.7.5. Warunki i sposób wykonywania

Prowokacje należy prowadzić w ośrodkach alergologicznych zatrudniających odpowiednio doświadczonych alergologów, zapewniających możliwości monitorowania pacjenta i natychmiastowego leczenia ciężkiej anafilaksji oraz resuscytacji. Najlepszym miejscem żądlenia jest wewnętrzna strona przedramienia. Pszczoły umieszcza się w strzykawce z odciętą końcówką, a następnie zmusza do żądlenia poprzez uciskanie ich tłokiem. Po użądleniu pszczoła pozostawia w skórze żądło. Żądło należy pozostawić w skórze przez 2–3 minuty, podczas których dochodzi do opróżnienia workeczka jadowego. Następnie żądło powinno zostać usunięte, a rezultat próby poddany ocenie i udokumentowaniu. Osę zmusza się zazwyczaj trzykrotnie do użądlenia. Żądłaca osa nie pozostawia żądła w skórze pacjenta, a objawem wstrzyknięcia jadu jest piekący ból, powstający bąbel i rumień wokół miejsca żądlenia. Dowodem opróżnienia worka jadowego osy jest brak ww. objawów w miejscu ostatniego użądlenia.

3.7.6. Interpretacja wyniku próby prowokacji żywym owadem

Efektywne użądlenie objawia się dokuczliwym piekącym bólem w miejscu użądlenia. Zazwyczaj po 20–40 sekundach pojawia się pokrzywkowy bąbel i towarzyszący rumień, po 20–30 minutach narasta obrzęk, który może utrzymywać się do następnego dnia. Takie objawy mogą być zarówno skutkiem lokalnej alergicznej reakcji

IgE-zależnej na szczepionkę zawierającą jad owada, jak i wynikać z naturalnych prozapalnych właściwości jego składników. Miejscowe odczyny pojawiające się w miejscu podania szczepionki nie przesądzają o dodatnim wyniku próby i nie wymagają leczenia. Pojawienie się objawów kojarzonych z anafilaksją o różnym stopniu nasilenia objawów przemawia za dodatnim wynikiem próby. W takiej sytuacji należy przyjąć, że leczenie szczepionką nie doprowadziło do pojawienia się pożądanego efektu tolerancji jadu owada. Stopień nasilenia wywołanych objawów może być oceniany według skali (I-IV) wprowadzonej przez Muellera i nieodbiegającej od niej zasadniczo skali Ringa i Messmera. Za dodatnim wynikiem próby przemawia pojawienie się izolowanych lub współistniejących ze sobą objawów anafilaksji ze strony narządów różnych układów, takich jak: uogólniony świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, poczucie lęku i zaburzenia świadomości, znaczące przyspieszenie czynności serca ze spadkiem ciśnienia tętniczego, nudności, wymioty, bóle brzucha i oddawanie luźnego stolca, czy też objawy obturacji górnych i dolnych dróg oddechowych. Należy przy tym liczyć się z ich szybkim narastaniem i wstrząsem oligowolemicznym (anafлакtycznym). Dlatego podejmując próbę prowokacji żywym owadem, należy być przygotowanym do niezwłocznego rozpoczęcia leczenia objawów ciężkiej anafilaksji.

3.7.7. Podsumowanie

Próba prowokacji żywym owadem nie powinna być stosowana rutynowo z powodu opisanych wyżej ograniczeń. Należy ją wykonywać wyjątkowo, po dokonaniu wnikliwego bilansu spodziewanych zagrożeń i korzyści. Przyjmuje się, że skuteczność leczenia szczepionkami zawierającymi jady owadów błonkoskrzydłych jest wysoka. Pożądany efekt tolerancji pojawia się u 90–100% (jad osy) i odpowiednio 80–90% (jad pszczoły) osób leczonych szczepionkami alergenowymi.

Ważne piśmiennictwo

1. Dubois A.E.J. Investigation and clinical use of the sting challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 283-285.
2. Graft D., Golden D., Reisman R. The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. Raport from the Committee on Insects. Position statement. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 573-575.
3. Nittner-Marszalska M., Bant A., Bodzenta-Łukaszyk A. i wsp. Próba prowokacyjna z żywym owadem w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych Stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergia Astma Immunologia* 2010; 15: 134-138.
4. Rueff F., Przybilla B., Muller U.R., Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper. *Allergy* 1996; 51: 216-225.

IV

Inne badania stosowane w praktyce

Piotr Boros, Grzegorz Gogolewski, Tomasz Gotlib, Marek L. Kowalski, Bolesław Samoliński, Ryszard Kurzawa, Marek Kulus, Jerzy Kruszewski, Dorota Jenerowicz, Anna Wolańczyk-Mędrala, Wojciech Mędrala

4.1. SPIROMETRIA

4.1.1. Wstęp

Spirometria i pomiar szczytowego przepływu wydechowego (PEF) to dwa podstawowe badania czynnościowe w diagnostyce i ocenie stopnia ciężkości/kontroli astmy oskrzelowej. Przez wiele lat uznany standardem odnoszącym się do tych badań były wytyczne opublikowane jako wspólne stanowisko ATS/ERS w 2005 r. Dokument ten stał się jedną z najważniejszych podstaw do polskich zaleceń opublikowanych w Pneumonologii i Alergologii Polskiej w 2006 r. Jesienią 2019 r. opublikowana została aktualizacja standardów spirometrycznych, która wprowadziła kilka zmian w zaleceniach. Dokładny opis technik badań z uwzględnieniem wszelkich aspektów klinicznych i technicznych znajdzie czytelnik w wyżej wspomnianych dokumentach. Poniżej zaś znajdują się informacje, które mają największe znaczenie w praktyce klinicznej w odniesieniu do astmy oskrzelowej.

4.1.2. Definicja badania i pojęć

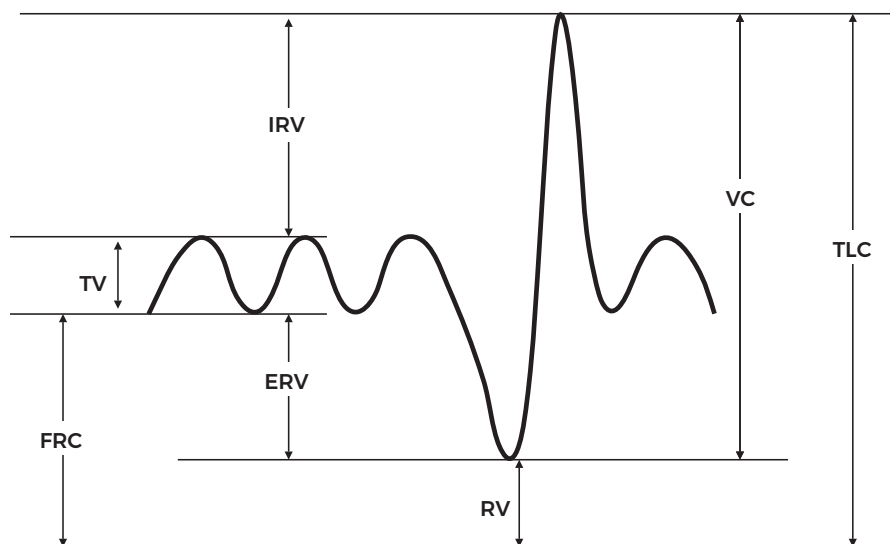
W spirometrii wyróżnia się 3 procedury:

- » pomiar pojemności życiowej płuc i jej składowych,
- » ocenę natężonego wydechu,
- » określanie maksymalnej wentylacji dowolnej.

Pomiar pojemności życiowej płuc i jej składowych (tzw. spirometria wolna) to historycznie pierwsze badanie czynnościowe układu oddechowego (Hutchinson 1846), obecnie wykonywane rzadziej, zwykle jako cenne uzupełnienie badania dynamicznego. Najczęściej wykonywaną procedurą jest ocena natężonego wydechu – tzw. spirometria dynamiczna. Pomiar maksymalnej wentylacji dowolnej jest obecnie bardzo rzadko stosowany w praktyce i nie będzie tu omówiony.

4.1.2.1. Pojemność życiowa i jej składowe

Objętość powietrza wdychaną i wydychaną podczas spokojnego oddychania nazywa się objętością oddechową (*tidal volume* – TV). Objętość powietrza, która pozostaje w płucach po spokojnym wydechu podczas spokojnego oddychania, określa się czynnościową pojemnością zalegającą (*functional residual capacity* – FRC). Kiedy badany wykona spokojny, możliwie najgłębszy wydech (wydycha zapasową objętość wydechową – *expiratory reserve volume* – ERV), to osiąga poziom objętości zalegającej (*residual volume* – RV). Jeśli wykona potem maksymalnie głęboki wdech, to osiąga poziom całkowitej pojemności płuc (*total lung capacity* – TLC). Objętość zmierzona w tym manewrze nazywa się pojemnością życiową płuc (*vital capacity* – VC). Manewr ten można także wykonać w kierunku odwrotnym (od szczytu wdechu do końca spokojnego wydechu). Rycina 1. obrazuje relacje pomiędzy wskaźnikami objętościowymi układu oddechowego.



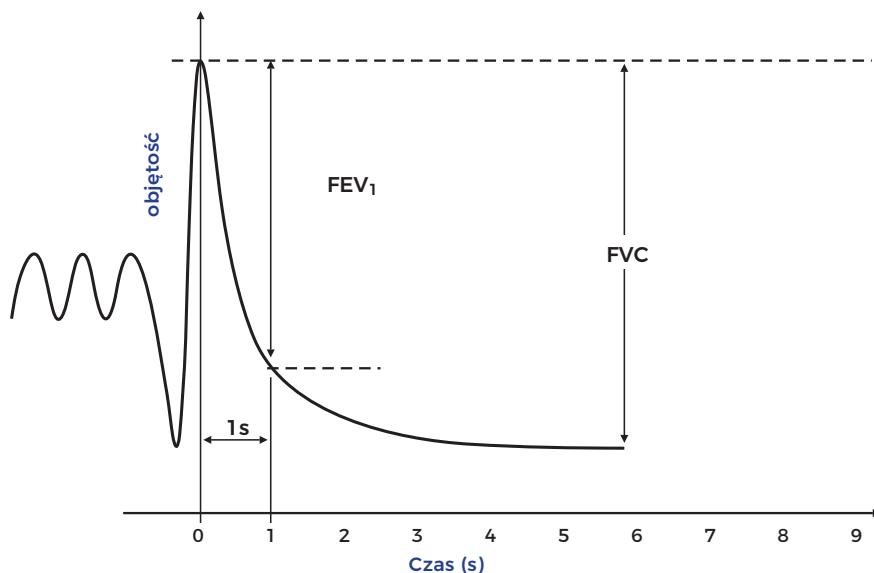
Rycina 1. Pojemność życiowa płuc i jej składowe – krzywa w układzie objętość–czas

4.1.2.2. Ocena forsownego wydechu – „spirometria dynamiczna”

Badanie polega na rejestracji wskaźników czynnościowych objętościowych i przepływowych podczas manewru forsownego (natężonego) wydechu wykonywanego z pozycji TLC (czyli poprzedzonego maksymalnym wdechem). Najważniejszymi wskaźnikami rejestrowanymi podczas tego manewru są:

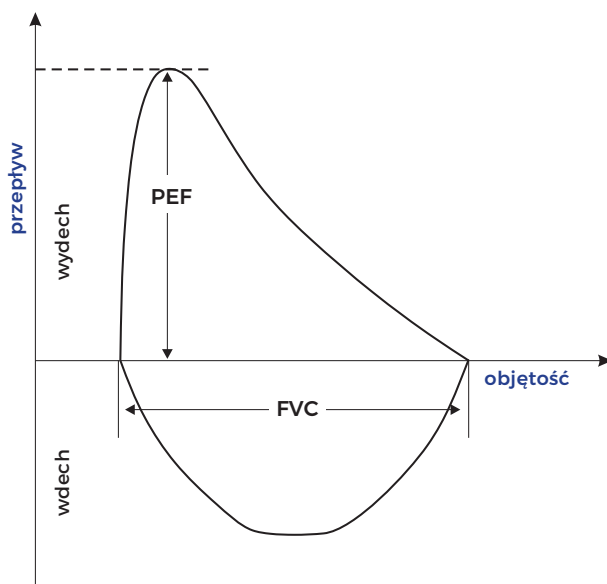
- » **FVC** (*forced vital capacity*) – natężona (forsowna) pojemność życiowa, czyli objętość powietrza jaka wydycha badany z pozycji TLC (po uprzednim maksymalnym wdechu) do końca możliwie najbardziej natężonego wydechu (dążymy do osiągnięcia poziomu RV),
- » **FEV₁** (*forced expiratory volume in 1 second*) – natężona objętość wydechowa podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu (określana niezbyt fortunnie po polsku jako pierwszosekundowa).

Relacje pomiędzy wskaźnikami graficznie zaprezentowano na rycinie 2.



Rycina 2. Natężona pojemność życiowa (FVC) i natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁) – krzywa w układzie objętość-czas

Manewr natężonego wydechu powinien być i zwykle jest także prezentowany jako krzywa przepływ-objętość (rycina 3.). Taka prezentacja pozwala lepiej ocenić jakość manewru natężonego wydechu i dodatkowo graficznie ilustruje wartość szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow* – PEF).



Rycina 3. Pętla wdechowo-wydechowa prezentowana jako krzywa przepływ-objętość

4.1.3. Wskazania i przeciwwskazania

Najpełniejsza lista wskazań do spirometrii, cytowana przez wielu autorów, opublikowana została w 1995 r. przez ATS.

4.1.3.1. Wskazania

Wskazania diagnostyczne:

- a) ocena czynności układu oddechowego przy stwierdzeniu:
 - » objawów podmiotowych, takich jak: duszność, świsty, *orthopnoe*, kaszel, odkrztuszanie, bóle w klatce piersiowej,
 - » objawów przedmiotowych, takich jak: nieprawidłowe dźwięki oddechowe, cechy rozedmy, wydłużenie fazy wydechu, sinica, deformacje klatki piersiowej,
 - » nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, takich jak: hipoksemia, hiperkapnia, czerwieńca, nieprawidłowości w obrazie radiologicznym klatki piersiowej;
- b) ocena wpływu chorób pozapłucnych na czynność układu oddechowego;
- c) badania przesiewowe (skrining) u osób z czynnikami ryzyka: palący tytoń, eksponowani w miejscu pracy na czynniki toksyczne dla układu oddechowego;
- d) badania kontrolne;

- e) ocena ryzyka okołoperacyjnego u chorych przed planowanymi zabiegami w obrębie klatki piersiowej oraz innych (szczególnie w obrębie jamy brzusznej);
- f) ocena stanu zdrowia u osób zamierzających uprawiać intensywny wysiłek fizyczny (sportowcy, wyprawy wysokogórskie, ciężka praca fizyczna).

Wskazania w monitorowaniu:

- a) leczenia:
 - » lekami rozkurczającymi oskrzela,
 - » steroidami (astma, choroby śródmiąższowe płuc),
 - » w przebiegu zastoinowej niewydolności krążenia,
 - » inne (antybiotykoterapia, mukowiscydoza);
- b) postępu choroby:
 - » choroby obturacyjne, choroby śródmiąższowe,
 - » choroby układu krążenia (zastoinowa niewydolność krążenia),
 - » choroby układu nerwowo-mięśniowego (polineuropatia typu Guillaina-Barrégo);
- c) osób eksponowanych na czynniki uszkodzające układ oddechowy (np. gazy toksyczne);
- d) w trakcie leczenia lekami o znanym wpływie uszkodzającym na układ oddechowy (np. amiodaron).

Ocena uszkodzeń układu oddechowego:

- a) ocena w procesie rehabilitacji pacjenta:
 - » medycznej,
 - » społeczno-zawodowej,
 - » zaburzeń mowy;
- b) ocena ryzyka dla celów ubezpieczeniowych.

Zdrowie publiczne:

- a) badania epidemiologiczne:
 - » porównanie stanu zdrowia populacji żyjących w różnych warunkach geosocjoekonomicznych,
 - » ocena wpływu zanieczyszczenia środowiska naturalnego;
- b) badania w celu określenia wartości referencyjnych w danej populacji.

W przypadku astmy oskrzelowej spirometria wykonywana jest jako badanie diagnostyczne w momencie rozpoznawania choroby (także jako element różnicowania, np. z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) oraz później, w trakcie jej trwania, jako badanie monitorujące przebieg choroby i oceniające efektywność leczenia.

4.1.3.2. Przeciwwskazania

Zgodnie z ostatnim stanowiskiem ATS/ERS z 2019 r. istnieją jedynie względne przeciwwskazania do wykonywania tego badania. Wydaje się jednak, że należy ostrożnie rozważyć potencjalne korzyści z badania i ryzyko lub wiarygodność uzyskanego wyniku w następujących sytuacjach, które potencjalnie stanowią przeciwwskazania:

- » zawał mięśnia serca w okresie tygodnia poprzedzającego badanie,
- » tętniaki (zagrożenie pęknięciem i krwotokiem przy gwałtownych zmianach ciśnienia w klatce piersiowej),
- » świeża operacja okulistyczna (np. operacja zaćmy lub przyklejania siatkówki nawet do 6 miesięcy po zabiegu),
- » zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe,
- » krwioplucie o nieznanym etiologii,
- » odma opłucnowa,
- » świeży (w okresie hospitalizacji) udar ośrodkowego układu nerwowego,
- » obecność stanu, który może wpłynąć na wiarygodność uzyskanych wyników (np. nudności, wymioty, stały kaszel),
- » stan po operacji brzusznej lub w obrębie klatki piersiowej (ból pooperacyjny uniemożliwiający prawidłowe wykonanie manewrów oddechowych w czasie badania).

Spirometria może być także przyczyną pewnego dyskomfortu dla pacjenta lub wręcz niepożądanych objawów, np.

- » zawroty głowy,
- » zaburzenia rytmu serca,
- » desaturacja znacznego stopnia przy przerwaniu tlenoterapii na czas trwania badania.

4.1.4. Prawidłowe wykonanie - warunki

Umawiając termin badania, należy poinformować pacjenta o tym, że:

- » badanie powinno odbyć się po minimum 15-minutowym wypoczynku, zaleca się unikanie intensywnego wysiłku fizycznego w okresie godziny przed planowanym badaniem,
- » powinien założyć ubranie, które nie krępuje ruchów górnej połowy ciała,
- » stosownie do sytuacji klinicznej i potrzeb poinformować o konieczności zastosowania bądź odstawienia leków mogących mieć wpływ na wynik badania,
- » nie powinien palić tytoniu (także fajki wodnej i e-papierosów) na co najmniej godzinę przed badaniem,
- » nie powinien być po obfitym posiłku (2 godziny).

Należy odnotować wszelkie odstępstwa, które zaistniały, ze szczególnym zwróceniem uwagi na leki zastosowane przez chorego przed badaniem. Następnie należy zmierzyć wzrost.

Badanie zwykle wykonuje się w pozycji siedzącej, w pewnych sytuacjach (znaczna otyłość, zaawansowana ciąża) lepiej wykonać je w pozycji stojącej.

Pacjent podczas wykonywania procedur spirometrycznych powinien siedzieć wyprostowany, nie opierając pleców z nogami opartymi o podłoże. Głowa powinna być delikatnie uniesiona. Ustnik aparatu powinien być szczelnie objęty przez usta pacjenta, a zęby oparte o ustnik ok. 1 centymetra za jego krawędzią. Język powinien być ułożony pod ustnikiem. Jeśli pacjent ma protezy dentystyczne, to powinny one pozostać na swoim miejscu, chyba że są źle dopasowane i ich ruchomość może powodować problemy podczas badania. Konieczne jest dokładne wyjaśnienie pacjentowi techniki badania przed jego rozpoczęciem.

4.1.4.1. Pomiar pojemności życiowej

Pacjent oddycha spokojnie, obejmując ustnik, i po kilku oddechach (stabilizacja toru oddechowego) można rozpocząć pomiary. Pierwszy (rekomendowany) sposób pomiaru polega na rozpoczęciu manewru od spokojnego, możliwie najgłębszego wydechu. Po ustaniu wypływu powietrza (plateau) następuje dość szybki możliwie najgłębszy wdech, krótkotrwałe zatrzymanie oddechu, a następnie powrót do spokojnego oddychania. Drugi sposób polega na tym, że po stabilizacji toru oddechowego badany wykonuje możliwie najgłębszy wdech, krótkotrwałe zatrzymuje oddech i następuje spokojny, jednostajny możliwie jak najgłębszy wydech zakończony plateau. Możliwy, ale niepolecany jest także trzeci sposób polegający na rejestracji możliwie najgłębszego wdechu i możliwie najgłębszego wydechu rozdzielonych fazą spokojnego oddychania (obarczony jest jednak największym ryzykiem błędów pomiarowych). Należy przeprowadzić co najmniej 3 pomiary spełniające warunek powtarzalności (wyniki nie powinny różnić się od siebie o więcej niż 150 ml, a dla VC mniejszych od 1 litra akceptowalna powtarzalność wynosi 100 ml). Nie powinno wykonywać się więcej niż 4 takie manewry. Za wynik ostateczny przyjmuje się maksymalną użytą wartość VC.

4.1.4.2. Pomiar natężonej (forsownej) pojemności życiowej

W tej procedurze nie ma wymogu stabilizacji toru oddechowego. Istotą badania jest rejestracja wydechu, który rozpoczyna się gwałtownie tuż po maksymalnie głębokim wdechu. Wydech ten powinien być wykonany z możliwym maksymalnym wysiłkiem i powinien trwać możliwie jak najdłużej. Ustanowione są zarówno kryteria prawidłowego początku wydechu, jak i prawidłowego przebiegu oraz zakończenia. Początek wydechu powinien nastąpić natychmiast po maksymalnym wdechu (nie później niż 1-2 sekundy – im szybciej, tym lepiej). Dynamika zmiany objętości w czasie powinna być na tyle duża, żeby wartość ekstrapolowanej wstecz objętości (BEV) wynosiła mniej niż 100 ml lub 5% FVC (ten warunek powinien być kontrolowany przez oprogramowanie spirometru

i w przypadku niespełnienia tego kryterium powinna się pojawić stosowna informacja), a czas do osiągnięcia szczytowego przepływu wydechowego powinien być mniejszy niż 150 ms. Następnie badany powinien kontynuować wydech w sposób natężony i jednostajny, unikając kaszlu i przerywania, zwłaszcza w pierwszej sekundzie trwania manewru. Zakończenie wydechu następuje, jeżeli badany nie jest w stanie kontynuować wydechu, ale należy zachęcać go do możliwie najpełniejszego i możliwie najdłużej trwającego wydechu. Preferowanym aktualnie kryterium zadowalającej jakości końca wydechu jest płaski końcowy fragment krzywej objętość–czas (zmiana objętości w czasie nie przekracza 25 ml w czasie ostatniej sekundy wydechu). Alternatywnie, wydech może być uznany za zakończony, jeśli trwał powyżej 15 sekund. W przypadkach, kiedy nie udaje się osiągnąć *plateau* końcowo-wydechowego, a czas wydechu jest krótki, można uznać wydech za prawidłowo zakończony, jeśli wartości FVC są powtarzalne co do wartości.

Należy przeprowadzić co najmniej 3 pomiary akceptowalne technicznie, z których 2 spełniają warunek powtarzalności, czyli 2 najlepsze wyniki FVC i 2 najlepsze wyniki FEV₁ nie powinny różnić się od siebie o więcej niż 150 ml (dla FVC mniejszych od 1 litra akceptowalna powtarzalność wynosi 100 ml). Nie powinno wykonywać się więcej niż 8 takich manewrów. Za wynik ostateczny przyjmują się maksymalne uzyskane wartości FVC i FEV₁ i nie muszą one pochodzić z tego samego manewru.

W badaniach przesiewowych (np. skryning grup ryzyka) oraz w rutynowej diagnostyce wykorzystuje się praktycznie wyłącznie procedurę FVC jako mniej czasochłonną i tańszą.

Na wyniku badania oprócz danych liczbowych muszą znajdować się także wykresy (objętość–czas i przepływ–objętość), aby osoba, która ocenia wynik, miała możliwość zweryfikowania, przynajmniej częściowego, jakości badania.

4.1.4.3. Próba rozkurczowa (test odwracalności obturacji)

Próba rozkurczowa polega na wykonaniu dwóch badań spirometrycznych, z których pierwsze powinno być wykonane w miarę możliwości tak, aby badany nie był pod wpływem leków rozszerzających oskrzela (minimalny zalecany okres czasu od ostatniej dawki przed badaniem podano w tabeli I).

Tabela I. Zalecane minimalne czasy od odstawienia leków przed wykonaniem próby rozkurczowej

4–6 godzin	krótko działające wziewne β_2 -mimetyki
12 godzin	krótko działające wziewne antycholinergiki (np. bromek ipratropium)
24 godziny	β_2 -mimetyki długo działające wziewne (np. salmeterol, formoterol)
36 godzin	ultradługo działające β_2 -mimetyki wziewne (np. indakaterol, olodaterol, vilanterol)
36–48 godzin	ultradługo działające antycholinergiki (np. tiotropium, umeklidynium, glikopyronium)

Po pierwszej spirometrii badanemu podaje się lek rozkurczowy w adekwatnej dawce (zaleca się salbutamol $4 \times 100 \mu\text{g}$ lub rzadziej bromek ipratropium $4 \times 20 \mu\text{g}$) najlepiej przez spejser i po 15 minutach od podania leku (30–45 minutach, jeśli był to bromek ipratropium) wykonuje się drugie badanie spirometryczne. Obydwa badania podlegają takiemu samemu rygorowi jakościowemu w aspekcie technicznej akceptowalności, powtarzalności i liczby manewrów.

4.1.5. Pomiar szczytowego przepływu wydechowego

Pomiar szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow* – PEF) pacjent wykonuje samodzielnie za pomocą miernika PEF (tzw. pikfłometru). Badany po wykonaniu możliwie najgłębszego wdechu wykonuje gwałtowny wydech, który powinien trwać dłużej niż jedną sekundę. Pomiar powtarza się zwykle 3-krotnie, przyjmując największą uzyskaną wartość za wynik ostateczny.

4.1.5.1. Istotne parametry z punktu widzenia astmy

Astma może prowadzić do zaburzeń wentylacji o typie obturacji. Z tego względu za najważniejsze wskaźniki spirometryczne należy uznać:

- » **FEV₁** – natężoną objętość wydechową pierwszosekundową,
- » **FVC** – natężoną (forsowną) pojemność życiową,
- » **FEV₁/FVC** – wskaźnik odsetkowy FEV₁ do FVC wyrażany jako wartość bezwzględna z dwoma miejscami po przecinku (np. 0,73).

Jeżeli wykonano pomiar wolnej pojemności życiowej, to wówczas oprócz FVC podawane jest VC i zamiast FEV₁/FVC wylicza się FEV₁/VC, gdzie:

- » **VC** – pojemność życiowa,
- » **FEV₁/VC** – tzw. wskaźnik Tiffenea'u.

Podczas rejestracji natężonego wydechu oprócz klasycznych wskaźników objętościowych mierzone są także wskaźniki przepływowe, wśród których użyteczny klinicznie jest:

- » **PEF** – szczytowy przepływ wydechowy.

Pozostałe wskaźniki mierzone w badaniu spirometrycznym mają znaczenie pomocnicze, a czasem są źródłem niepotrzebnego szumu informacyjnego (dokładniejszy komentarz w sekcji „Interpretacja”).

4.1.6. Interpretacja

Interpretacja wyniku badania spirometrycznego ma dwa etapy:

- » rozpoznanie typu oraz określenie stopnia zaburzeń wentylacji i ewentualnie stopnia ich odwracalności,
- » przypisanie wartości diagnostycznej uzyskanego wyniku w kontekście konkretnej sytuacji klinicznej pacjenta.

Pierwszym elementem oceny wyniku badania zawsze powinna być analiza dotycząca jakości badania (liczba wykonanych manewrów przy każdej z procedur, ich poprawność techniczna, stopień powtarzalności).

4.1.6.1. Rozpoznawanie typu zaburzeń wentylacji, ocena stopnia zaburzeń i ich odwracalności

Interpretacja wyniku polega na porównaniu uzyskanych wartości do należnych, które to są wyliczane są w oparciu o dane antropometryczne pacjenta (płeć, wiek i wzrost). Określona jest także dolna granica zakresu normy (poziom 5. percentyla w populacji referencyjnej, co odpowiada zwykle -1.645 RSD), poniżej której wyniki uznawane są za nieprawidłowe. Obecnie produkowane spirometry spełniają wymóg umieszczenia w raporcie (wydruku) z badania co najmniej 1 z następujących wskaźników (oprócz należynej i % wartości należynej):

- » percentyl (PR; centyl odpowiadający danemu odchyleniu od wartości należynej określający odsetek populacji zdrowej z wynikami mniejszymi od uzyskanego),
- » SR (lub SDS – *standard deviation score*, czyli różnica między wartością uzyskaną i należną wyrażona jako wielokrotność odchyłeń standardowych obliczonych w populacji referencyjnej),
- » dolna granica normy (*lower limit of normal* – LLN; wyliczona na poziomie 5. percentyla).

4.1.6.1.1. Obturacja

Obturację rozpoznaje się na podstawie zmniejszenia FEV_1/VC (lub FEV_1/FVC) poniżej dolnej granicy normy dla płci, wieku i wzrostu. Stosowane od wielu lat, szeroko propagowane przez zalecenia GOLD kryterium zmniejszenia wartości bezwzględnej tego wskaźnika $< 0,7$ nie jest obecnie zalecane. Stopień nasilenia zmian obturacyjnych określa się na podstawie wartości FEV_1 odniesionej do wartości należynej w populacji zdrowej. W przypadku $FEV_1 > 100\%$ należynej i $FEV_1/(F)VC < DGN$ należy rozważyć wariant normy.

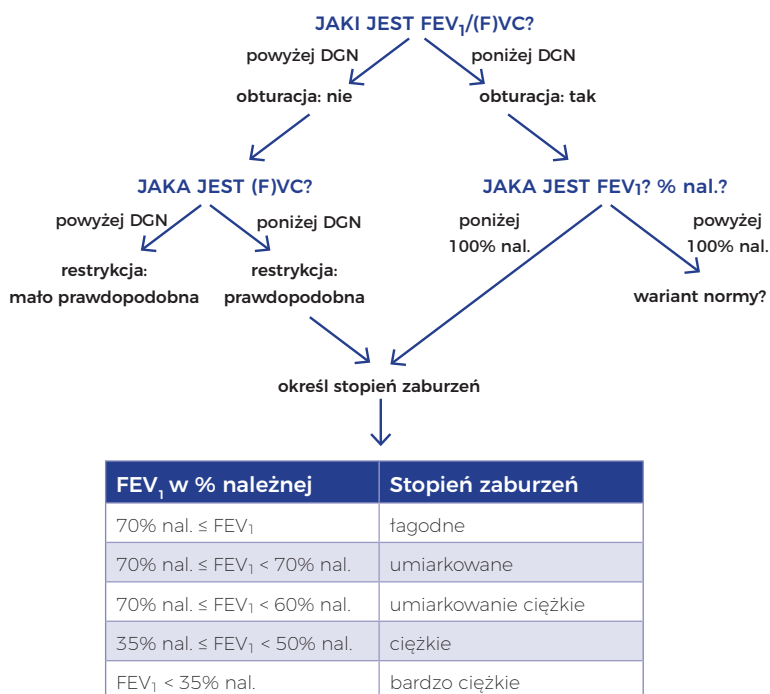
4.1.6.1.2. Restrykcja

Wynik badania spirometrycznego nie pozwala na pewne rozpoznanie bądź wykluczenie restrykcji. Zmniejszenie VC lub FVC poniżej dolnej granicy normy, gdy nie ma cech obturacji, może jedynie sugerować restrykcję objętościową. Pewne rozpoznanie zaburzeń restrykcyjnych wymaga pomiaru TLC. Jeżeli z cechami obturacji współistnieje zmniejszenie VC (lub FVC) jest to najczęściej wynikiem dynamicznego rozdęcia (hiperinflacji) płuc i także stanowi wskazanie

do weryfikacji badaniem pletyzmograficznym. Stopień ewentualnych zaburzeń wentylacji określa się także na podstawie FEV_1 wyrażonego w % należnej.

Na podstawie badania spirometrycznego nie można rozpoznawać współistnienia obturacji i restrykcji (dawniej określanego terminem „zmiany mieszane”).

Schemat oceny wyniku badania spirometrycznego przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 4. Schemat interpretacji wyniku badania spirometrycznego

Jeżeli stwierdza się obturację u chorego na astmę lub POChP, można ocenić stopień ciężkości choroby, jednak należy pamiętać o tym, że spirometria powinna być wykonana po podaniu leku rozkurczowego.

W przypadku POChP stosuje się arbitralnie przyjęte progi liczbowe (tabela II).

Tabela II. Ocena stopnia ciężkości obturacji w POChP na podstawie FEV_1

FEV_1 (po leku rozkurczowym)	Stopień ciężkości obturacji w POChP
> 80% nal.	łagodna
50–80% nal.	umiarkowana
30–50% nal.	ciężka
< 30% nal.	bardzo ciężka

W przypadku astmy oskrzelowej w klasyfikacji stopnia ciężkości w momencie jej rozpoznania jako jeden z elementów oceny można wykorzystać badanie czynnościowe płuc i w przeszłości zaproponowano dwa progi FEV₁ (lub PEF) (tabela III).

Tabela III. Ocena stopnia ciężkości astmy na podstawie FEV₁

FEV ₁ (lub PEF)	Stopień ciężkości astmy
> 80% nal.	łagodna
60–80% nal.	umiarkowana
< 60% nal.	ciężka

Należy pamiętać, że jakkolwiek najczęstszą przyczyną obturacji są wymienione powyżej astma i POChP, to zjawisko to występuje także w wielu innych chorobach (między innymi nowotworach płuc) i zawsze wymaga diagnostyki różnicowej.

Oprócz interpretacji badania aktualnie wykonanego zawsze warto dokonać porównania wyników z badaniami z przeszłości w celu oceny dynamiki zmian. Warunkiem prawidłowej oceny jest odpowiednia jakość techniczna obydwu badań oraz odpowiedni odstęp w czasie. Ma to szczególne znaczenie w przypadku POChP, gdzie istotą choroby jest ciągłe pogarszanie się funkcji płuc i wówczas roczny spadek FEV₁ znacząco przekracza wartość fizjologicznej utraty związanej z wiekiem.

4.1.6.1.3. Ocena próby rozkurczowej

Jeżeli wykonano próbę rozkurczową, to ocenie podlega zmiana co najmniej dwóch wskaźników: FEV₁ i FVC. Oblicza się zmianę w wartości bezwzględnej i względnej (w stosunku do należytnej). Za istotną poprawę po leku uznaje się sytuację, kiedy wartość FEV₁ lub FVC zwiększy się o ≥ 200 ml i o $\geq 12\%$ należytnej. Uproszczony sposób odnoszenia poprawy do wartości wyjściowej powoduje nadmiernie częste rozpoznawanie znacznej poprawy u chorych z niskimi wartościami wyjściowymi FEV₁ lub FVC.

Nie ocenia się zmian w zakresie maksymalnych przepływów wydechowych (MEF_x). Wskaźnik Tiffeneau'ego (FEV₁/VC) może paradoksalnie się zmniejszać, jeśli podczas próby dojdzie do normalizacji wskaźnika – wówczas można mówić o odwracalnej obturacji.

Poprawa PEF przekraczająca 60 l/min (lub > 20%) po leku rozkurczowym również może świadczyć o istotnej poprawie wskaźników wentylacji, jednak ten sposób oceny jest znacznie mniej wiarygodny i nie jest polecany.

4.1.6.2. Użyteczność kliniczna wyniku badania spirometrycznego w kontekście astmy oskrzelowej

Wynik każdego badania dodatkowego jest jednym z elementów postępowania diagnostycznego i powinien być oceniany w konkretnym kontekście klinicznym.

4.1.6.2.1. Rola spirometrii w rozpoznawaniu astmy oskrzelowej

Badanie to jest zalecane u każdego chorego z podejrzeniem astmy. Należy jednak pamiętać, że nie każdy chory na astmę będzie miał obturację, zatem prawidłowy wynik badania nie wyklucza tej choroby. Można wówczas rozważyć wykonanie badania prowokacyjnego. Z drugiej zaś strony nie każdy chory z obturacją stwierdzaną w spirometrii będzie miał astmę oskrzelową.

Wynik badania powinien być interpretowany za każdym razem w konkretnej sytuacji pacjenta w powiązaniu z pozostałymi danymi klinicznymi.

4.1.6.2.2. Spirometria a PEF

Zalecenia GINA niemal ekwiwalentnie traktują wartość diagnostyczną pomiaru szczytowego przepływu wydechowego i FEV_1 ze spirometrii. Nie jest jednak prawdą, że badania te można stosować wymiennie. Należy pamiętać, że określanie stopnia ciężkości astmy na podstawie wartości PEF prowadzi do nieprawidłowej oceny: u ponad połowy chorych z astmą ciężką i 2/3 z astmą umiarkowaną stopień ciężkości wykazywany przez PEF jest lżejszy. Incydentalnie wykonywane pomiary PEF nie nadają się zatem do rozpoznawania obturacji i oceny stopnia ciężkości choroby, natomiast mają dużą wartość, jeżeli są przeprowadzane seryjnie przez pacjenta z określeniem okołodobowej bądź okołotygodniowej zmienności tego wskaźnika.

Dobową zmienność PEF określa się, dokonując pomiarów wartości minimalnej rano, jeszcze przed inhalacją leku rozkurczającego oskrzela (PEF_{min}), zaś w godzinach popołudniowo wieczornych mierzy się wartość maksymalną (PEF_{maks}), następnie oblicza się, dzieląc różnicę przez wartość maksymalną:

$$[(PEF_{maks} - PEF_{min}) / PEF_{maks}] \times 100\%.$$

Można także określić tygodniową zmienność PEF, którą oblicza się prostym wzorem $(PEF_{maks} / PEF_{min}) \times 100\%$, gdzie za PEF_{min} przyjmuje się najgorszy wynik przed inhalacją leku rozkurczającego oskrzela, uzyskany w ciągu tygodnia, a PEF_{maks} – najlepszy wynik w tygodniu (niezależnie od pory dnia).

4.1.6.2.3. Maksymalne przepływy wydechowe (MEF_x) a diagnostyka astmy

Maksymalne przepływy wydechowe mierzone w punktach określonych wartością FVC usuniętej z płuc (25%, 50%, 75%), czyli tzw. MEF, na chwilę obecną nie mają zastosowania w diagnostyce astmy oskrzelowej. W żadnym z dotychczas opublikowanych zaleceń dotyczących czy to chorób obturacyjnych (GINA, GOLD), czy to standaryzacji badań czynnościowych, nie wspomina się o jakiegokolwiek wartości diagnostycznej czy prognostycznej tych wskaźników. Należy natomiast pamiętać, że są to wskaźniki zależne od objętości, charakteryzujące się dużą zmiennością w populacji zdrowej (rozzrzut wartości prawidłowych w zależy od wieku i może się wahać nawet w granicach 20–180% należnej).

Zmniejszenie wartości tych wskaźników może być spowodowane wieloma czynnikami i nie można na ich podstawie „lokalizować” charakteru obturacji ani utożsamiać tego zjawiska z chorobą drobnych dróg oddechowych.

Nie należy także brać pod uwagę zmian tych wskaźników podczas wykonywania próby rozkurczowej. Podanie leku rozkurczowego zmienia nie tylko geometrię dróg oddechowych, lecz także stosunki objętościowe panujące w płucach, dlatego też pomiary maksymalnych przepływów wydechowych po leku rozkurczowym odbywają się zwykle przy innej bezwzględnej objętości powietrza w płucach niż przed podaniem leku, są zatem nieporównywalne z fizycznego punktu widzenia.

4.1.6.2.4. Próba rozkurczowa a rozpoznawanie i różnicowanie astmy

Podanie leku rozkurczowego powoduje zmianę wskaźników czynności płuc zarówno u chorych, jak i zdrowych. Z epidemiologicznego punktu widzenia u 90% populacji zdrowej poprawa FEV₁ i FVC po leku rozkurczowym nie przekracza 400 ml i 12% wartości należnej. Tak więc zjawisko „nadmiernej” poprawy po leku ma charakter ilościowy, a nie jakościowy. Należy pamiętać, że o ile istotna poprawa (200 ml i 12%) będzie czynnikiem potwierdzającym rozpoznanie astmy w przypadku charakterystycznych objawów (zwłaszcza jeśli dojdzie do normalizacji wskaźnika FEV₁/FVC), o tyle brak takiej poprawy wcale nie wyklucza takiego rozpoznania, albowiem większość chorych na astmę nie demonstruje istotnej poprawy czy też odwracalności obturacji przy każdym badaniu, szczególnie ci, którzy są już leczeni. Są także chorzy na astmę ciężką, u których obserwuje się permanentnie utrzymującą się i słabo reagującą na leki obturację.

Trzeba pamiętać także o tym, że u znacznego odsetka chorych na POChP (wg niektórych badań nawet ponad 70%) można stwierdzić istotną poprawę wskaźników spirometrycznych po leku rozkurczowym (jakkolwiek nie dochodzi do normalizacji wskaźnika FEV₁/FVC). Co więcej, zjawisko istotnej zmienności po leku może u tego samego chorego zmieniać się w czasie, tzn. pojawiać się i zanikać. Nie ma także wartości liczbowych poprawy wskaźników czynnościowych po leku rozkurczowym, które dyskryminowałyby astmę i POChP. Nie da się zatem wyłącznie na podstawie wyniku próby rozkurczowej zróżnicować astmy i POChP.

Z powyższego wynika, że próba rozkurczowa pełni funkcję pomocniczą, a nie pierwszoplanową w diagnostyce różnicowej astmy i POChP, ale musi być wykonywana, ponieważ normalizacja wskaźnika FEV₁/(F)VC po leku z epidemiologicznego punktu widzenia wyklucza rozpoznanie POChP. Zatem na chwilę obecną nie zaleca się już określania stopnia poprawy wskaźników wentylacji po leku do ustalenia rozpoznania, różnicowania astmy i POChP, a także do przewidywania odpowiedzi na leczenie przewlekłe lekami rozszerzającymi oskrzela lub glikokortykosteroidami.

4.1.7. Typowe błędy i ich unikanie

Błędy w badaniu spirometrycznym można rozpatrywać w kilku kategoriach.

4.1.7.1. Błędy związane ze sprzętem

Typowe błędy w tej kategorii to niewłaściwe przygotowanie sprzętu, brak rozgrzania głowicy (jeśli tego wymaga), nieprawidłowe podłączenie głowicy pomiarowej (np. odwrócenie kierunku przepływu), nieprawidłowe warunki otoczenia (temperatura, ciśnienie, wilgotność). Należy pamiętać, że spirometr, jak każde urządzenie pomiarowe, ma określoną dokładność i precyzję i parametry te powinny być okresowo sprawdzane. Według zaleceń ATS/ERS 2019 i PTChP 2006 kalibracja powinna odbywać się codziennie. Bardzo prostą i tanią metodą kontroli sprzętu jest wykonywanie okresowych badań na znanym zdrowym osobniku (tzw. kontrola biologiczna), nie zastępuje to jednak kalibracji i badania liniowości. Prostą metodą unikania tych błędów jest postępowanie zgodnie z instrukcją obsługi urządzenia i zaleceniami.

4.1.7.2. Błędy związane z procedurami badania

4.1.7.2.1. Błędy przed rozpoczęciem badania

Częste błędy w tej kategorii to: brak odpowiedniej informacji udzielonej pacjentowi przed badaniem dotyczącej odstawienia leków na określony czas, nieodnotowanie informacji o lekach użytych przez pacjenta przed badaniem, nieprawidłowo wpisane dane pacjenta (płeć, wiek, wzrost – powinien być zmierzony!).

4.1.7.2.2. Błędy podczas badania

Niewłaściwe instrukcje udzielane badanemu, zła pozycja podczas badania, brak akceptowalnych technicznie manewrów (zbyt słabe lub trwające zbyt krótko manewry), brak powtarzalności, zbyt mała liczba manewrów. Jedyną metodą unikania tych błędów jest z jednej strony ciągłe szkolenie personelu wykonującego badania, a z drugiej strony stała kontrola jakości tych badań przez osobę odpowiedzialną za wyniki.

4.1.7.3. Błędy w interpretacji

Podstawowym błędem jest próba interpretacji badania wykonanego nieprawidłowo. Inne błędy to:

- » stosownie nieprawidłowych należnych (nieadekwatne do badanej populacji),
- » używanie „sztywnych” wartości (np. 80% należnej lub 0,7) jako dolnych granic normy,
- » rozpoznawanie restrykcji i zaburzeń „mieszanych” na podstawie badania spirometrycznego,

- » niewłaściwa ocena próby rozkurczowej (pominięcie zmian FVC, odniesienie poprawy do wartości wyjściowej),
- » niewłaściwa ocena stopnia ciężkości choroby (np. w POChP na podstawie incydentalnego badania bez leku rozkurczowego).

Błędem jest także przypisanie nadmiernej roli wynikowi badania spirometrycznego (np. rozpoznanie choroby wyłącznie na podstawie wyniku badania bez uwzględnienia danych klinicznych).

Ważne piśmiennictwo

1. AARC (American Association for Respiratory Care) clinical practice guideline. Spirometry, 1996 Update. *Respir Care* 1996; 41: 629-636.
2. Boros P.W., Martusewicz-Boros M.M. Reversibility of airway obstruction vs bronchodilatation: do we speak the same language? *COPD* 2012; 9: 213-215.
3. Brand P.L., Quanjer P.H., Postma D.S. i wsp. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. *Thorax* 1992; 47: 429-436.
4. Bumbacea D., Campbell D., Nguyen L. i wsp. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 122-128.
5. Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. i wsp. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-664.
6. Chhabra S.K. Acute bronchodilator response has limited value in differentiating bronchial asthma from COPD. *J Asthma* 2005; 42: 367-372.
7. Crapo R.O. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994; 331: 25-30.
8. Dompeling E., van Schayck C.P., Molema J. i wsp. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV1. *Eur Respir J* 1992; 5: 975-981.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009 (update). Dostępne na: <http://www.ginasthma.com>. 2009.
10. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2009). Dostępne na: <http://www.goldcopd.com>. 2009.
11. Graham LM. Classifying asthma. *Chest* 2006; 130: 13S-20S.
12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. i wsp. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e70-e88.
13. Hansen J.E., Sun X.G., Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest* 2006; 129: 369-377.
14. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Medico-Chirurgical Transactions (London)* 1846; 29: 137-161.

15. Kesten S., Rebuck A.S. Is the short-term response to inhaled beta-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994; 105: 1042-1045.
16. Levy M.L., Quanjer P.H., Booker R. i wsp. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)1 document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP)2 and Education for Health3 Dostępne na: 1) www.gpiag.org 2) www.artp.org 3) www.educationforhealth.org.uk. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 130-147.
17. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. i wsp. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
18. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. i wsp. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
19. Quadrelli S.A., Roncoroni A.J., Montiel G.C. Evaluation of bronchodilator response in patients with airway obstruction. *Respir Med* 1999; 93: 630-636.
20. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
21. Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. i wsp. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 742-750.
22. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (dawniej Polskie Towarzystwo Ftyzjo-pneumonologiczne) dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonol Alergol Pol* 2006; 74 (Suppl 1): 1-44.

4.2. RYNOMETRIA AKUSTYCZNA, RYNOMANOMETRIA

Obiektywne techniki badania drożności nosa, w tym rynometria akustyczna (RA) i rynomanometria (RMM), odgrywają istotną rolę w diagnostyce różnicowej nieżytów nosa. W *Raporcie Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej* dotyczącym oceny skuteczności stosowanych technik w klinice chorób nosa, wykazują przewagę nad pozostałymi ze względu na wielopłaszczyznowy charakter możliwości diagnostycznych: weryfikują efektywność terapii, mają zastosowanie w badaniach klinicznych, naukowych i w próbach prowokacyjnych. *Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeN)* traktują RA i RMM jako wiodące w ocenie stopnia alergizacji mierzonej donosową próbą prowokacyjną. Szerzej rolę RA i RMM w diagnostyce rynologicznej i alergologicznej opisują *Europejskie i Polskie Standardy ds. Prób Prowokacyjnych*, które w ocenie ekspertów spełniają wszystkie kryteria wiarygodnych (wysoka swoistość lub czułość) narzędzi oceny stopnia zaburzeń (obrzęku) drożności nosa.

4.2.1. Definicja i nazewnictwo

Rynometria akustyczna i rynomanometria należą do obiektywnych metod badania drożności nosa. Metody te umożliwiają przedstawienie stanu drożności nosa za pomocą danych liczbowych lub graficznych.

4.2.1.1. Rynomanometria

Istota badania rynomanometrycznego polega na oznaczeniu oporu dla przepływającego przez nos powietrza na podstawie wyników pomiaru przepływu powietrza i różnicy ciśnień między nozdrzami przednimi i tylnymi. Dla obliczenia tego oporu są więc konieczne następujące dane:

- » wartość ciśnienia w nozdrzach tylnych,
- » wartość ciśnienia w nozdrzach przednich,
- » wartość przepływu powietrza (w litrach na sekundę) przez jamę nosa.

4.2.1.2. Rynometria akustyczna

W badaniu wykorzystywane jest zjawisko odbicia fali dźwiękowej. Podczas badania do jamy nosowej podawany jest przez tubę zwaną dźwiękowodem impuls akustyczny. W miejscu, gdzie zmienia się powierzchnia przekroju jamy nosowej, część fal akustycznych ulega odbiciu i powraca w stronę źródła dźwięku. Odbite fale dźwiękowe są przekształcane przez zainstalowany w dźwiękowodzie mikrofon na impulsy elektryczne. Na podstawie natężenia impulsów odbitych i czasu ich powrotu tworzony jest wykres powierzchni przekroju od odległości. Wykres ten jest wynikiem badania.

Nazewnictwo: Obecnie najczęściej stosowanym wariantem RMM jest rynomanometria aktywna przednia.

4.2.2. Wskazania, uzasadnienie zastosowania

Obiektywna ocena drożności nosa jest wykonywana z następujących wskazań:

- » przy ustaleniu wskazań do leczenia operacyjnego,
- » badania skuteczności leczenia: chirurgicznego lub zachowawczego,
- » diagnostyka różnicowa – obrzęk czy nieprawidłowości morfologiczne,
- » dokumentacja (względy formalno-prawne),
- » ocena donosowej próby prowokacyjnej (odgrywa krytyczną rolę w diagnostyce różnicowej nieżytów nosa zwłaszcza w lokalnej reakcji alergicznej w obrębie błony śluzowej jamy nosa),
- » badanie fizjologii i patologii nosa.

4.2.3. Przeciwwskazania, ograniczenia

Przeciwwskazania do RMM:

- » perforacja przegrody nosa,
- » całkowita niedrożność przynajmniej jednej jamy nosa,
- » brak współpracy pacjenta,
- » brak kwalifikacji personelu.

Przeciwwskazania do RA:

- » perforacja przegrody nosa,
- » brak możliwości dopasowania końcówki do nozdrzy badanego,
- » brak współpracy pacjenta,
- » brak kwalifikacji personelu.

4.2.4. Warunki wykonania

Badania mogą być wykonywane przez odpowiednio przeszkolony personel pielęgniarski bez nadzoru lekarza (z wyjątkiem oceny donosowej próby prowokacyjnej). Powinny być prowadzone w stałych warunkach wilgotności i temperatury.

W przypadku RA pomiary powinny być wykonywane w cichym pomieszczeniu (poziom hałasu poniżej 40 dB).

4.2.5. Szczególna ostrożność, zagrożenia

Obie metody są całkowicie bezpieczne, nieinwazyjne.

Istnieje możliwość przeniesienia czynników zakaźnych w przypadku niewłaściwej dezynfekcji maski, końcówek przykładanych do nozdrzy, a w przypadku wykonywania donosowej próby prowokacyjnej z alergenem zaleca się zachowanie wszystkich zasad ostrożności (przeszkolony personel w sytuacji konieczności udzielenia pierwszej pomocy w stanach nagłych) ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

4.2.6. Dostępne metody lub sposoby, metoda zalecana

Rynomanometria – najczęściej stosowanym wariantem badania jest opisana poniżej rynomanometria aktywna przednia. Rynometria akustyczna – obecnie zalecane jest stosowanie tzw. końcówek anatomicznych, które nie odształcają nozdrzy przednich (w odróżnieniu od stosowanych wcześniej końcówek stożkowych). Opisywane końcówki służą do połączenia jamy nosa z dźwiękowodem.

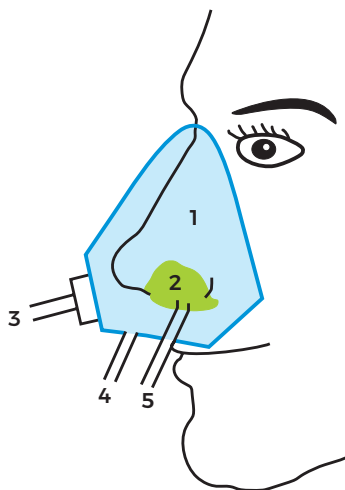
4.2.7. Opis wykonania

W standardowym badaniu wykonywanym na potrzeby diagnostyczne pomiary powinny być poprzedzone 20-minutową aklimatyzacją pacjenta w pracowni, w której odbędzie się pomiar (bez aktywności fizycznej). Wykonywane są dwa pomiary: pierwszy pomiar (tzw. bez ingerencji), a następnie drugi – po podaniu leku obkurczającego błonę śluzową w aerozolu, najlepiej w 2 dawkach podanych w odstępie 10 minut. Nieco odmienny schemat badania zalecany jest w donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. Po uprzedniej aklimatyzacji (20 minut) należy wykonać pierwszy pomiar i w odstępie 15 minut podać donosowo roztwór soli kontrolnej (0,9-procentowy NaCl, w którym rozpuszczony jest alergen, tzw. kontrola ujemna). Następnie po kolejnych piętnastu minutach należy dokonać ponownej oceny stanu drożności nosa.

Etap ostatni polega na donosowej aplikacji alergenu i ocenie technikami obiektywnych i subiektywnymi stopnia obrzęku błony śluzowej jamy nosa w odstępstwie 15, 30 i 45 minut.

4.2.7.1. Rynomanometria aktywna przednia

W rynomanometrii aktywnej przedniej lewa i prawa jama nosa są badane oddzielnie. Podczas gdy badana jest jedna jama nosowa, przeciwna jest wykorzystywana do pomiaru ciśnienia w nosogardle. Jest to pomiar pośredni, co oznacza, że „nieaktywna” jama nosa jest zablokowana a końcówka czujnika pomiaru ciśnienia jest umieszczana w jej przedsionku (przez szczelnie przytwierdzony plaster lub oliwkę). Pozostałe dane są zbierane przez czujniki umieszczone na zewnątrz badanej jamy nosowej. Jeśli rynomanometr ma maskę, to czujniki te są umieszczone w masce. Podczas badania pacjent powinien oddychać spokojnie, powoli (nie należy forsować szybkiego i głębokiego oddychania). Należy zwrócić uwagę na szczelność połączenia plastra z nozdrzem (rycina 5).



Rycina 5. Schemat badania rynomanometrycznego prawej jamy nosa: 1 – maska, 2 – plaster uszczelniający lewą jamę nosa, 3 – sonda do przepływomierza, 4 – sonda do pomiaru ciśnienia w masce, 5 – sonda do pośredniego pomiaru ciśnienia w nosogardle przez zaklejoną lewą jamę nosa

4.2.7.2. Rynometria akustyczna

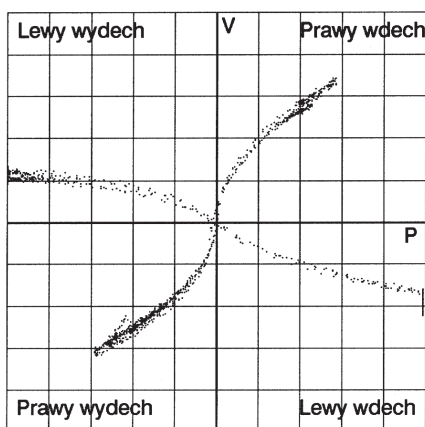
Przed rozpoczęciem pomiarów sprzęt winien być wykalibrowany zgodnie z instrukcjami podanymi przez producenta. Podczas badania należy delikatnie przyłożyć końcówkę anatomiczną łączącą nozdrze pacjenta z dźwiękowodem, tak by nie odkształcić nozdrza. Należy stosować żel uszczelniający połączenie końcówki z nozdrzem, aby zapobiec przeciekowi dźwięku (jest on wyraźnie słyszalny dla badającego). Wskazane jest wykonanie co najmniej 3 oddzielnych pomiarów. Krzywe skrajne (obiegające od pozostałych) powinny być eliminowane.

4.2.8. Interpretacja wyniku badania

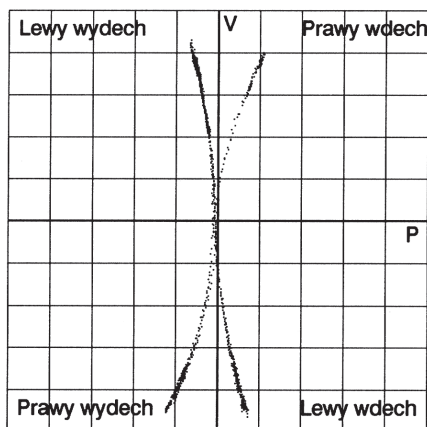
Wykres badania rynomanometrycznego jest przedstawiany w układzie współrzędnych, gdzie na osi pionowej przedstawione są wartości przyływu powietrza przez nos, a na poziomej wartości różnicy ciśnień (między nozdrzami przednimi a tylnymi). Na układ współrzędnych nanoszone są wyniki dla lewej i prawej jamy nosa, dla wdechu i wydechu. Wdech i wydech prawej jamy nosa jest zobrazowany w prawym górnym kwadrancie (wdech) i w lewym dolnym (wydech). Wykres dla lewej jamy nosa jest przedstawiony analogicznie w prawym dolnym i w lewym górnym kwadrancie.

Jeżeli przy dużej różnicy ciśnień między nozdrzami przednimi a tylnymi przepływ powietrza przez jamę nosa jest niewielki, to jej opór jest duży. Na wykresie badania rynomanometrycznego będzie to widoczne jako zwiększenie nachylenia całej krzywej w stronę osi poziomej, czyli osi ciśnienia (wykres „kładzie się”). Przy małym oporze jamy nosa wykres będzie bardziej pionowy.

Zgodnie ze standardem przyjętym przez *Komitet Standaryzacji Rynomanometrii Międzynarodowego Towarzystwa Rynologicznego* zalecane jest oznaczenie oporów odpowiadających poszczególnym rodzajom przepływu: przy różnicy ciśnień 75 – opór podczas przepływu laminarnego, dla przepływu mieszanego – 100, i 150 dla turbulentnego (rycina 6.). Dodatkowo przydatna w praktyce jest metoda Bromsa, w której opór jest wyznaczany w miejscu przecięcia krzywej rynomanometrycznej z okręgiem o średnicy 200 Pa. Obliczany jest kąt, jaki tworzy oś pozioma (ciśnienia), oraz odcinek między opisanym punktem i środkiem układu współrzędnych.



P: 100 Pa / działkę, V: 0.1 l/s / działkę.



P: 100 Pa / działkę, V: 0.1 l/s / działkę.

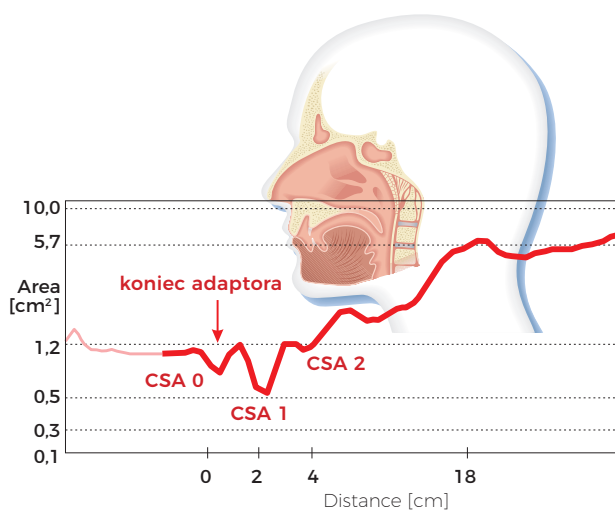
Rycina 6. Wykres badania rynomanometrycznego przed podaniem i po podaniu środka animizującego błonę śluzową nosa

Rynomanometria aktywna tylna

Jest to wariant badania rynomanometrycznego, w którym ciśnienie w nozdrzach tylnych jest mierzone poprzez cewnik założony przez jamę ustną pod podniebienie miękkie. Niestety, tak założony cewnik u ok. 20% badanych prowokuje odruch wymiotny, co ogranicza możliwość stosowania tej metody.

Rynometria akustyczna

Na wykresie można wyróżnić załamki, które przypisuje się strukturom jamy nosa. Odpowiadają im powierzchnie przekroju poprzecznego. Załamki i powierzchnie przekroju poprzecznego (CSA lub CA – *cross-sectional area*) są numerowane kolejnymi cyframi (załamek 0, 1, 2, 3 i powierzchnia: CSA-0, CSA-1 itd. lub CA-0, CA-1 itd.). Zmienność tych parametrów jest uzależniona od wieku i płci. Pierwszy załamek widoczny na wykresie, zwany CSA-0, odpowiada połączeniu nozdrzy przednich z końcówką rynometru. Kolejny załamek, CSA-1, odpowiada zastawce nosa. Następny załamek, zwany CSA-2, odpowiada małżowinie nosowej dolnej w odcinku za jej głową i przedniej części małżowiny nosowej środkowej. Pojęcie MCA (*minimum cross-sectional area*) oznacza najmniejszą powierzchnię przekroju poprzecznego. W warunkach fizjologicznych MCA odpowiada CSA-1, czyli znajduje się w zastawce nosa (rycina 7.). Obrzęk błony śluzowej w nieżytych nosa prowadzi do zmniejszenia powierzchni przekroju jamy nosa na wysokości dalszej części małżowiny nosowej dolnej. Wówczas CSA-2 będzie stanowić najmniejszą powierzchnię przekroju poprzecznego (MCA). Stwierdzono, że 95% pacjentów, u których powierzchnia przekroju była mniejsza niż 0,35 cm², odczuwał upośledzenie drożności nosa. Wartość tę uznano za graniczną.



Rycina 7. Wynik badania rynometrii akustycznej z załamkami odpowiadającymi poszczególnym strukturom jamy nosa

Interpretacja donosowej próby prowokacyjnej przy zastosowaniu RA i/lub RMM przedstawia się następująco: wybitnie dodatnia próba prowokacyjna dotyczy sytuacji, w której rejestrowany spadek CSA-2 w RA i przepływ w RMM (dla 150 Pa) wynosi 40% względem wartości uzyskanej po roztworze kontrolnym. Z kolei umiarkowanie dodatnią próbę obserwuje się (dla RA), gdy spadek CSA-2 i przepływ (RMM; na poziomie 150 Pa) wynosi 20%. Należy pamiętać, że zgodnie z wytycznymi sumarycznej interpretacji efektu donosowej próby prowokacyjnej z alergenem należy dokonać równolegle za pomocą technik obiektywnych i subiektywnych (np. za pomocą skali wizualno-analogowej).

4.2.9. Metody i sposoby niezalecane

Rynomanometria: Nie zaleca się forsowania głębokiego, szybkiego oddychania, przyciskania maski do twarzy badanego.

Rynometria akustyczna: nie zaleca się stosowania końcówek stożkowych, które wnikają w głąb jamy nosa i odkształcają nozdrza przednie

4.2.10. Uwagi dla lekarza praktyka, ostateczna konkluzja

Obiektywne badania drożności nosa mogą być przydatne dla udokumentowania przebiegu leczenia (np. immunoterapii), do monitorowania donosowej próby prowokacyjnej.

Rynometria akustyczna i RMM są badaniami uzupełniającymi się, jednakże RA jest metodą szybszą, o mniejszych ograniczeniach (możliwość badania przy całkowitej niedrożności jednej z jam nosa).

Ważne piśmiennictwo

1. Augé J., Vent J., Agache I. i wsp. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018; 73: 1597-1608.
2. Clement P.A., Gordts F. Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS, and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2005; 43: 169-179.
3. Gotlib T., Balcerzak J., Samoliński B. Metody oceny drożności nosa w praktyce klinicznej *Terapia* 2007; 11: 44-47.
4. Hilberg O., Pedersen O.F. Acoustic Rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinology* 2000; Suppl 16: 3-17.
5. Kowalski M.L., Ansotegui I., Aberer W. i wsp. Risk and safety requirements for diagnostics and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organization Journal* 2016; 9: 33.
6. Samoliński B. Analiza wyników rymetrii akustycznej na potrzeby diagnostyki rynoalergologicznej. Praca habilitacyjna. Wydawnictwo Nauk. „Scholar”, Warszawa 1998.

7. Samoliński B., Arcimowicz M., Buczyłko K. i wsp. Polskie Standardy Leczenia Nieżyłtów Nosa (PoSLeNN). Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2013.
8. Samoliński B., Grzanka A., Gotlib T. Changes In Nasal Cavity Dimensions In Children and Adults by Gender and Age. *Laryngoscope* 2007; 117: 1429-1533.
9. Samoliński B., Rapiejko P., Krzych-Fałta E. i wsp. Standardy wykonywania donosowych prób prowokacyjnych. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2010; 27: 141-160.
10. Scadding G., Hellings P., Alobid I. i wsp. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy* 2011; 1: 2.

4.3. EOZYNOFILIA

Eozynofilia jest charakterystycznym odczynem odpornościowym zależnym od limfocytów T. W jego następstwie dochodzi do zwiększenia ustrojowej puli eozynofilów i ich aktywacji, zwykle przy udziale interleukiny 5 (IL-5). Podobnie jak neutrofile, również eozynofile występują w organizmie w trzech zasadniczych pulach: szpikowej, naczyniowej (krążącej i przyściennej) i tkankowej (narządowej). Aktywowanymi eozynofilami tworzącymi nacieki w błonie śluzowej i podśluzowej przypisuje się obecnie duże znaczenie w powstawaniu przewlekłego zapalenia, będącego jednym z głównych czynników przewlekłego się chorób alergicznych.

W praktyce badanie eozynofilii może być pomocne w potwierdzaniu alergicznej przyczyny dolegliwości lub do monitorowania stopnia kontroli przewlekłych chorób alergicznych. Ocena eozynofilii we krwi obwodowej u chorych na astmę jest konieczna dla kwalifikacji do leczenia lekami biologicznymi wpływającymi na IL-5 (mepolizumab i reslizumab – przeciwciała przeciwko IL-5).

Materiałem do oceny eozynofili mogą być:

- » szpik,
- » krew obwodowa,
- » bioptyaty tkankowe,
- » wydzieliny (plwocina, śluz, popłuczyny) tkankowe.

Można również oceniać aktywność eozynofili (eozynofile o niskiej i wysokiej gęstości) oraz markery ich degranulacji (*eosinophil cationic protein* – ECP), co jednak w praktyce wykorzystuje się rzadko (patrz rozdział XX).

4.3.1. Badanie bezwzględnej liczby eozynofili we krwi obwodowej

Eozynofile puli naczyniowej, czyli obecne we krwi, są najbardziej dostępne badaniom i stanowią u osób zdrowych zwykle zaledwie ok. 1% eozynofili ustroju. Ich badanie jest stosunkowo proste i powszechnie dostępne. Liczbę eozynofili najczęściej wylicza się na podstawie znajomości leukocytozy i odsetka eozynofili wśród krwinek białych w rozmazie. Lepiej jednak oznaczać

je bezpośrednio we krwi (lub w innym materiale) pobranej na płyn Hinklemana i liczyć wybarwione na czerwono komórki eozynofile w komorze Fuchsa-Rosenthala. **Bezwzględna liczba eozynofili w pobranej na czczo krwi obwodowej > 350/ μ l (u dzieci > 700/ μ l) uznaje się za prawidłową.** We wzorze odsetkowym eozynofile powinny stanowić do 3% krwinek białych. Bezwzględna liczba eozynofili podlega dobowemu rytmowi zmian zależnych głównie od stężenia kortyzolu w surowicy. W warunkach fizjologii zwiększenie bezwzględnej liczby eozynofili można obserwować po wysiłku, natomiast obniżenie w wyniku: stresu (zimno, uraz, zabiegi chirurgiczne), stosowania leków (β -mimetyki, glikokortykosteroidy, estrogeny) oraz ciąży. Bezwzględna liczba eozynofili we krwi obwodowej, zwykle miernie zwiększona u chorych na choroby alergiczne, wyraźnie zwiększa się w okresach ich zaostrzenia, jest również wyższa u chorych, u których alergologia ma charakter wielonarządowy, np. w zespole astma-prurigo i w przypadku współwystępowania chorób alergicznych. Badanie to nie jest swoiste dla chorób alergicznych i zwiększenie bezwzględnej liczby eozynofili we krwi obwodowej spotyka się w wielu chorobach. Najwyższe wartości spotyka się w zakażeniach pasożytniczych w okresie inwazji tkanek (włośnica, węgorczyca, bąblowice, wągrzyca, schistosomatoza, filarioza, toksokaroza, pneumocystydoza), białaczce eozynofiliowej i zespołach mieloproliferacyjnych jak również w określonych lub idiopatycznych zespołach hipereozynofiliowych (zespół Loefflera, przewlekła i tropikalna eozynofilia płucna). Miernie zwiększone wartości, podobne jak w chorobach alergicznych, stwierdzać można w niektórych zakażeniach (aspergiloza, brucelloza, chlamydioza), chorobach nowotworowych (rak płuca, szyjki macicy, wątroby, trzustki, nerki, sutka, tarczycy, ziarnica złośliwa, chłoniaki z komórek T), chorobach tkanki łącznej (toczeń rumieniowy, guzkowe zapalenie tętnic, sklerodermia, zespół Churga-Strauss), niedoborach immunologicznych, pęcherzycy, niedoczynności przysadki i nadnerczy.

Zmniejszenie bezwzględnej liczby eozynofili we krwi obwodowej (eozynopenia) stwierdzać można w nadczynności kory nadnerczy, leczeniu systemowymi glikokortykosteroidami, zespole i chorobie Cushinga, guzach grasicy, ostrym okresie niektórych zakażeń bakteryjnych, pancytopenii itp.

Parametr ten może być niekiedy pomocny w różnicowaniu astmy z przewlekłym zapaleniem oskrzeli lub rozedmą. U większości dorosłych chorych na astmę, aktualnie nieleczonych glikokortykosteroidami, bezwzględna liczba eozynofili we krwi obwodowej zawiera się w przedziale 200–2500/ mm^3 , z czego u ok. 50% jest wyraźnie zwiększona. Wyższe wartości występują w przypadku astmy atopowej (zwłaszcza w okresie narażenia na alergen uczulający) i aspirynowej. Według wielu autorów badanie bezwzględnej liczby eozynofili we krwi obwodowej jest przydatne do indywidualnego monitorowania ciężkości choroby bowiem obserwuje się jej wzrost w okresie zaostrzenia astmy (spadku FEV₁) zarówno atopowej, jak i nieatopowej. Zwiększenie wartości bezwzględnej liczby eozynofili powyżej 1000/ mm^3 może

być, wg niektórych autorów, wskazaniem do systemowego podania glukokortykosteroidów, a w przypadku ciężkiej astmy, gdy ich liczba przekracza $300/\text{mm}^3$, do rozważenia kwalifikacji chorego do leczenia mepolizumabem lub reslizumabem.

4.3.2. Eozynofilia tkankowa

Dla celów diagnostyki alergologicznej większe znaczenia ma badanie eozynofilii tkankowej, choć badania tego typu są wykonywane stosunkowo rzadko. W alergicznym nieżycie nosa pula eozynofilów w błonie śluzowej nosa stanowi ok. 15% puli szpikowej, jeśli choroba ta współistnieje z astmą, pula tkankowa eozynofilów wzrasta do 50%, a jeśli chorobom tym towarzyszy atopowe zapalenie skóry – pula tkankowa eozynofilów może stanowić nawet do 90% ustrojowej puli eozynofilów. O eozynofilii tkankowej można pośrednio sądzić na podstawie jej oceny w płwocinie (również indukowanej wziewaniem roztworów hipertonicznych), wymazach z nosa (cytologia złuszczeniowa), popłuczynach oskrzelowych oraz w materiale pochodzącym z biopsji tkanek narządów objętych procesem alergicznym. Rzadko, w aplikacjach naukowych, bada się eozynofile z wywołanych nacieków skórnych (okienko skórne). Zwykle w uzyskanym materiale ocenia się tylko odsetek eozynofilów wśród innych komórek. Wyjątkowo rzadko dokonuje się bezpośredniej ilościowej oceny tkankowej eozynofilii.

Dla oceny eozynofilii w wydzielinie nosowej materiał pobiera się przy użyciu specjalnej szczoteczki, wacika lub ezy bakteriologicznej z małżowiny nosowej dolnej z obszaru oddalonego ok. 1 cm od jej przedniego brzegu. W rozmazie zabarwionym typowo ocenia się odsetek eozynofilów wśród innych komórek. Eozynofile zwykle nie występują w wydzielinie nosowej u osób zdrowych, natomiast stwierdza się je w przypadku nieleczonych alergicznych nieżytów nosa, niealergicznymi eozynofilowymi nieżytami nosa oraz polipów eozynofilowych, kiedy to mogą stanowić nawet do 30% komórek w rozmazie.

W przypadku astmy można oceniać eozynofilię w płwocinie, materiale z BAL i biopsji płuca lub ściany oskrzeli, stosując zarówno standardowe (metoda May-Grunwalda-Giemsy), jak i wybiórcze metody barwienia. Eozynofile są obecne w płwocinie u chorych na astmę niekiedy w wysokim odsetku (powyżej 80%). Za istotne uważa się już zwiększenie odsetka powyżej 20% krwinek białych, co może świadczyć o zaostrzeniu astmy (np. w wyniku narażenia na alergen), nawet przy braku wzrostu bezwzględnej liczby eozynofilów we krwi obwodowej. Choć wskaźnik ten słabiej koreluje z ciężkością astmy niż bezwzględna liczba eozynofilów we krwi obwodowej, może być wykorzystywany również do oceny skuteczności glukokortykosteroidoterapii. W płwocinie części chorych na astmę można stwierdzić obecność kryształów Charcot-Leydena, swoistych struktur powstających z białek błony komórkowej rozpadłych eozynofilów. Ocena eozynofilii oraz pomiary stężeń ECP w BAL w przypadku astmy są, jak dotąd, stosowane w aplikacjach naukowych. W warunkach zdrowia odsetek eozynofilów nie powinien przekraczać 1% komórek BAL, a za znamienne można uznać zwiększenie odsetka powyżej 5% (np. w BAL po

prowokacji oskrzeli swoistym alergenem). Zmianom odsetka eozynofiliów w BAL nie zawsze towarzyszą równoległe zmiany bezwzględnej liczby eozynofiliów we krwi obwodowej. Przydatność oznaczania stężenia ECP w BAL w diagnostyce i monitorowaniu astmy ciągle wymaga dalszych badań.

4.4. BADANIA BIOCHEMICZNE I IMMUNOLOGICZNE (TRYPTAZA, HISTAMINA, DIAMINOOKSYDAZA, EOZYNOFILOWE BIAŁKO KATIONOWE, INHIBITOR C1 ESTERAZY, KOMPLEKSY IMMUNOLOGICZNE)

4.4.1. Definicje

Tryptaza należy do grupy proteaz. Występuje głównie w mastocytach, dlatego pomiar stężenia tryptazy jest traktowany jako miara aktywacji mastocytu.

Histamina występująca w dużych ilościach w mastocytach i bazoofilach należy do grupy najważniejszych mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznych, a **metrylohistamina** jest jej metabolitem.

Diaminooksydaza (DAO) jest enzymem występującym głównie w przewodzie pokarmowym, który na znaczenie w inaktywacji histaminy zawartej w przyjmowanym pokarmie.

Eozynofilowe białko kationowe (ECP) jest jednołańcuchowym białkiem produkowanym, gromadzonym i uwalnianym z aktywowanych eozynofiliów. Jest wczesnym markerem zapalenia alergicznego.

Inhibitor C1 esterazy (C1-INH) należy do grupy serpinowych inhibitorów proteaz serynowych. Produkowany jest w wątrobie oraz przez monocyty, fibroblasty, komórki endotelium i komórki mikrogleju. Odgrywa rolę w kontroli kaskad enzymatycznych aktywacji dopełniacza, krzepnięcia, fibrynolizy oraz rozkładu kinin.

Kompleksy immunologiczne (Ki) powstają przez związanie antygeny przez swoiste dla niego przeciwciało. Mogą one aktywować i wiązać składniki dopełniacza, odkładać się w narządach, podlegać opsonizacji, fagocytozie i rozkładowi przez proteazy, wpływać na pobudzanie lub hamowanie swoistej reakcji immunologicznej. Ich wpływ zależy od klasy przeciwciał, proporcji zawartości antygeny i przeciwciał oraz obecności dopełniacza. Kompleksy immunologiczne uczestniczą w patogenezie niektórych chorób, w tym chorób alergicznych III typu wg podziału Gela i Coombsa.

4.4.2. Nazewnictwo (synonimy), kody

- » Tryptaza.
- » Histamina i metylohistamina.
- » Diaminooksydaza (DAO).
- » Eozynofilowe białko kationowe (ECP).
- » Inhibitor C1 esterazy (C1-INH).
- » Kompleksy immunologiczne (Ki).

4.4.3. Wskazania, uzasadnienie do stosowania

Pomiar stężenia tryptazy w surowicy jest jednym z kryteriów rozpoznawania mastocytozy.

Badanie stężenia tryptazy może pomóc w retrospektywnym rozpoznaniu reakcji anafilaktycznej. W tym celu należy pobrać 3 próbki krwi żyłnej:

- » natychmiast po rozpoczęciu leczenia,
- » 1–2 godziny po wystąpieniu objawów (surowicę można zamrozić i można ją przechowywać przez ok. 1 rok),
- » 6–24 godzin po wystąpieniu objawów.

Pomiarów stężenia tryptazy można dokonywać w surowicy oraz w płynach ustrojowych takich jak łzy, popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe, ale badanie stężenia tryptazy w płynach ustrojowych nie ma szerszego znaczenia klinicznego. Oznaczenia tryptazy można też wykonywać pośmiertnie, ale wówczas stężenie może być zwiększone także po przedawkowaniu heroiny lub w zawale serca.

Stężenie histaminy w osoczu zaczyna się zwiększać już w 5–10 minut po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej i pozostaje zwiększone tylko przez 30–60 minut, dlatego po upływie tego czasu oznaczanie histaminy jest nieprzydatne. Badanie jest rzadko wykonywane, głównie w ramach badań naukowych.

Pomiaru DAO dokonuje się w przypadku podejrzenia nietolerancji histaminy i innych amin biogennych.

Oznaczenia ECP w surowicy można dokonywać celem monitorowania aktywności procesu zapalnego, zwłaszcza eozynofilowego, np. podczas leczenia chorób alergicznych glikokortykosteroidami. Obecnie badanie jest wykonywane rzadko.

Pomiaru stężenia i aktywności C1-INH dokonuje się celem diagnostyki stosunkowo rzadkiej przyczyny obrzęku naczynioruchowego. W tym celu pomocne są też oznaczenia stężenia składowej C4 dopełniacza i kompleksu C1q. Badania te pozwalają na ustalenie typu obrzęku (wrodzony, nabyty, zależny od estrogenów).

Istnieje grupa chorób, w których kompleksy immunologiczne odgrywają istotną rolę, ale dla celów praktycznej diagnostyki badanie kompleksów immunologicznych wykonuje się wyjątkowo rzadko.

4.4.4. Warunki wykonywania (gdzie i kto wykonuje, jakie musi mieć kompetencje)

Oznaczeń tryptazy, histaminy, metylohistaminy, DAO, ECP oraz C1-INH dokonuje w laboratoriach analitycznych wykwalifikowany personel. Oznaczenia kompleksów immunologicznych, wykorzystywane w praktyce wyjątkowo rzadko, możliwe są w placówkach naukowych.

4.4.5. Wykonanie, wynik i interpretacja

4.4.5.1. Tryptaza

Stężenie tryptazy w surowicy oznacza się metodą fluoroimmunoenzymatyczną (ImmunoCAP).

Prawidłowe stężenie tryptazy w osoczu lub surowicy wynosi $< 11,4 \mu\text{g/l}$.

Zwiększone stężenia tryptazy występują w mastocytozie, a stężenie w surowicy przekraczające $20 \mu\text{g/l}$ jest jednym z 4 kryteriów mniejszych mastocytozy, ale nie przesądza o rozpoznaniu.

Podwyższone stężenia pojawiają się po 15–30 minutach od prowokacji alergenem, a maksymalne stężenie tryptazy w surowicy po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej obserwuje się w 60–90 minut, a po 6–12 godzinach powraca ono do wartości wyjściowej.

W różnicowaniu między mastocytozą a reakcją anafilaktyczną przydatne jest oznaczanie izoenzymów tryptazy α i β . Chorzy na mastocytozę mają wyjściowo duże stężenie obu izoenzymów, a chorzy, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna, mają wyjściowo prawidłowe stężenie α -tryptazy.

4.4.5.2. Histamina

Histaminę oznacza się metodami immunochemicznymi, a metylohistaminę metodami chromatograficznymi.

Pomiaru stężenia histaminy dokonuje się w osoczu wersenianowym z próbki krwi, która natychmiast po pobraniu powinna być przesłana w lodzie do laboratorium, a osocze odwirowane w temperaturze 4°C . Jeżeli oznaczenia nie można wykonać natychmiast, próbkę osocza należy zamrozić.

Stężenie histaminy w osoczu w warunkach normy nie przekracza 1 ng/ml .

Stężenie histaminy w osoczu zaczyna się zwiększać 5–10 minut po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej i pozostaje zwiększone przez 30–60 minut, dlatego jego oznaczenie po upływie tego czasu jest nieprzydatne.

Stężenie metylohistaminy w moczu jest zwiększone do 24 godzin po epizodzie reakcji anafilaktycznej. Wartości referencyjne metylohistaminy w moczu: $30\text{--}200 \mu\text{g/g}$ kreatyniny.

Stężenia histaminy i metylohistaminy mogą być zwiększone także w mastocytozie układowej, a wydalanie metylohistaminy w moczu też w śródmiąższowym zapaleniu pęcherza moczowego.

Prawidłowe stężenie histaminy w osoczu lub metylohistaminy w moczu nie wyklucza anafilaksji.

4.4.5.3. DAO

Oznaczenia DAO dokonuje się metodą REA (*radioextraction assay*).

Do badania należy pobrać próbkę krwi o objętości zapewniającej uzyskanie 2 ml surowicy, odwirowanej jak najszybciej po wykrzepieniu. Próbkę można zamrozić w temperaturze -20°C przez 30 dni.

Wartości referencyjne DAO w surowicy: 10,7–34,6 IU/ml.

Zmniejszenie stężenia i aktywności DAO w surowicy cechuje pacjentów z zespołami amin biogennych, w szczególności z nietolerancją histaminy.

4.4.5.4. ECP

Stężenie ECP w surowicy oznacza się metodami immunochemicznymi (Phadia).

Stężenia ECP powyżej 15 µg/l uważane są za podwyższone.

Stężenie ECP wzrasta w astmie oskrzelowej zarówno w surowicy jak również w płwocinie, popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych oraz wydzielinie z nosa. Stężenie ECP w surowicy jest czułym wskaźnikiem ciężkości astmy oskrzelowej, lepiej korelującym za stopniem jej ciężkości niż liczba eozynofiliów krwi obwodowej, a skuteczne leczenie glikokortykosteroidami wziewnymi powoduje spadek stężenia ECP.

Stężenie ECP może być też podwyższone w atopowym zapaleniu skóry, alergicznym nieżycie nosa, eozynofilowym zapaleniu płuc, infekcjach pasożytniczych oraz chorobach autoimmunologicznych i zapalnych.

4.4.5.5. Składowa C4 oraz stężenie i aktywność inhibitora C1 esterazy

Stężenie C1-INH oznacza się technikami immunodyfuzji, immunonefelometrii lub immunoenzymatycznymi (ELISA), a aktywność oznacza się za pomocą metod wykorzystujących substrat chromogeny dla tego enzymu lub metod immunoenzymatycznych (ELISA).

Normalne stężenie C1-INH zawiera się w granicach 0,16–0,33 g/l, a aktywność powyżej 67%. Aktywność w zakresie 67–40% – wynik niejednoznaczny, poniżej 40% obniżona.

Interpretację wyników zestawiono w tabeli IV.

Tabela IV. Interpretacja wyników stężeń C4 i C1-INH

Typ obrzęku	Stężenie C4	Stężenie C1-INH	Funkcja C1-INH	Stężenie C1q
wrodzony I	niskie	niskie	niska	prawidłowe
wrodzony II	niskie	normalne lub wysokie	niska	prawidłowe
nabyty I	niskie	niskie	niskie	niskie
nabyty II	niskie	normalne lub niskie	niskie	niskie
pozostałe	prawidłowe	prawidłowe	prawidłowe	prawidłowe

4.4.5.6. Krążące kompleksy immunologiczne

Krążące kompleksy immunologiczne można wykryć w: chorobie posurowiczej, układowych chorobach tkanki łącznej, np. toczeniu rumieniowatym układowym i reumatoidalnym zapaleniu stawów, nowotworach limfoproliferacyjnych, zakażeniach wirusowych (np. HBV, EBV) i bakteryjnych (np. bakteryjne zapalenie wsierdza). Krążące kompleksy immunologiczne znajduje się także w surowicy osób bez objawów uchwytniej patologii, dlatego testy je wykrywające są mało czułe i swoiste. Badanie to obecnie rzadko wykonuje się w praktyce.

4.4.6. Szczególna ostrożność, zagrożenia

Badania te są bezpieczne przy zachowaniu typowych środków bezpieczeństwa, jakich przestrzega się podczas prac z materiałem biologicznym.

4.4.7. Przeciwwskazania, ograniczenia

Nie ma przeciwwskazań do wykonywania tych badań w uzasadnionych przypadkach.

4.4.8. Uwagi dla lekarza praktyka

Pomiaru stężenia tryptazy dokonuje się w diagnostyce mastocytozy oraz ciężkich reakcji anafilaktycznych. W tej ostatniej sytuacji powinien być przeprowadzony w czasie do 4 godzin od podejrzanego czasu zainicjowania reakcji systemowej.

Obecnie badanie histaminy nie ma większego znaczenia praktycznego i służy głównie celom naukowym.

Badanie stężenia i aktywności DAO służy ocenie funkcji tego enzymu, ale wyniki nie zawsze korelują z obrazem klinicznym.

Choć pomiar ECP może służyć do monitorowania leczenia przeciwzapalnego, praktyczne znaczenie tego badania w ostatnim czasie zmalało głównie ze względów ekonomicznych.

W różnicowaniu obrzęku naczynioruchowego ważny jest wywiad rodzinny występowania incydentów obrzęku, a pomiaru stężenia C4, stężenia C1-INH oraz funkcji C1-INH dokonuje się celem poszukiwania jednej z rzadszych przyczyn obrzęku naczynioruchowego.

Ważne piśmiennictwo

1. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 321-333.
2. Koh G.C., Shek L.P., Goh D.Y. i wsp. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med* 2007; 101: 696-705.
3. Kruszewski J. Badania diagnostyczne. W: *Interna Szczeklika* 2018. Medycyna Praktyczna. Kraków 2018; 2139-2156.

4. Hamilton R.G. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl 2): 284-296.
5. Matusiewicz K., Mowszet K., Iwańczak B., Matusiewicz. Eosinophilic Cationic Protein – Its Role In Pathophysiology and Diagnostics. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15: 683-688.
6. Piotrowicz-Wójcik K., Stobiecki M., Obtulowicz K., Porębski G. Podsumowanie zaleceń postępowania we wrodzonym obrzęku naczyńoruchowym z niedoboru C1 inhibitora. *Alergia Astma Immunologia* 2018; 23: 199-204.
7. Piwowarek K.Ł., Kruszewski J. Nietolerancja histaminy. *Med Prakt* 2017; 4: 117-121.
8. Zuraw B.L., Banerji A., Bernstein J.A. i wsp.; US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 458-467.

4.5. TLENEK AZOTU W WYDYCHANYM POWIETRZU

W nieinwazyjnym monitorowaniu stanu zapalnego oskrzeli u chorych na astmę od kilku lat stosowany jest pomiar stężenia tlenku azotu (NO) w powietrzu wydychanym. Tlenek azotu (NO) powstaje z L-argininy przy udziale enzymu syntetazy tlenku azotu (NOS). Jedną z izoform tego enzymu (NOS2) może być indukowana poprzez niektóre cytokiny prozapalne, a także endotoksyny oraz infekcje wirusowe. W astmie stężenie NO w powietrzu wydychanym zwiększa się wraz ze wzrostem natężenia procesu zapalnego. Niestety, proces ten nie jest swoisty jedynie dla tej choroby, jak również nie u wszystkich astmatyków stwierdza się zwiększone stężenia tego mediatora. Produkcja NO zachodzi na obszarze całego układu oddechowego, a jego najwyższe stężenia są stwierdzane w górnych drogach oddechowych i zatokach przynosowych. Dlatego pomiary mające na celu ocenę stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych przeprowadzane są w sposób wykluczający mieszanie się z powietrzem pochodzącego z tych dwóch obszarów.

Stężenia NO w powietrzu wydychanym wymagają bardzo czułego detektora pozwalającego na przeprowadzenie pomiaru z dokładnością wykrywania 1 cząsteczki NO na bilion cząstek innych gazów. Badanie wykonywane jest podczas wydechu i mimo, że jest stosunkowo szybkie i proste, to wymaga pewnej współpracy z badanym i nie może być wykonywane u najmłodszych dzieci. Pewnym rozwiązaniem może być zbieranie powietrza do worka keplarowego i pomiar *off-line*. Obecnie zaleca się pomiar NO (FeNO) przy stałym przepływie powietrza wydychanego na poziomie 50 ml/s.

Zwiększone stężenia NO występują u chorych na astmę, podczas infekcji wirusowych oraz podczas diety bogatej w związki azotowe. Zanieczyszczenia powietrza m.in. spalinami samochodowymi oraz palenie tytoniu mogą powodować fałszywie podwyższone wyniki. Obniżone stężenie NO obserwuje się u chorych z pierwotną dyskinezą rzęsek. Za prawidłowe stężenia przyjmuje się 5–25 ppb (cząstek na bilion).

Zwiększone stężenie NO u chorych na astmę szybko ulega zmniejszeniu po zastosowaniu leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi i systemowymi.

4.6. TEST AKTYWACJI BAZOFILÓW

Zjawisko aktywacji bazofilów pod wpływem uczulających alergenów próbowano wykorzystać dla celów praktycznej diagnostyki alergologicznej od lat 70. XX wieku. W początkowych próbach stopień aktywacji izolowanych bazofilów oceniano morfologicznie lub za pomocą pomiaru uwalnianych mediatorów w wyniku ich degranulacji (np. histaminy, tryptazy lub leukotrienów). Badanie było żmudne i wymagało zaplecza laboratoryjnego.

Obecnie wykonywany test aktywacji bazofilów (*basophil activation test* – BAT) wykorzystuje aparaturową ocenę powierzchniowych markerów aktywacji bazofilów (najczęściej CD63 lub CD203c) przy użyciu przeciwciał monoklonalnych znakowanych fluorochromem i ich rozdział za pomocą cytometrii przepływowej.

Okazało się, że tak usprawniona metoda *in vitro* może stanowić cenne uzupełnienie standardowych badań diagnostycznych stosowanych w alergologii w przypadku wątpliwości diagnostycznych, niejednoznacznego wywiadu lub diagnostyki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu anafilaktycznego, gdzie wykonanie badań *in vivo*, zwłaszcza prób prowokacyjnych wiąże się z dużym ryzykiem dla pacjenta.

4.6.1. Metodyka testu aktywacji bazofilów

Kolejne etapy badania to:

- » pobranie krwi obwodowej od pacjenta (na badanie jednego alergenu potrzeba 100 µl krwi),
- » inkubacja próbki krwi z rozcieńczeniami badanych alergenów (15 minut w temperaturze 37°C),
- » zatrzymanie reakcji i lizowanie erytrocytów,
- » ocena aktywacji inkubowanych bazofilów przez pomiar ekspresji markerów powierzchniowych przy użyciu cytometrii przepływowej w porównaniu z kontrolą pozytywną (przeciwciała monoklonalne anty-IgE) i negatywną (z buforem do rozcieńczeń alergenów, PBS).

Wyniki BAT przedstawia tzw. indeks stymulacji (odsetek bazofilów aktywowanych badanym alergenem w stosunku do odsetka bazofilów aktywowanych w kontroli niestymulowanej).

Wynik większy lub równy 2 przyjmuje się za dodatni.

4.6.2. Aspekty praktyczne testu aktywacji bazofilów

Test aktywacji bazofilów może być stosowany w diagnostyce alergii wziewnej, alergii pokarmowej, alergii na jady owadów lub nadwrażliwości na leki (np. kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Ze względu na ograniczenia metody (patrz poniżej), BAT stosowany jest w przypadku wątpliwości diagnostycznych, niejasnych alergii krzyżowych lub wysokiego ryzyka ciężkich objawów w trakcie potencjalnej próby prowokacyjnej. Najnowsze standardy postępowania wspominają o tej metodzie diagnostycznej jako alternatywie dostępnej w wybranych ośrodkach klinicznych.

W przypadku uczulenia na jady dodatni wynik BAT stanowi potwierdzenie IgE zależnego mechanizmu reakcji i może stanowić element kwalifikacji do immunoterapii swoistej jadem. W przypadku nadwrażliwości na leki BAT nie stanowi alternatywy metod prowokacji i nie jest jeszcze zalecany do rutynowej diagnostyki. Test aktywacji bazofilów może też stanowić cenne narzędzie badawcze stosowane w analizie mechanizmów reakcji nadwrażliwości i ocenie odpowiedzi na stosowane leczenie (np. immunoterapię swoistą).

4.6.3. Zalety i ograniczenia metody

Do zalet metody należą:

- » brak konieczności odstawienia leków przeciwhistaminowych,
- » brak ryzyka anafilaksji,
- » brak potrzeby hospitalizacji,
- » możliwość jednoczesowej oceny kilku różnych potencjalnie uczulających alergenów,
- » komfort chorego.

W praktyce dostępność do testu BAT ograniczona jest aspektami finansowymi. Koszt badania jest wysoki, badanie wymaga dostępności do ośrodka posiadającego kosztowny sprzęt laboratoryjny. Istnieją też wymogi logistyczne z powodu konieczności szybkiego wykonania testu od momentu pobrania krwi (transport do ośrodka) i ograniczonej możliwości jej przechowywania.

Opisywane są również grupy pacjentów *non-responders* – istnieje ryzyko wyników fałszywie ujemnych.

4.6.4. Podsumowanie

W praktyce badanie BAT wykonywane jest w specjalistycznych ośrodkach akademickich, w których metoda ta jest dostępna (odpowiednio wyposażone laboratorium), a personel ma doświadczenie i wiedzę niezbędną do oceny wyników badania.

Prowadzone są dalsze badania nad optymalizacją metodyki BAT oraz oceny czułości i swoistości w porównaniu ze standardowymi procedurami diagnostycznymi, co może spowodować, że metoda zyska na znaczeniu w przyszłości.

Ważne piśmiennictwo

1. Czarnobilska E.M., Bulanda M., Śpiewak R. The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens. *Adv Dermatol Allergol* 2018; 35: 93-98.
2. Gawinowska M., Specjalski K., Chełmińska M. i wsp. Zastosowanie testu aktywacji bazofilów w diagnostyce nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83:66-73.
3. Kowalski M.L., Agache I., Bavbek S. i wsp. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD) – a EAACI position paper. *Allergy* 2018; 1: 12.
4. Leśniak M., Dyga W., Porębski G., Czarnobilska E. Test aktywacji bazofilów – praktyczne aspekty cytometrycznej diagnostyki alergii oddechowych. *Przegląd Lekarski* 2015; 72: 725.
5. Leśniak M., Leśniak M., Czarnobilska E. Użyteczność testu aktywacji bazofilów w diagnostyce alergii wziewnych. *Przegląd Lekarski* 2015; 72: 773.
6. Sturm G.J., Varga E.M., Roberts G. i wsp. EAACI guidelines on allergen immunotherapy. Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73: 744-764.

4.7. BADANIA OBRAZOWE

4.7.1. Zdjęcie radiologiczne i tomografia komputerowa klatki piersiowej

Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej jest jednym z badań podstawowych i powinno być wykonane przed ustaleniem rozpoznania przewlekłej choroby, zwłaszcza układu oddechowego. Badanie pozwala ocenić upowietrzenie płuc, wykryć zmiany w mięszu płuc, odmę, niedodmę, płyn w jamie opłucnej, ocenić naczynia i węzły chłonne wnek płuc oraz umożliwia też ogólną ocenę układu sercowo-naczyniowego.

Badanie to wykonane w projekcji tylnoprzodniej jest szczególnie uzasadnione w przypadku astmy w celu poszukiwania przyczyn jej zaostrzenia lub współistnienia innych zmian w układzie oddechowym. Również w innych chorobach alergicznych badanie to może wykazać obecność czynników sprzyjających (nowotwory, zmiany zapalne mięszu itp.).

Tomografia komputerowa klatki piersiowej jest metodą bardziej czułą i służy podobnym celom. Jest szczególnie pomocna w różnicowaniu astmy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i chorobami śródmięszowymi płuc.

4.7.2. Tomografia komputerowa zatok i nosa

Badanie to, obok zmian anatomicznych, takich jak skrzywienie przegrody nosa, obecność polipów, stopnia wykształcenia zatok i obecności w nich patologicznych tworów, w tym wolnego płynu, obrzęku małżowin i błony śluzowej zatok, pozwala również ocenić drożność kompleksu ujściowo-przewodowego.

W alergicznych nieżytach nosa badanie jest wskazane gdy skuteczność stosowanego leczenia jest niewielka, co może wynikać z upośledzenia drożności tego kompleksu w takim stopniu, że może to stanowić wskazanie do zabiegu endoskopowego w celu jego udrożnienia.

4.8. BADANIA I METODY NIEZALECANE W PRAKTYCE

W ramach tzw. medycyny alternatywnej proponowanych jest wiele różnego rodzaju metod diagnozowania i leczenia chorób alergicznych bez obiektywnych dowodów ich wiarygodności i skuteczności. W odniesieniu do niektórych istnieją niewątpliwe dowody o ich braku wartości w diagnozowaniu i leczeniu chorób alergicznych i astmy. Metody te można podzielić na:

- » oparte na racjonalnych podstawach ale nieprzydatne w alergologii jak np. badanie alergenowo swoistych IgG4 w surowicy, test ALCAT, badanie składu chemicznego włosów itp.,
- » oparte na nieracjonalnych podstawach, również nieprzydatne w alergologii, jak np. homeopatia, homotoksykologia (odczulanie krwią pacjenta), bioenergoterapia, biorezonans przy użyciu aparatu BICOM, aparat Oberon itp.

W tym zakresie pojawiają się coraz to nowsze „propozycje”. Metody te stają się obecnie bardzo popularne wśród pacjentów, a ich popularność wzrosła w dobie szerokiego dostępu do Internetu, gdzie są reklamowane i promowane. Alergolog nie powinien ich stosować ani zalecać chorym.

V

Metody ograniczania narażenia na alergen

Bolesław Samoliński, Piotr Rapiejko, Agnieszka Lipiec,
Ryszard Kurzawa

Postępowanie w zakresie eliminacji lub ograniczenia narażenia na alergeny to zespół czynności, które mają na celu poprawę stanu chorego lub zapobieganie wystąpieniu objawów choroby alergicznej poprzez kontrolowanie wpływu alergenów środowiskowych.

Eliminacja alergenów, obok immunoterapii alergenowej oraz farmakoterapii, jest zasadniczym elementem leczenia chorób alergicznych i ma szczególne znaczenie w przypadku schorzeń wywołanych przez aeroalergeny.

5.1. ZALECENIA MAJĄCE NA CELU ZMNIEJSZENIE PRAWDOPODOBIEŃSTWA WYSTĄPIENIA CHOROBY ALERGICZNEJ U CHORYCH Z GRUP RYZYKA

1. Palenie tytoniu (czynne i bierne) sprzyja zachorowaniu na alergię. Dzieci oraz kobiety w ciąży powinny unikać kontaktu z dymem tytoniowym.
2. W celu zredukowania ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego we wczesnym dzieciństwie należy podjąć wielokierunkowe działania zmniejszające narażenie niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym na alergeny roztoczy kurzu domowego.
3. U niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym nie wykazano celowości ograniczenia ekspozycji na alergeny zwierząt domowych.
4. U osób narażonych na czynniki (alergeny) zawodowe zaleca się ograniczenie ekspozycji.

5.2. OGRANICZENIE NARAŻENIA NA ALERGENY WZIEWNE W PROFILAKTYCE WTÓRNEJ CHOROÓB ALERGICZNYCH

U osób z chorobą alergiczną pierwszym krokiem profilaktyczno-lecznym powinna być identyfikacja i eliminacja narażenia na alergen (alergeny) uczulające (sprawcze). Jest to często możliwe w przypadku alergenów pokarmowych i leków, jednak w przypadku alergenów wziewnych całkowite uniknięcie narażenia zwykle nie jest możliwe z przyczyn praktycznych i/lub ekonomicznych. Możliwe jest natomiast istotne ograniczenie narażenia. Zawsze należy rozważyć podjęcie kroków w tym kierunku, stosując leczenie farmakologiczne lub przed jego rozpoczęciem.

5.2.1. Zależność między nasileniem objawów alergii wziewnej a narażeniem na alergen uczulający

Związek między narażeniem na alergen wziewny a występowaniem objawów choroby alergiczej ustala się zwykle na podstawie pojawienia się objawów zawsze po kontakcie z substancją uczulającą, najczęściej w warunkach naturalnej ekspozycji lub po prowokacji. W tym zakresie ważne jest określenie:

- » progowego stężenia alergenu niezbędnego do uruchomienia reakcji alergicznej i wystąpienia objawów klinicznych,
- » wprost proporcjonalnego związku między ilością alergenu uczulającego a stopniem nasilenia objawów.

Zależności te zostały dość dobrze poznane w przypadku uczuleń na pyłek roślin i zarodniki grzybów pleśniowych (tabela I) oraz roztocze kurzu domowego.

Tabela I. Stężenie ziaren pyłku poszczególnych gatunków roślin i zarodników grzybów w 1/m³ oraz odpowiadające mu objawy kliniczne

Alergen	Leszczyna	Olcha	Brzoza	Trawy	Bylica	<i>Alternaria</i>	<i>Cladosporium</i>
pierwsze objawy	35	45	20	20	30	80	2800
objawy u wszystkich badanych	80	85	75	50	55	100	5000
objawy nasilone	150	95	90	65	70	150	10 000
objawy duszności	brak danych	1200	155	120	140	300	15 000

Zależność między stężeniem alergenów pyłku roślin a reaktywnością dróg oddechowych wykazano w wielu badaniach. Wartość graniczna stężenia pyłku kwitnących traw niezbędna do wywołania objawów chorobowych w warunkach

naturalnych waha się, w zależności od strefy klimatycznej, pomiędzy 10 a 50 ziarnami pyłku traw w 1 m³ powietrza.

Graniczne wartości stężenia alergenu roztoczy kurzu domowego stanowiące ryzyko rozwoju uczulenia oraz astmy oskrzelowej ustalono na poziomie 2 µg antygeny Der p 1 w 1 g kurzu, co odpowiada obecności 100 roztoczy w 1 g kurzu lub 0,6 mg guaniny w 1 g kurzu. Wzrost stężenia antygeny Der p 1 do wartości 10 µg/g kurzu uważa się za istotny czynnik ryzyka rozwoju ostrej astmy roztoczej. U osób ze skłonnościami do alergii duże ryzyko alergizacji występuje przy stężeniu 9 µg/g kurzu, a w populacji niewykazującej predyspozycji do alergii – 80 µg/g kurzu. Uważa się, że 2 µg Der p 1 na 1 g kurzu to maksymalny dopuszczalny poziom, a zatem cel działań profilaktycznych.

W zależności od sposobu (czasu) narażenia na alergen wziewny można wyróżnić następujące rodzaje działań profilaktycznych:

- » całoroczne (stałe)
- » sezonowe (okresowe)
- » incydentalne.

5.2.2. Zasady ograniczania narażenia na całoroczne alergeny wziewne

U chorych z alergicznym nieżytem nosa i/lub astmą oskrzelową uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego nie rekomenduje się żadnej pojedynczej metody ograniczenia ekspozycji na alergeny. Zalecane jest podjęcie wielokierunkowych działań obejmujących jednoczesne stosowanie wielu metod ograniczających ekspozycję na alergeny roztoczy kurzu domowego wewnątrz pomieszczeń mieszkalnych.

Równie ważne jak zmniejszenie stężenia alergenu w otoczeniu jest ograniczenie ekspozycji na alergeny zawodowe i czynniki drażniące.

Zalecając chorym stosowanie metod ograniczających ekspozycję na alergeny roztoczy kurzu domowego należy wziąć pod uwagę duży koszt tych metod przy ich stosunkowo niewielkim wpływie na zmniejszenie objawów klinicznych.

Metody ograniczenia ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego:

- » pranie pościeli, poduszek, koców, pluszowych zabawek w temperaturze co najmniej 55°C,
- » poddawanie pościeli i zabawek pluszowych okresowemu działaniu niskich temperatur (zamrażanie),
- » stosowanie pościeli barierowej,
- » stosowanie akarycydów,
- » rezygnacja z dywanów (podłoga z materiałów umożliwiających łatwe czyszczenie).

Metody ograniczenia ekspozycji na alergeny zarodników grzybów mikroskopowych wewnątrzdomowych:

- » unikanie miejsc, w których widoczny jest wzrost pleśni lub wyczuwalny jej zapach,
- » dbałość o prawidłową wentylację pomieszczeń, szczególnie piwnic, łazienek i kuchni,
- » unikanie nadmiernej wilgotności w pomieszczeniach (nie należy używać nawilżaczy powietrza),
- » ograniczenie kontaktu z roślinami doniczkowymi oraz drewnem kominowym,
- » regularne usuwanie odpadków kuchennych, przechowywanie łatwo psujących się owoców i warzyw w lodówce.

Metody ograniczenia ekspozycji na alergeny zwierząt domowych:

- » u osób z uczuleniem na alergeny zwierząt domowych zdecydowanie rekomenduje się podjęcie działań mających na celu zredukowanie stężenia uczulającego alergenu w domu.

5.2.3. Zasady ograniczania narażenia na sezonowe, zewnątrzdomowe alergeny wziewne

1. Bardzo przydatne są informacje o aktualnym i prognozowanym stężeniu pyłku roślin i zarodników grzybów mikroskopowych publikowane w TV i serwisach internetowych (www.alergen.info.pl).
2. Jeśli jest to możliwe, w dniach o wysokim stężeniu uczulającego alergenu należy pozostać w pomieszczeniach zamkniętych.
3. Należy unikać otwierania okien i przebywania na zewnątrz pomieszczeń w godzinach, w których stężenie pyłku lub zarodników jest najwyższe, a w szczególności unikać spacerów, wycieczek czy biwakowania w dni o wysokim stężeniu alergenu.
4. Wychodząc z domu, należy założyć okulary przeciwsłoneczne, aby chronić oczy przed kontaktem z alergenem.
5. Należy unikać jazdy samochodem lub pociągiem przy otwartych oknach w dniach o wysokim stężeniu alergenu
6. Po powrocie do domu należy zmienić odzież i wziąć kąpiel, aby usunąć osadzone ziarna pyłku i zarodniki.
7. Należy wychodzić na spacer po obfitym lub długotrwałym deszczu, gdy powietrze jest wolne od pyłku roślin.
8. Koszenie trawników w otoczeniu domu powinno się zakończyć przed wytworzeniem się kwiatostanów.

9. Urlop należy zaplanować w okresie pylenia uczulającej rośliny i najlepiej wyjechać w okolicę o niskim stężeniu alergenu (np. nad morze, za granicę do innej strefy klimatycznej).
10. Wakacje należy spędzać nad morzem, w wysokich górach lub na rejsie żeglarskim.
11. Osoby uczulone na alergeny grzybów mikroskopowych powinny unikać prac w ogrodzie i przy kompoście, grabienia opadłych liści i samodzielnego koszenia trawy oraz przebywania w miejscach szczególnie dogodnych dla rozwoju grzybów: szklarni, drewnianych domków letniskowych, piwnic, pralni, krytych basenów, łaźni.

5.2.4. Działania zalecane w celu zmniejszenia wpływu alergenów wziewnych w okresie ostrych objawów chorobowych

Dotyczy chorych z wyraźnymi objawami chorobowymi, u których objawy chorobowe wystąpiły najprawdopodobniej na skutek silnego kontaktu z alergenem znajdującym się w ich bezpośrednim otoczeniu.

Oprócz podania leków należy wówczas:

- » dobrze przewietrzyć mieszkanie (nie dotyczy osób z pyłkowicą w okresie sezonu pylenia uczulającej rośliny),
- » w przypadku osoby uczulonej na alergeny pochodzenia zwierzęcego, które znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie, wyprowadzić chorego z pomieszczenia (w przyszłości chory powinien unikać tych pomieszczeń),
- » jeżeli ostre nasilenie objawów alergii dróg oddechowych wystąpiło w nocy, doprowadzić chorego do otwartego okna, a następnie wymienić kołdrę, poduszkę i pościel.

Kolejną noc chory powinien spędzić w innym pomieszczeniu i na innym łóżku.

5.3. WNIOSKI

1. Ograniczenie narażenia na alergen wciąż pozostaje podstawową formą postępowania profilaktyczno-leczniczego w chorobach alergicznych.
2. Rozwój tolerancji na alergeny powietrzno pochodne w warunkach naturalnych zależy od dawki, ze zmniejszeniem ryzyka uczulenia w wyniku ekspozycji na dawki niskie i wysokie.
3. W przypadku większości alergenów powietrzno pochodnych w celu ograniczenia narażenia na alergen niezbędne jest stosowanie kompleksowych metod profilaktyki.

Ważne piśmiennictwo

1. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J. Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-476.
2. Feo Brito F., Mur Gimeno P., Carnés J. i wsp. Grass pollen, aeroallergens, and clinical symptoms in Ciudad Real, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 295-302.
3. Pałczyński C., Kupryś-Lipinska I., Wittczak T. i wsp. The position paper of the Polish Society of Allergology on climate changes, natural disasters and allergy and asthma. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35: 552-555.
4. Rapiejko P., Hermanowski M., Samoliński B. The prophylaxis of allergic rhinitis. *Otolaryngol Pol* 1997; 51 Suppl 25: 220-222.
5. Rapiejko P., Jurkiewicz D., Pietruszewska W. i wsp. Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats. *Otolaryngol Pol* 2018; 72: 1-12.
6. Rapiejko P., Stankiewicz W., Szczygielski K., Jurkiewicz D. Progowe stężenia pyłku roślin niezbędne do wywołania objawów uczuleniowych. *Otolaryngol Pol* 2007; 61: 591-594.
7. Samoliński B., Pathogenesis of allergic rhinitis. *Pneumonol Alergol Pol* 2002; 70 Suppl 1: 49-52.
8. Samoliński B., Sybilski A.J., Raciborski F. i wsp. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol* 2009; 63: 324-330.
9. Samoliński B., Zawisza E. Epidemiology of mites allergy of upper respiratory tract and mites occurrence in homes in Warsaw. *Pneumonol Alergol Pol* 1993; 61: 148-151.
10. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 58-62.
11. Vervloet D., de Andrade A.D., Pascal L. i wsp. The prevalence of reported asthma is independent of exposure in house dust mite-sensitized children. *Eur Respir J* 1999; 13: 983-987.
12. Wiszniewska M., Walusiak J., Gutarowska B. i wsp. Moulds – occupational and environmental hazards. *Med Pr* 2004; 55: 257-266.

VI

Swoista immunoterapia alergenowa

Barbara Rogala, Marek Jutel, Marek L. Kowalski,
Jerzy Kruszewski, Anna Bręborowicz,
Magdalena Czarnecka-Operacz

6.1. DEFINICJA

Swoista immunoterapia alergenowa (SIA) jest metodą leczenia chorób alergicznych polegającą na stopniowym wywoływaniu tolerancji klinicznej i immunologicznej alergenu poprzez podawanie wzrastających jego dawek w formie szczepionki alergenowej wystandaryzowanej pod względem zawartości alergenów głównych. Zastosowana u chorych na alergiczny nieżyt nosa zapobiega wystąpieniu astmy oskrzelowej oraz znacząco poprawia jakość życia chorych z alergią, pozwalając na zmniejszenie, a nawet odstawienie leków objawowych.

Swoistą immunoterapię alergenową należy odróżnić od nieswoistej immunoterapii stosowanej w chorobach uwarunkowanych immunologicznie w celu zwiększenia odporności organizmu lub modulacji wybranych elementów odpowiedzi immunologicznej.

6.1.1. Nazewnictwo (synonimy), kody

Alergen: białko lub glikoproteina zdolna do wiązania IgE.

Alergen główny: białko zawarte w ekstraktach alergenowych, na które uczulonych jest > 50% pacjentów uczulonych na źródło alergenów, z których pochodzi ekstrakt alergenowy.

Ekstrakt alergenowy: roztwór otrzymany poprzez ekstrakcję alergenów z surowców, takich jak pyłki roślin, kurz domowy, sierść i naskórek zwierząt itp.

Szczepionka alergenowa: produkt farmaceutyczny uzyskany z ekstraktów alergenowych lub alergenów wyprodukowanych poprzez rekombinację DNA, który może zostać zastosowany u pacjenta w celu przeprowadzenia swoistej immunoterapii.

Odczulanie: termin potoczny, synonim – **swoista immunoterapia alergenowa**.

Desensytyzacja: uzyskanie nietrwałej tolerancji na substancję uczulającą. Najczęściej stosuje się ją u pacjentów uczulonych na leki lub cierpiących na nietolerancję niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

6.2. WSKAZANIA, UZASADNIENIE DO STOSOWANIA

Swoista immunoterapia alergenowa jest zalecana u chorych: o potwierdzonym zależnym od immunoglobuliny E (IgE) mechanizmie objawów wywoływanych przez alergen (alergeny), których wyciągi są dostępne w postaci szczepionek, o ograniczonej indywidualnej skuteczności unikania ekspozycji na uczulający alergen i leczenia farmakologicznego, wyrażających świadomą zgodę na ten rodzaj leczenia i współpracę po wyjaśnieniu przez lekarza korzyści, ryzyka, uciążliwości, czasu trwania i kosztów SIA. Wskazania do SIA powinny być ustalane przez specjalistów alergologów doświadczonych w stosowaniu tej metody.

Swoista immunoterapia alergenowa jest wskazana w takich schorzeniach, jak:

- » alergiczny nieżyt nosa – umiarkowany lub ciężki, okresowy lub przewlekły, również miejscowy, zwłaszcza jeśli farmakoterapia jest niedość skuteczna,
- » alergiczna astma oskrzelowa – SIA zaleca się młodym chorym z lekką lub umiarkowaną, dobrze kontrolowaną (wartości $FEV_1 > 80\%$ wartości normalnej) alergiczną astmą oskrzelową, uczulonym na pojedyncze alergeny,
- » atopowe zapalenie skóry – ostrożnie, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach z udokumentowanym uczuleniem zależnym od IgE,
- » zależna od IgE alergia na jady owadów żądliwych (dodatnie testy skórne i/lub obecność swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy) manifestująca się ciężkimi reakcjami uogólnionymi.

Ze względu na rodzaj alergenu, wskazania w praktyce obejmują:

- » jady owadów błonkoskrzydłych,
- » pyłki traw, drzew i chwastów,
- » roztocze kurzu domowego,
- » alergeny kota.

Wyciągi niewystandaryzowane zawierające kurz domowy, bakterie, *Candida*, *Trichophyton* itp. nie powinny być stosowane w SIA.

6.3. PRZECIWWSKAZANIA, OGRANICZENIA

Bezwzględne przeciwwskazania do SIA obejmują:

- » brak współpracy i świadomej zgody ze strony pacjenta,
- » współistnienie aktywnych klinicznie chorób autoimmunologicznych, nowotworowych oraz ciężkich, zwłaszcza niestabilnych postaci chorób układu krążenia, np. choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, choć w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych przeciwwskazania te są względne.

Względne przeciwwskazania do SIA obejmują:

- » ciążę, podczas której nie należy rozpoczynać SIA, jednak możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego, o ile podczas poprzednich iniekcji szczepionki nie obserwowano reakcji uogólnionych,
- » wiek < 5 lat,
- » astma częściowo kontrolowana ($FEV_1 < 80\%$ wartości należnej),
- » niedobory immunologiczne,
- » ciężkie atopowe zapalenie skóry.

6.4. WARUNKI WYKONYWANIA

6.4.1. Ogólne zalecenia dotyczące bezpieczeństwa swoistej immunoterapii alergenowej

Chory powinien być poinformowany, że SIA jest jedynym leczeniem przyczynowym jego choroby alergicznej, trwa co najmniej 3 lata i nie gwarantuje całkowitego wyleczenia. Stosowanie SIA nie wyklucza farmakoterapii. Ponadto chory powinien być poinformowany, że SIA stanowi ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zagrażającej życiu anafilaksji.

1. Iniekcję szczepionki wykonuje odpowiednio przeszkolona pielęgniarka pod nadzorem lekarza specjalisty w warunkach zapewniających możliwość leczenia wstrząsu i duszności (przygotowana strzykawka z adrenaliną). Przed wstrzyknięciem należy określić stopień reakcji po ostatnim szczepieniu, ocenić aktualny stan zdrowia pacjenta, zwłaszcza występowanie objawów choroby alergicznej i stopień ekspozycji na alergen w ostatnim czasie.
2. Szczepionkę należy wstrzykiwać głęboko podskórnie w obrębie zewnętrznej powierzchni ramienia, po sprawdzeniu, czy nie zostanie podana do światła naczynia.
3. Konieczna jest obserwacja pacjenta co najmniej 30 minut po szczepieniu (w tym czasie należy oceniać wielkość odczynu miejscowego).
4. Swoistą immunoterapię alergenową powinno się rozpoczynać w bezobjawowym okresie choroby.

5. W przypadku odczulania całorocznego chorych na pyłkowicę, w sezonie pylenia konieczna jest redukcja dawki do 25–50% maksymalnie tolerowanej.
6. Przy jednoczesnym szczepieniu przeciwko chorobom infekcyjnym należy zachować przerwę ok. 14 dni pomiędzy tymi szczepieniami.
7. Wydłużenie okresu między planowanymi iniekcjami wymaga redukcji kolejnej dawki lub ponownego rozpoczęcia SIA od najniższej dawki.
8. Jeśli z jakichkolwiek względów zachodzi potrzeba odstąpienia od dotychczas stosowanej szczepionki, można kontynuować SIA przy użyciu szczepionki innego wytwórcy, której stosowanie należy rozpocząć od najniższej dawki.

6.4.2. Wymagany sprzęt

Wymagany jest następujący sprzęt:

- » aparat do pomiaru ciśnienia krwi,
- » wenflony, igły, strzykawki,
- » źródło tlenu,
- » aparat do nebulizacji,
- » aparat Ambu,
- » maski twarzowe Venturiego i cewniki donosowe,
- » rurki dotchawicze, laryngoskop (zestaw do intubacji),
- » zestaw do przeczchawiczego wprowadzenia rurki (np. Quick-Trach).

6.4.3. Zaopatrzenie w leki

Należy zadbać o zaopatrzenie w następujące leki:

- » adrenalina (Adrenalinum 0,1%, amp. 0,001 g/ml),
- » płyny infuzyjne (PWE, 0,9% NaCl, Dekstran, butelki 500 ml),
- » dopamina (Dopaminum hydrochloricum, amp. 0,2 g/5 ml),
- » salbutamol do nebulizacji (SteriNeb Salamol, amp. 0,0025 g/2,5 ml lub 0,005 g/2,5 ml, Ventolin, amp. 0,001/2,5 ml, 0,005/2,5 ml, 0,005/1,0 ml),
- » glikokortykosteroidy (Hydrocortisonum hemisuccinatum, amp. 0,1 g/2 ml, SoluMedrol amp. 0,04 g/1 ml),
- » leki przeciwhistaminowe (Clemastinum, amp. 0,002 g/2 ml; Phenazolinum, amp. 0,1/2 ml).

6.5. SZCZEGÓLNA OSTROŻNOŚĆ, ZAGROŻENIA

Główne ryzyko związane z SIA stanowią uogólnione reakcje anafilaktyczne. Z tego względu szczepionki iniekcyjne zawsze powinno się podawać pod nadzorem odpowiednio wyszkolonych lekarzy w warunkach zapewniających możliwość leczenia reakcji uogólnionych (zestaw przeciwwstrząsowy i możliwość szybkiego przekazania chorego do leczenia w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej).

Ponieważ opisano występowanie reakcji uogólnionych także podczas stosowania szczepionek podjęzykowych, pierwszą dawkę takiej szczepionki należy zastosować w obecności lekarza w takich samych warunkach jak w przypadku iniekcji SIA.

W razie braku działań ubocznych kolejne dawki mogą być stosowane przez pacjenta w domu. W USA wymaga się, by pacjent odczulany metodą doustną był zaopatrzony w strzykawkę z adrenaliną, w Europie nie ma takiego zalecenia.

Należy także bezwzględnie przestrzegać przeciwwskazań do prowadzenia SIA. Przy zachowaniu tych warunków SIA jest postępowaniem stosunkowo bezpiecznym. Zdecydowana większość powikłań podczas SIA jest związana z podaniem niewłaściwej dawki lub szczepionki oraz nieprzestrzeganiem przeciwwskazań.

6.6. POSTĘPOWANIE LECZNICZE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA REAKCJI UOGÓLNIONEJ

Przemijające objawy miejscowe zwykle nie wymagają interwencji farmakologicznej. U chorych z dużymi odczynami miejscowymi można poprzedzić iniekcję podaniem doustnego leku przeciwhistaminowego.

Uogólniona reakcja anafilaktyczna w wyniku podania szczepionki do SIA jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i wymaga natychmiastowego leczenia.

W każdym przypadku należy:

- » ograniczyć penetrację alergenu lub innego czynnika wywołującego reakcję (opaska uciskowa powyżej miejsca wstrzyknięcia),
- » ułożyć chorego z nieco uniesionymi nogami,
- » zabezpieczyć stały dostęp dożylny,
- » podać tlen przez cewnik donosowy lub maskę twarzową,
- » monitorować w sposób ciągły ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca.

W ciężkich reakcjach systemowych lekiem z wyboru jest adrenalina (Adrenalinum 0,1%; amp. 0,001 g/ml). Lek należy podawać domięśniowo. W cięższych przypadkach może być podawany dożylnie, ale w warunkach zapewniających monitorowanie układu krążenia. Przy braku dostępu dożylnego lek można podać przez rurkę dotchawiczą.

Niezbędne jest równoczesne dożylnie podawanie płynów, szczególnie przy towarzyszącym spadku ciśnienia tętniczego krwi. Najkorzystniej jest stosować płyny elektrolitowe (PWE, 0,9-procentowy NaCl) lub koloidowe (5-procentowa

albumina, dekstran). Utrzymywanie się hipotonii lub wstrząsu jest wskazaniem do kontynuowania leczenia adrenaliną lub dopaminą w postaci wlewu dożylnego.

Zwężenie dróg oddechowych prowadzące do niewydolności oddechowej wymaga niezwłocznej wentylacji mechanicznej z wykorzystaniem worka samorozprężalnego i maski twarzowej oraz niekiedy wykonania intubacji dotchawiczej. Obrzęk naczynioruchowy Quinckego górnych dróg oddechowych może uniemożliwić założenie rurki intubacyjnej i w takich sytuacjach należy wprowadzić rurkę oddechową przez tchawiczo (wykonać konikotomię lub tracheotomię).

Lekki i umiarkowany skurcz oskrzeli, bez niewydolności oddechowej, wymaga podania β_2 -agonistów w nebulizacji (np. SteriNeb Salamol).

Przyjęte jest parenteralne podawanie leków przeciwhistaminowych (np. Clemastinum; amp. 0,002 g/2 ml), jednak skuteczność takiego postępowania nie jest pewna.

W każdym przypadku należy podać glikokortykosteroidy systemowe (np. Hydrocortisonum hemisuccinatum, amp. 0,1 g/2 ml; SoluMedrol, amp. 0,04 g/1 ml). Ich podanie nie przynosi natychmiastowego efektu, lecz zabezpiecza przed późną fazą reakcji anafilaktycznej i przedłużaniem się objawów klinicznych.

Podjęte postępowanie lecznicze nie zwalania od konieczności przekazania chorego na oddział intensywnego nadzoru, gdzie powinien być obserwowany przez co najmniej 24 godziny.

6.7. DOSTĘPNE METODY I SPOSOBY IMMUNOTERAPII

Szczepionki alergenowe mogą być podawane w formie wstrzyknięć podskórnych lub doustnie (podjęzykowo).

Materiał zawarty w szczepionkach podjęzykowych i stosowanych w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych nie jest modyfikowany, natomiast wyciągi alergenowe i alergoidy typu *depot* stosowane w SIA podskórnej są modyfikowane fizycznie i chemicznie. Alergoidy cechuje wysoki stopień bezpieczeństwa dzięki zmniejszonej alergenowości i zachowanej immunogenności.

Swoistą immunoterapię alergenową metodą przedsezonową stosuje się u chorych uczulonych na alergeny sezonowe, a całoroczną u chorych uczulonych na alergeny całoroczne i sezonowe. W tej ostatniej sytuacji zmniejsza się dawkę podtrzymującą szczepionki w okresie sezonu pylenia do 25–50% dawki stosowanej w okresie poza sezonem i zaleca się rozpoczynanie SIA całorocznej w takim czasie, aby osiągnąć dawkę podtrzymującą przed sezonem pylenia.

Szczepionki iniekcyjne podaje się początkowo we wzrastających dawkach w odstępach tygodniowych, a potem w odstępach 4–6 tygodni po osiągnięciu dawki podtrzymującej. Szczepionki doustne/podjęzykowe stosowane są codziennie. Opracowywane są przyspieszone schematy SIA, w których faza wstępna ulega skróceniu, np. poprzez podanie kilku iniekcji podczas wizyt odbywających się w odstępach tygodniowych.

Stosowanie SIA wymaga monitorowania przebiegu leczenia, objawów niepożądanych, stosowania leków objawowych i klinicznej oceny skuteczności.

6.8. SKUTECZNOŚĆ SWOISTEJ IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Liczne kontrolowane badania kliniczne wykazały, że iniekcyjna SIA jest skuteczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u pacjentów uczulonych na pyłki roślin oraz alergeny roztoczy kurzu domowego. W mniejszej liczbie badań klinicznych potwierdzono także skuteczność u pacjentów uczulonych na sierść i naskórek kota oraz alergeny pleśni (*Alternaria* i *Cladosporium*). Iniekcyjna SIA jest skuteczna także u chorych na astmę uczulonych na wspomniane wyżej alergeny. Podjęzykowa SIA, jak wykazano w wielu dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, jest skuteczna w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u pacjentów uczulonych na pyłki traw. Kliniczne dowody skuteczności w odniesieniu do pacjentów uczulonych na inne alergeny są niewystarczające. Skuteczność podjęzykowej SIA w leczeniu astmy oskrzelowej nie jest wystarczająco udokumentowana.

6.8.1. Ocena skuteczności swoistej immunoterapii alergenowej

Obecnie najbardziej miarodajną metodą oceny skuteczności SIA jest ocena kliniczna, która polega na analizie objawów i zużycia leków. Ponieważ jest to metoda pracochłonna, zamiast niej można wykorzystać samoocenę pacjentów na podstawie tzw. zobiektywizowanej skali analogowej. Proponowane przez różnych badaczy parametry laboratoryjne bardzo często nie wykazują korelacji ze skutecznością kliniczną, dlatego też nie zaleca się ich stosowania do monitorowania SIA.

Przyczyn niezadawalającej skuteczności SIA należy szukać w:

- » stosowaniu źle dobranej szczepionki, np. zawierającej alergeny bez znaczenia klinicznego,
- » stosowaniu zbyt małych dawek alergenu,
- » zbyt krótkim okresie stosowania SIA.

6.9. SWOISTA IMMUNOTERAPIA ALERGENOWA U DZIECI

Wczesne rozpoczęcie SIA u dzieci może skutecznie łagodzić objawy choroby alergicznej oraz korzystnie wpływać na jej naturalny przebieg, zapobiegając wystąpieniu astmy oraz uczuleniu na inne alergeny. Obecnie przyjmuje się, że SIA nie powinna być stosowana u dzieci < 5. roku życia.

6.10. ODRĘBNOŚCI SWOISTEJ IMMUNOTERAPII W ALERGII NA JAD OWADÓW BŁONKOSKRZYDŁYCH

Swoista immunoterapia alergenowa w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych ma odrębne zasady ustalania wskazań, schematów odczulania, monitorowania skuteczności oraz zalecanego czasu trwania leczenia. Z tego względu zarówno diagnostyka, jak i SIA powinny się odbywać w wyspecjalizowanych ośrodkach mających wyposażenie i odpowiednie doświadczenie w stosowaniu tego typu leczenia. Wszyscy

pacjenci po przebytej reakcji uogólnionej na skutek użądlenia przez owady, po opatrzeniu w zestaw ratunkowy (adrenalina do samodzielnego podania, glikokortykosteroidy systemowe i leki przeciwhistaminowe) powinni bezwzględnie zostać skierowani do takich ośrodków w celu ustalenia dalszego postępowania.

6.11. METODY I SPOSOBY NIEZALECANE

Stanowczo nie zaleca się stosowania:

- » jakichkolwiek szczepionek alergenowych poza tymi, które zostały oficjalnie dopuszczone do obrotu farmaceutycznego,
- » jakichkolwiek preparatów homeopatycznych zawierających alergeny,
- » jakichkolwiek innych dróg podania alergenu niż podane powyżej,
- » żadnych tzw. naturalnych sposobów odczulania, jak np. ekspozycja na użądlenia owadów,
- » metod tzw. medycyny alternatywnej, np. odczulania homotoksykologicznego rozcieńczeniami krwi pacjenta itp.

6.12. UWAGI PRAKTYCZNE

Swoista immunoterapia alergenowa jest niezbędnym uzupełnieniem farmakoterapii. Decyzję o jej przeprowadzeniu powinno się podjąć możliwie jak najwcześniej, nawet u pacjentów dobrze kontrolowanych farmakologicznie, zanim rozwinie się przewlekłe zapalenie alergiczne i przebudowa struktury tkanek – „remodeling”. Ze względu na złożony charakter wielu uczuleń oraz trudności z odpowiednim doбором szczepionki, kwalifikację do leczenia i samo leczenie powinien przeprowadzać doświadczony lekarz alergolog.

Ważne piśmiennictwo

1. Campo P., Eguiluz-Gracia I., Bogas G. i wsp. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 6-16.
2. Dhami S., Kakourou A., Asamoah F. i wsp. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1825-1848.
3. Kruszewski J., Cichocla-Jarosz E., Jutel M. Zasady bezpieczeństwa podczas prowadzenia immunoterapii alergenowej w gabinecie lekarskim. *Alergol Pol* 2019; 6: 1-4.
4. Penagos M., Eifan A.O., Durham S.R., Scadding G.W. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy* 2018; 5: 275-290.
5. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A. i wsp. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765-798.
6. Zielen S., Devillier P., Heinrich J. i wsp. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018; 73: 165-177.

VII

Leki przeciwhistaminowe

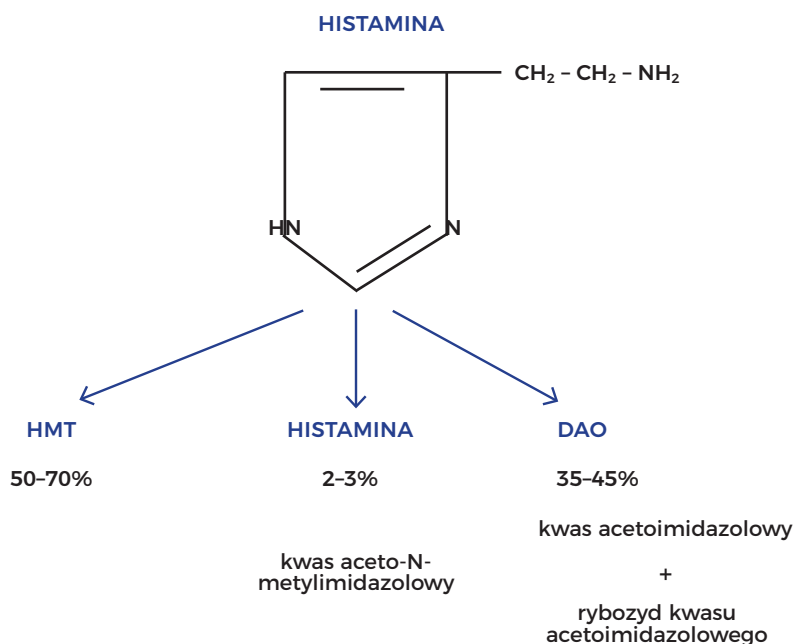
Jerzy Kruszewski, Iwona Grzelewska-Rzymowska,
Marek Jutel, Paweł Górski

Leki przeciwhistaminowe (LP) stanowią jedyną grupę leków, która znajduje zastosowanie praktycznie we wszystkich chorobach alergicznych. Wynika to z faktu, że histamina stanowi jeden z ważniejszych mediatorów reakcji alergicznych, a LP konkurują kompetycyjnie z tym mediatorem o receptory histaminowe. Wskazania do stosowania nowoczesnych LP nie wykraczają poza stosowanie w chorobach alergicznych i leki te są podstawowym narzędziem profilaktyki i leczenia, jakim dysponuje współczesny alergolog.

7.1. HISTAMINA – WAŻNY MEDIATOR REAKCJI ALERGICZNEJ

Histamina działa na podstawowe receptory histaminowe 1 (rH1) i 2 (rH2) umiejscowione na komórkach śródbłonna naczyń, komórkach nabłonka dróg oddechowych i komórkach biorących udział w zapaleniu. Jest wytwarzana i magazynowana w komórkach tucznych i bazoofilach i podlega metabolizacji pod wpływem różnych enzymów (rycina 1.). Uwolniona z komórek wywołuje wiele zmian patologicznych typowych dla chorób alergicznych, m.in.:

- » skurcz mięśni gładkich jelit i oskrzeli (napady duszności bronchospastycznej),
- » rozszerzenie naczyń tętniczych i pozawłosowatych naczyń żylnych błon śluzowych i skóry ze wzrostem ich przepuszczalności (obrzęk błon śluzowych nosa i oskrzeli, wodnisty katar nosa, bąble pokrzywkowe, obrzęk skóry i tkanki podskórnej),
- » pobudzenie receptorów czuciowych (świąd nosa i kichanie),
- » wzrost wydzielania gruczołów śluzowych błony śluzowej nosa i oskrzeli (zwiększona wydzielina nosa i oskrzeli).



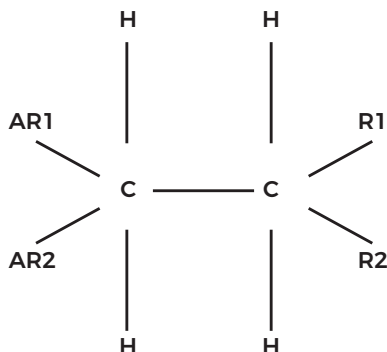
Rycina 1. Histamina – metabolizm w organizmie człowieka

Zmiany te warunkują występowanie wielu charakterystycznych objawów chorób alergicznych. Działanie histaminy poprzez niedawno poznane receptory histaminowe 3 i 4 jest obecnie intensywnie badane w aspekcie możliwości wykorzystania w leczeniu chorób alergicznych.

Histamina jest też ważnym mediatorem odpowiedzialnym za rozwój zapalenia alergicznego, które warunkuje przewlekły charakter tych chorób. Udział tego mediatora w patogenezie poszczególnych chorób alergicznych jest jednak różny. Stąd podział na:

- » choroby z dużym udziałem histaminy:
 - » alergiczny nieżyt nosa (ANN),
 - » alergiczne zapalenie spojówek,
 - » pokrzywka;
- » choroby z małym udziałem histaminy:
 - » astma,
 - » anafilaksja,
 - » atopowe zapalenie skóry (AZS),
 - » alergia pokarmowa.

Między innymi z tego powodu skuteczność LP w tych chorobach jest różna.



Rycina 2. Budowa chemiczna leków przeciwhistaminowych

7.2. LEKI PRZECIWHISTAMINOWE

Leki przeciwhistaminowe zawierają w swojej cząsteczce zmodyfikowany, boczny, etylaminowy łańcuch histaminy. W miejscu pierścienia aromatycznego i grupy aminowej wprowadzono różne grupy chemiczne, tak że obok jednego lub dwóch heterocyklicznych lub aromatycznych pierścieni (AR1, AR2) powiązanych azotem, węglem lub tlenem zawierają też grupę etylaminową. Azot jest czterowartościowy i ma dwie reszty (R1, R2; rycina 2.).

Współcześnie stosowane LP są szczególnego rodzaju antagonistami rH1 o tzw. odwróconym agonizmie. Wynika to z faktu, że rH1 składa się z dwóch części – aktywnej i konstytutywnej, czyli nieaktywnej, które w spoczynkowej fazie występują w stanie równowagi. Histamina jako agonista ma powinowactwo do części aktywnej, powodując stabilizację rH1 w tej konformacji. W następstwie działania histaminy dochodzi do przesunięcia równowagi rH1 w stan aktywny. „Odwrócony agonista”, czyli właściwie antagonist, wykazuje powinowactwo do części konstytutywnej, czyli nieaktywnej, stabilizuje receptor w tej konformacji i powoduje przesunięcie równowagi w stan nieaktywny, obniżając w ten sposób działanie części aktywnej. Obecnie wyróżnia się LP pierwszej generacji i drugiej generacji, wśród których wskazuje się też tzw. nowe LP.

Leki przeciwhistaminowe docierają do wielu narządów, w których blokują rH1 i ograniczają objawy chorób alergicznych. Jednak siła i czas ich działania są niejednakowe. Wykazują też działanie pozareceptorowe, które w istotny sposób warunkuje ich działanie przeciwalergiczne wynikające z blokującego wpływu LP na mediatory alergiczno-zapalne, a także działanie przeciwzapalne polegające na blokowaniu napływu komórek zapalnych do miejsca reakcji zapalnej oraz blokowaniu ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Takie własności LP wykazano w wielu badaniach, szczególnie *in vitro*. Blokada rH1 w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jest przyczyną działania sedatywnego tych leków, ale jej wywoływanie zależy od różnych własności poszczególnych leków, m.in. zdolności przenikania do OUN oraz stopnia i czasu trwania wiązania się z rH1 w OUN.

7.2.1. Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji

Pierwsze LP, określane obecnie mianem pierwszej generacji są stosowane od 1942 r. i traktowane jako „leki klasyczne”. Do dziś z tej grupy stosowane są: chlorfeniramina, cinaryzyna, klemastyna, cyproheptadyna (Peritol), dimenhydrynat (Aviomarin), dimentyn (Fenistyl), hydroksyzyna, ketotifen (Zaditen), prometazyna (Diphergan). Leki te:

- » dobrze i szybko wchłaniają się z przewodu pokarmowego,
- » po 1–2 godzinach osiągają maksymalne stężenie we krwi,
- » wykazują krótki czas działania – 3–6 godzin,
- » łatwo przenikają przez barierę krew–mózg, blokując rHI OUN,
- » pod względem skuteczności są podobne do LP drugiej generacji,
- » działają blokująco na inne receptory, takie jak dopaminergiczne, serotonergiczne, cholinergiczne.

Brak wybiórczego działania LP pierwszej generacji, blokada innych receptorów oraz przenikanie do OUN prowadzą do występowania u pacjentów wielu działań niepożądanych.

7.2.2. Działania niepożądane wywołane przez leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji

Niektórzy chorzy są szczególnie wrażliwi na wystąpienie niepożądanych objawów ze strony OUN. Czynnikiem ryzyka, które powodują, że LP pierwszej generacji pogarszają czynność tego układu, są: ANN zaburzający jakość snu i czynności dienne, głównie z powodu upośledzonej drożności nosa, stosowanie zbyt dużych dawek leku, podeszły wiek, zaburzenia czynności nerek, wątroby oraz choroby OUN. Nasilone niepożądane objawy wynikające z blokowania różnych receptorów pojawiają się u 10–25% chorych, leczonych LP pierwszej generacji. Należą do nich:

- » objawy związane z pobudzeniem OUN – wzrost apetytu, skurcze mięśni twarzy, języka, szyi i rąk, aktywacja ognisk padaczkowych, działanie przeciwocholinergiczne, objawiające się bezsennością, drażliwością, drżeniem mięśniowym i przyspieszoną czynnością serca,
- » reakcje neuropsychiatryczne – depresja, halucynacje,
- » objawy zależne od blokowania obwodowego układu cholinergicznego – suchość w jamie ustnej, retencja moczu, zaparcia, impotencja, rzadko parestezje i porażenia oraz zamazane widzenie z powodu zaburzeń akomodacji,
- » objawy depresyjne – senność i zmniejszenie zdolności czuwania.

Przedawkowanie LP pierwszej generacji może doprowadzić do śpiączki lub napadów pobudzenia, a nawet halucynacji i psychozy. Szczególnie objawami tymi zagrożeni są ludzie starsi. U dzieci leki te pogarszają zdolność

uczenia się, a u robotników odpowiadają za wzrost częstości występowania urazów, a także wypadków śmiertelnych. Długotrwałe systematyczne leczenie lekami tej grupy powoduje w ciągu kilku tygodni utratę ich skuteczności. Prawdopodobnie wynika to głównie ze zmniejszenia podatności chorych na leczenie, które wiąże się z przykrymi objawami ubocznymi.

Obecnie nie zaleca się już stosowania LP z tej grupy, jednak w praktyce są stosowane, głównie z powodu niskiej ceny. Dzieje się tak przede wszystkim w uboższych krajach oraz w Stanach Zjednoczonych, podczas gdy w Europie dominują leki drugiej generacji.

7.2.3. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji

Do LP drugiej generacji obecnie stosowanych należą: azelastyna, bilastyna, cetyryzyna, ebastyna, emedastyna, lewokabastyna, loratadyna, mizolastyna, olopatadyna, rupatadyna. Do drugiej generacji LP należą także feksofenadyna, dezloratadyna i lewocetyryzyna, które określa się jako nowe LP lub LP trzeciej generacji, ponieważ nie podlegają metabolizmowi w wątrobie oraz nie wykazują działania kardi toksycznego i sedatywnego. Obecnie w Polsce często są stosowane niedawno wprowadzone leki: bilastyna i rupatadyna, skuteczne i wszechstronnie przebadane pod względem bezpieczeństwa.

Główna różnica między LP pierwszej i drugiej generacji polega na tym, że LP drugiej generacji wykazują silne, wybiórcze działanie na obwodowe rH1, a słabo przenikają przez barierę krew-mózg.

Leki te:

- » dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego,
- » mają szybki początek i długi czas działania, co pozwala stosować jedną dawkę leku na dobę,
- » dobrze penetrują do tkanek bez kumulacji, co wynika z okresu półtrwania eliminacji krótszego niż 24 godziny,
- » wybiórczo i silnie działają na obwodowe rH1,
- » dobrze, w ponad 90% wiążą się z białkami krwi,
- » są podobnie skuteczne podczas długotrwałego leczenia,
- » cechuje wysoki stopień bezpieczeństwa.

7.2.4. Metabolizm leków przeciwhistaminowych

Większość LP podlega metabolizacji w wątrobie przy udziale izoenzymów cytochromu P-450 – CYP3A4 i CYP2D6. Leki przeciwhistaminowe podlegające metabolizacji w wątrobie to: terfenadyna (wycofana z rynku), astemizol (wycofany z rynku), loratadyna, azelastyna, ebastyna, mizolastyna, rupatadyna. Pierwsze LP drugiej generacji – terfenadyna i astemizol – podlegały metabolizmowi wątrobowemu dzięki enzymowi CYP3A4, który decyduje

o metabolizmie wielu innych leków, m.in. antybiotyków makrolidowych i azolowych leków przeciwgrzybiczych. Konkurencja tych leków o enzym powoduje zwiększenie stężenia terfenadyny i atsemizolu w stopniu, który może doprowadzić do blokady kanałów potasowych włókien mięśnia sercowego i w konsekwencji do niebezpiecznych zaburzeń rytmu serca, tzw. baletu komór i migotania komór. Dlatego te dwa LP zostały wycofane z leczenia. Loratadyna i azelastyna mogą podlegać metabolizacji również na dodatkowym szlaku enzymatycznym przez izoenzym CYP2D6. Dzięki temu nie uzyskują niebezpiecznych stężeń we krwi. Mizolastyna tylko w niewielkim stopniu podlega metabolizacji przez izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6. Jej metabolizm odbywa się przez sprzężanie z kwasem glukuronowym i siarkowym. Cetyryzyna, wątrobowy metabolit hydroksyzyny, LP pierwszej generacji, nie podlega już metabolizacji w wątrobie i jest wydalana przez nerki. Do LP niepodlegających istotnemu metabolizmowi wątrobowemu obecnie zalicza się:

- » cetyryzynę – metabolit hydroksyzyny,
- » feksofenadynę – metabolit terfenadyny,
- » dezloratadynę – metabolit loratadyny i rupatadyny,
- » lewokabastynę,
- » bilastynę.

Feksofenadyna i dezloratadyna są wątrobowymi metabolitami odpowiednio terfenadyny oraz loratadyny i rupatadyny. Podlegają tylko niewielkiemu metabolizmowi w wątrobie, dlatego ich stosowanie z innymi lekami jest bezpieczne. Lewocetyryzyna jest lewoskrętnym enancjomerem cetyryzyny. Charakteryzuje się lepszymi niż cetyryzyna wskaźnikami farmakologicznymi i farmakodynamicznymi oraz większym marginesem bezpieczeństwa.

7.2.5. Leki przeciwhistaminowe o działaniu miejscowym

Leki przeciwhistaminowe stosowane miejscowo charakteryzują się dużym marginesem bezpieczeństwa (brak działania ogólnoustrojowego, ewentualnie znikome działanie poza miejscem podania) i większą skutecznością kliniczną niż wtedy, gdy stosowane są doustnie. Wynika to z faktu, że ich miejscowe stężenie jest zdecydowanie większe niż po podaniu doustnym. Obecnie dostępne są w Polsce:

- » azelastyna, lewokabastyna – donosowo i dospójwkowo,
- » emedastyna i olopatadyna – dospójwkowo,
- » dimetynden – na skórę (pierwsza generacja).

Są też dostępne miejscowe leki złożone, w których LP uzupełniony jest lekiem obkurczającym naczynia. Poprawia to szybkość i siłę działania. Leki takie przeznaczone są do krótkotrwałego lub doraźnego stosowania.

7.2.6. Leki przeciwhistaminowe złożone

Na rynku dostępne są też doustne leki zawierające LP pierwszej (bromfenyramina) lub drugiej generacji (cetyryzyna, loratadyna) i pseudoefedrynę, zwykle w dawce 120 mg. Działanie pseudoefedryny poprawia skuteczność w pierwszym okresie leczenia. Leki te jednak nie powinny być stosowane przewlekłe i systematycznie.

7.3. ZASTOSOWANIE KLINICZNE LEKÓW PRZECIWHISTAMINOWYCH

7.3.1. Alergiczny nieżyt nosa

Leki przeciwhistaminowe w ANN u dorosłych i u dzieci stanowią leki pierwszego wyboru. Ich bardzo dobrze już udokumentowana skuteczność wynika z faktu, że co najmniej 50% objawów ANN jest skutkiem działania histaminy. Leki przeciwhistaminowe, blokując rH1 błony śluzowej, stosunkowo szybko powodują ustępowanie świądu nosa i kichania oraz zmniejszenie ilości surowiczej wydzieliny. To działanie udowodniono w odniesieniu do cetyryzyny, loratadyny, azelastyny, ebastyny i nowych LP – lewocetyryzyny, dezloratadyny, feksofenadyny, bilastyny i rupatadyny. Nowe LP zmniejszają także uczucie blokady nosa, co wynika z ich działania przeciwzapalnego. Ostatnio, na podstawie wyników badań klinicznych, opracowano zasady stosowania LP w ANN okresowym i przewlekłym, które podsumowano w stanowisku ARIA. Leki przeciwhistaminowe należy stosować:

- » przewlekłe, a nie tylko na żądanie, tzn. nie tylko wtedy, gdy pojawiają się objawy nieżyty nosa,
- » od 2 do 6 tygodni przed pojawieniem się objawów sezonowych,
- » wspólnie z lekami przeciwleukotrienowymi, co daje większą skuteczność kliniczną,
- » długotrwale, ponieważ skuteczność kliniczna LP zwiększa się przy dłuższym stosowaniu,
- » LP działające systemowo można stosować w skojarzeniu z LP działającymi miejscowo.

Leki przeciwhistaminowe o działaniu miejscowym (azelastyna, lewokabastyna) znajdują zastosowanie w ANN bez alergii narządu wzroku. Mogą poprawiać kontrolę ANN w sytuacji niepełnej skuteczności glikokortykosteroidów donosowych. Leki przeciwhistaminowe zastosowane dospójówkowo lub donosowo mogą zwiększać skuteczność kliniczną LP stosowanych systemowo.

7.3.2. Alergiczne choroby oczu

Histamina jest ważnym mediatorem w alergicznych chorobach oczu. Zastosowana w dospójówkowej próbie prowokacyjnej powoduje świąd i zaczerwienienie oczu z poszerzeniem naczyń rzęskowych, głębokich nadtwardówki i powierzchownych spojówki. We łzach osób z alergicznym wiosennym zapa-

leniem spojówek i rogówki stężenie histaminy jest 3-krotnie większe niż we łzach osób zdrowych. Na komórkach śródbłonna naczyń, nabłonka rogówki i spojówki znajdują się rH1.

W alergicznych chorobach oczu wykazano skuteczność kliniczną LP stosowanych ogólnie. Szczególnie dotyczy to chorych na alergiczny nieżyt nosa z towarzyszącymi alergicznymi objawami ze strony oczu. Cetyryzyna we formie łzowym po jednorazowej dawce osiąga stężenie porównywalne jak we krwi. Stąd uzasadnienie do stosowania tego leku w alergicznych chorobach oczu. Skuteczne okazały się także loratadyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna, dezloratadyna, bilastyna i rupatadyna. Leki o działaniu miejscowym, takie jak: lewokabastyna, azelastyna, emedastyna i olopatadyna, działają szybciej i silniej niż LP podawane ogólnie. Leki o działaniu miejscowym można kojarzyć z LP o działaniu ogólnym. W alergicznych chorobach oczu LP o działaniu ogólnym i miejscowym należy podawać długotrwale.

7.3.3. Pokrzywka

Leki przeciwhistaminowe w leczeniu ostrej pokrzywki są lekami najskuteczniejszymi i dlatego stanowią pierwszy wybór terapeutyczny. Komórki tuczne i uwalniana histamina odgrywają pierwszoplanową rolę w patogenezie pokrzywki. U chorych na przewlekłą pokrzywkę stwierdza się:

- » zwiększoną ilość komórek tucznych w skórze i zwiększoną uwalnialność histaminy,
- » obecność rH1 w naczyniach skóry,
- » obecność histaminy w bąblach pokrzywkowych, w skórze niezmienionej, we krwi wypływającej z obszaru skóry objętej pokrzywką fizykalną,
- » wywoływanie przez histaminę w skórze reakcji typu bąbel/rumień,
- » hamowanie pohistaminowej reakcji bąbel/rumień przez LP.

Dużą skuteczność w opanowywaniu ostrej pokrzywki, różnych postaci pokrzywki fizykalnej i w pokrzywce przewlekłej samoistnej wykazano w odniesieniu do cetyryzyny, loratadyny, feksofenadyny, lewocetyryzyny, dezloratadyny, bilastyny i rupatadyny, choć istnieją spore indywidualne różnice skuteczności u poszczególnych chorych. Leki te charakteryzuje duże bezpieczeństwo, dlatego też w opanowywaniu przewlekłej pokrzywki, w przypadku której ich skuteczność nie jest już tak spektakularna, można je stosować w dawkach większych niż powszechnie stosowane, do 4 razy przewyższających obecnie zalecane dawki dobowe. Z powodu złożonego patomechanizmu przewlekłych pokrzywek stosuje się w takiej sytuacji jeszcze LP pierwszej generacji, wykorzystując wyżej wspomniane ich działanie również na inne receptory. Dołączenie montelukastu do LP w niewielkim stopniu może zwiększyć efekt leczniczy w przewlekłej pokrzywce.

7.3.4. Atopowe zapalenie skóry

Histamina jest też jednym z mediatorów AZS, wywołując głównie świąd skóry, ale wspólnie z innymi mediatorami odpowiada też za rozwój stanu zapalnego. W leczeniu AZS LP łagodzą świąd. Spośród LP pierwszej generacji szczególnie dobroczynne działanie wywiera hydroksyzyna. Leki przeciwhistaminowe ze względu na działanie przeciwświądowe i przeciwzapalne mogą działać dobroczynnie w wyprysku oraz innych dermatozach o podłożu alergicznym, takich jak osutki, odczyny polekowe i fotoalergiczne, rumień wielopostaciowy wysiękowy, liszaj pokrzywkowy, neurodermit, alergiczne zapalenie naczyń. Wykazano to w odniesieniu do cetyryzyny i loratadyny. W chorobach tych LP stanowią jednak tylko uzupełnienie leczenia podstawowego.

7.3.5. Astma

Histamina bierze udział w patogenezie astmy. U chorych na astmę stwierdzono:

- » w układzie oddechowym obecność komórek tucznych i bazoofilów,
- » zwiększone stężenie histaminy w wydzielinie oskrzelowej i materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego po prowokacji alergenem,
- » obecność rHI na wielu komórkach biorących udział w reakcji astmatycznej – na komórkach mięśni gładkich i śródbłonna naczyń.

Histamina w układzie oddechowym, poprzez rHI i być może inne receptory, wywołuje skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej i zwiększone wytwarzanie śluzu oraz bierze udział w rozwoju zapalenia alergicznego. Wykazano, że LP – cetyryzyna, loratadyna, lewocetyryzyna, dezloratadyna i feksofenadyna – istotnie blokują skurcz oskrzeli wywołany histaminą, alergenem lub innymi czynnikami. W badaniach klinicznych po cetyryzynie i azelastynie obserwowano poprawę upośledzonych wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*forced expiratory volume in 1 second* – FEV₁), szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow* – PEF), zmniejszenie objawów klinicznych astmy i zużycia β_2 -agonisty. Należy jednak podkreślić, że takie działanie LP jest znacząco słabsze niż wziewnych glikokortykosteroidów, a niektórzy autorzy uważają, że poprawa w zakresie ww. wskaźników nie ma wpływu na subiektywne odczucie poprawy chorych. Dlatego też LP nie są traktowane jako leki przeciwastmatyczne i stanowią mogą leczenie uzupełniające, gdy:

- » u chorego na astmę współistnieje ANN lub inne objawy alergii,
- » chory na astmę wykazuje duże uczulenie na alergeny wziewne, a alergeny te wywołują lub nasilają objawy chorób alergicznych – astmy i ANN.

W ostatnim czasie podkreśla się częste współwystępowanie ANN i astmy oraz związane z tym wzajemne oddziaływanie obu chorób, m.in. z tego powodu, że skuteczna profilaktyka i leczenie ANN może mieć wpływ na poprawę kontroli astmy, co może mieć szczególne znaczenie w przypadku pyłkowicy w wyniku okresowego (sezonowego) narażenia na alergeny wziewne.

7.3.6. Alergia pokarmowa

Histamina odgrywa również istotną rolę w alergii pokarmowej. Jest uwalniana w następstwie reakcji immunologicznej zależnej od IgE lub niezależnej od IgE w wyniku działania pokarmu lub może być dostarczona do organizmu w pokarmach. W przewodzie pokarmowym histamina działa przez rH1, rH2, rH3, jak również wywiera działanie pozareceptorowe z indukcją mediatorów zapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6), IL-8, tromboksan A2, prostaglandyna, oraz zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych.

Udowodniono korzystne działanie ketotifenu – LP pierwszej generacji, oraz cetyryzyny i loratadyny, a także cetyryzyny w połączeniu z montelukastem. Jednak LP stanowią w leczeniu alergii pokarmowej jedynie leczenie wspomagające. Najważniejsze postępowanie sprowadza się do wyeliminowania z diety pokarmów wywołujących objawy alergii. W reakcjach anafilaktycznych w wyniku nadwrażliwości na pokarmy konieczne jest stosowanie adrenaliny.

7.3.7. Ostre reakcje alergiczne

Ostre reakcje alergiczne, określane jako reakcje anafilaktyczne, są to ciężkie, zagrażające życiu uogólnione lub systemowe reakcje nadwrażliwości. Określa się je mianem anafilaksji. Histamina jest jednym z ważniejszych mediatorów reakcji anafilaktycznych obok tryptazy, składowych dopełniacza, prostaglandyn, leukotrienów, PAF-u i wielu cytokin, takich jak: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF). Do reakcji anafilaktycznej dochodzi w:

- » mechanizmie immunologicznym IgE-zależnym i IgE-niezależnym,
- » w mechanizmie nieimmunologicznym.

Działanie histaminy w reakcji anafilaktycznej zachodzi poprzez rH1 i rH2 umiejscowione na komórkach śródbłonna naczyń czy układu bodźco-przewodzącego serca. Histamina, działając na rH1 i rH2, doprowadza do:

- » zmniejszenia oporu w krążeniu systemowym na skutek rozszerzenia naczyń z następowym spadkiem ciśnienia tętniczego,
- » skurczu naczyń wieńcowych z możliwością wystąpienia martwicy mięśnia serca,
- » zaburzeń rytmu serca.

Histamina we wstrząsie anafilaktycznym może także wywierać działania pozareceptorowe, powodując:

- » aktywację układu dopełniacza,
- » aktywację krzepnięcia i fibrynolizy,

- » nasilenie chemotaksji eozynofilów,
- » uwalnianie cytokin prozapalnych z komórek śródbłonna naczyń.

Leki przeciwhistaminowe w anafilaksji są lekami drugoplanowymi po adrenalinie, tlenie i płynach zwalczających hipowolemię. U chorych z utratą świadomości w wyniku reakcji alergicznej stosuje się LP pierwszej generacji, ponieważ tylko one występują w postaci pozajelitowej. Jeśli jednak chory jest w stanie połknąć tabletkę, można stosować doustne LP drugiej generacji (np. cetyryzyna, bilastyna). Leki przeciwhistaminowe można podawać jednocześnie z blokerami rH2. Leki przeciwhistaminowe mają także zastosowanie w profilaktyce ostrych reakcji alergicznych, np. przed postępowaniem, które stwarza możliwość narażenia na alergen, na który chory jest uczulony, i w związku z tym ryzyko wystąpienia takiej reakcji, np. przed badaniem radiologicznym z użyciem środka kontrastowego czy przed wstrzyknięciem szczepionki odczulającej. Lek należy podać co najmniej godzinę przed takim zabiegiem.

7.4. BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWHISTAMINOWYCH DRUGIEJ GENERACJI

Ta generacja LP charakteryzuje się:

- » małą toksycznością (w badaniach toksyczności ostrej, podostrej i przewlekłej),
- » brakiem ujemnego wpływu na mutagenezę, pojawienie się lub postęp różnych nowotworów u ludzi,
- » brakiem niekorzystnego działania u zwierząt na zdolność do prokreacji, liczebność miotów, obumieranie płodów,
- » brakiem ujemnego działania u kobiet na ciążę, występowanie poronień, wagę urodzonych dzieci oraz na zwiększenie ryzyka wystąpienia wad wrodzonych płodu (*Food and Drug Administration* zaliczyła cetyryzynę i loratadynę do kategorii B zagrożeń w ciąży; uważa się, że leki te można stosować poza pierwszym trymestrem, gdy istnieje uzasadniona konieczność, a u kobiet karmiących, ze względu na przenikanie leków do mleka, zaleca się stosowanie LP o działaniu miejscowym –azelastyny, lewokabastyny, emedastyny, olopatadyny),
- » dużym marginesem bezpieczeństwa u osób w wieku podeszłym, w tym także u chorych na padaczkę, jaskrę, chorobę Parkinsona lub z przerostem gruczołu krokowego; modyfikacja dawek konieczna jest u osób z niewydolnością nerek lub wątroby, u dzieci z niewydolnością nerek i wątroby leków przeciwhistaminowych nie należy stosować.

7.4.1. Działania niepożądane

Do działań niepożądanych należą wszystkie reakcje występujące po podaniu zalecanej dawki leku. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji zostały przy użyciu różnych metod dokładnie przebadane pod względem ich wpływu na OUN i serce.

7.4.2. Wpływ leków przeciwhistaminowych na ośrodkowy układ nerwowy

Stwierdzono, że leki przeciwhistaminowe:

- » zajmują mniej niż 20% receptorów H1 umiejscowionych w ośrodkowym układzie nerwowym (metoda PET),
- » nie nasilają sedacji, co legło u podstaw określenia tych leków jako „nienasenne”,
- » nie wykazują współdziałania w nasennym działaniu z benzodwiazepinami i alkoholem.

Sedacji nie wywołują feksofenadyna, ebastyna i bilastyna. Sedację mogą nasilać azelastyna, loratadyna, cetyryzyna i azelastyna. Istnieją dane sugerujące, że działanie nowych LP – dezloratadyny i lewocetyryzyny – jest słabsze w tym zakresie niż ich prekursorów. Najnowsze metaanalizy dotyczące występowania zjawiska sedacji w trakcie stosowania LP drugiej generacji wskazuje, że leki te różnią się pod tym względem, ale różnice te nie są istotne statystycznie. Jednak w części krajów europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych restrykcyjnie podchodzi się do stosowania LP u osób prowadzących pojazdy mechaniczne i obsługujących maszyny w ruchu. Informacje o lekach dopuszczalnych do stosowania u pilotów dostępne są na stronie internetowej Departamentu Transportu Stanów Zjednoczonych.

7.4.3. Wpływ leków przeciwhistaminowych na serce

Stwierdzono, że niektóre LP – terfenadyna i astemizol, wywoływały niebezpieczne dla życia chorych zaburzenia rytmu serca w postaci „baletu komór” i częstoskurczu komorowego. Dlatego te dwa leki zostały wycofane z rynku leków. Wśród przyczyn zaburzeń rytmu serca po terfenadynie i astemizolu wymienia się:

- » zastosowanie dużych dawek tych leków, wielokrotnie przewyższających dawki stosowane (zażycie przez pomyłkę lub w celach samobójczych),
- » stosowanie u osób z niewydolnością wątroby (marskość),
- » jednoczesne przyjmowanie leków konkurujących z LP o izoenzym cytochromu P-450 - CYP3A4, do których należą: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteaz HIV,
- » leczenie chinidyną, blokerami kanałów potasowych, fenotiazyną, trójcyklicznymi antydepresantami,
- » hipokaliemia i hipomagnezemia,
- » choroba wieńcowa, nadczynność tarczycy, wrodzony zespół wydłużenia czasu QT (*long QT syndrome* – LQTS) doprowadzające do wydłużenia czasu QT.

Działanie LP na serce wynika z blokującego działania na kanały potasowe (kanał Ikr) mięśnia sercowego. Feksofenadyna, cetyryzyna, loratadyna, dezloratadyna, lewocetyryzyna, bilastyna i rupatadyna nie blokują kanałów potasowych mięśnia serca, nie wpływają na czas QT. Leki te są bezpieczne w aspekcie kardiologicznym nawet przy długotrwałym stosowaniu większych niż zalecane dawek. Ebastyna *in vitro* blokuje kanały Ikr, ale w badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo tego leku.

Ważne piśmiennictwo

1. Grzelewska-Rzymowska I. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji w chorobach alergicznych. Biblioteka alergologa. Tom 3. Łódź 2001.
2. Kruszewski J. Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwhistaminowych. The UCB Institute of Allergy. Belgium 2002.
3. Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej. Opracowanie ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego pod red. P. Górskiego, I. Grzelewskiej-Rzymowskiej, J. Kruszewskiego. Wyd. 2. The UCB Institute of Allergy. Bruksela 2005.
4. Simons FER. Histamine and H1-antihistamine in allergic disease. Marcel Dekker Inc. New York 2002.
5. Snidvongs K., Seresirikachorn K., Khattiyawittayakun L., Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs* 2017; 77: 175-186.

VIII

Leki biologiczne w alergologii

Maciej Kupczyk, Piotr Kuna, Jerzy Kruszewski,
Barbara Rogala

8.1. DEFINICJA ASTMY CIĘŻKIEJ

Astma ciężka, uwzględniając definicję zawartą w raporcie *Global Initiative for Asthma* (GINA), to taka postać choroby, która wymaga terapii zgodnej z 4. lub 5. stopniem (wg GINA), czyli co najmniej wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (wGKS) w połączeniu z długo działającym β -agonistą (LABA) lub dodatkowo zastosowania innych leków kontrolujących (teofilina, leki przeciwleukotrienowe), lub wymagała stosowania glikokortykosteroidów systemowych przez ponad 50% dni w roku celem uniknięcia utraty kontroli choroby, lub taka astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania opisanego powyżej intensywnego leczenia.

Pod pojęciem astmy niekontrolowanej należy rozumieć te postacie choroby, w których spełnione jest co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- » słaba kontrola objawów choroby oceniana za pomocą powszechnie dostępnych kwestionariuszy (np. ponad 1,5 w ocenie za pomocą kwestionariusza kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ), wynik testu kontroli astmy (*Asthma Control Test* – ACT) wynoszący poniżej 20),
- » częste (ponad 2 w roku, trwające co najmniej 3 dni) zaostrzenia astmy,
- » ciężkie (wymagające hospitalizacji i/lub zastosowania GKS systemowych) zaostrzenia astmy
- » utrwalona obturacja (wskaźnik FEV_1/FVC poniżej 70% lub poniżej 5. percentyla, $FEV_1 < 80\%$ w próbie rozkurczowej)
- » astma kontrolowana, której przebieg pogarsza się przy próbie redukcji dużych dawek wGKS lub GKS systemowych.

Występowanie astmy ciężkiej szacuje się na ok. 5–10% populacji chorych na astmę oskrzelową. Astma ciężka stanowi istotne obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to z nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, jakości życia i ograniczenia w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej. Z punktu widzenia systemów opieki zdrowotnej obciążenia wynikają z częstych zaostrzeń, potrzeby hospitalizacji, nieplanowanych, dodatkowych wizyt lekarskich oraz zużycia leków. Trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli choroby nie zawsze muszą być efektem ciężkiego przebiegu astmy, lecz mogą być związane z objawami chorób współtowarzyszących, obecnością czynników środowiskowych lub zawodowych i aspektów praktycznych (np. brak stosowania się do zaleceń lekarskich), stąd podejrzenie astmy ciężkiej wymaga uważnej diagnostyki różnicowej oraz wykluczenia czynników utrudniających osiągnięcie optymalnej kontroli astmy. Chorzy z podejrzeniem ciężkiej postaci choroby powinni być kierowani na konsultację lub powinni się znajdować pod opieką specjalistyczną (specjalista alergolog lub pulmonolog) w ośrodku mającym doświadczenie w opiece nad osobami z astmą ciężką.

Przy nieskuteczności leczenia 4. stopnia wg GINA (co najmniej umiarkowanych/wysokich dawek wGKS plus LABA) pacjent powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego w celu rozważenia włączenia dodatkowego leczenia. Na 5. stopniu intensywności terapii, zanim zostaną włączone systemowe GKS, eksperci zalecają: niezależnie od fenotypu u chorych w wieku ≥ 12 lat z wywiadem zaostrzeń – włączenie tiotropium (uwaga obecna rejestracja tiotropium SpirivaTM Respimat dopuszcza stosowanie leku > 6 . roku życia, nie jest to uwzględnione w GINA 2018); z uwzględnieniem fenotypu: w astmie alergicznej – omalizumab (anty-IgE), w astmie eozynofilowej – mepolizumab, reslizumab lub benralizumab (anty-IL5), leczenie oparte na poziomie eozynofilii w indukowanej plwocinie oraz termoplastykę oskrzeli. Najnowsze standardy GINA 2019 uwzględniły kolejne przeciwciała – dupilumab (anty-IL-4), który łączy się z podjednostką α receptora dla IL-4. Biorąc pod uwagę obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania GKS systemowych, w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja terapii powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie GKS systemowych.

8.2. TERAPIE BIOLOGICZNE W ASTMIE CIĘŻKIEJ

Metody intensyfikacji terapii w przypadku astmy ciężkiej obejmują włączenie terapii biologicznej anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce α receptora dla IL-5 (benralizumab). Wyniki badań z randomizacją kontrolowanych placebo oraz badań typu *real-life* wykazały skuteczność leków biologicznych w poprawie kontroli choroby i jakości życia pacjentów. Obserwowano spadek zużycia leków ratunkowych, GKS systemowych i wziewnych oraz istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby w grupie pacjentów z ciężką astmą.

Omalizumab był pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym do stosowania u ludzi. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko domenie C ϵ 3 odpowiedzialnej za łącznie IgE za swoistym dla niej receptorem komórkowym. Omalizumab jest zarejestrowany do stosowania w ciężkiej niekontrolowanej

atopowej (IgE-zależnej) astmie oskrzelowej, ale ukazały się liczne doniesienia o jego korzystnym działaniu w innych chorobach o podłożu alergicznym i autoimmunologicznym (m.in. w przewlekłej pokrzywce idopatycznej).

Mepolizumab był kolejnym lekiem biologicznym wprowadzonym do terapii w tej grupie pacjentów w Polsce. Jest to lek wpływający na szlak sygnałowy IL-5.

Reslizumab to lek o podobnym mechanizmie działania jak mepolizumab, lek ten jednak nie jest dostępny w programie lekowym w Polsce.

Benralizumab jest lekiem biologicznym, który od 1 listopada 2019 r. jest dostępny w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej w Polsce. Jest to przeciwciało przeciwko podjednostce α receptora dla IL-5.

Badania kliniczne wykazały wysoką skuteczność w terapii astmy ciężkiej innych leków biologicznych: **dupilumabu** – humanizowanego przeciwciała monoklonalnego wiążącego się z podjednostką α receptora dla IL-4, wpływając w ten sposób na szlaki sygnałowe IL-4 i IL-13. Obecnie trwają procedury rejestracyjne tego leku (nazwa handlowa Dupixent). Lek ten wykazał wysoką skuteczność w terapii atopowego zapalenia skóry – prowadzone są prace nad programem terapeutycznym w tym wskazaniu.

Badania kliniczne nad kolejnymi lekami biologicznymi, które mogą być skuteczne w leczeniu chorób alergicznych i astmy obejmują, m.in. **tezepelumab** (przeciwciało przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy – TSLP; *thymic stromal lymphopoietin*) oraz **tralokinumab** (anty-IL-13).

8.3. MECHANIZMY DZIAŁANIA LEKÓW BIOLOGICZNYCH

Omalizumab wiąże wybiórczo znajdujące się w surowicy wolne IgE, przyłączając się do nich w obrębie domeny C ϵ 3. W ten sposób zapobiega wiązaniu IgE z receptorami o wysokim powinowactwie (Fc ϵ RI) na komórkach tucznych i bazofilach, blokując uwalnianie mediatorów zapalenia alergicznego. Siła wiązania omalizumabu z IgE jest porównywalna do połączenia IgE z receptorem. Omalizumab nie wiąże się z receptorami dla IgE ani nie przyłącza się do immunoglobulin związanych już z receptorami i nie wypiera ich z połączenia z receptorami. Związanie 99% krążących we krwi IgE kompletnie blokuje reakcję biologiczną zależną od stymulacji receptorów swoistych dla IgE. Większość (95%) sekwencji omalizumabu jest zgodna z ludzkim przeciwciałem klasy G1 κ . Omalizumab jest produkowany metodami inżynierii genetycznej w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego. Po raz pierwszy lek ten wyprodukowany został w 1992 r., w 2004 r. dopuszczono go do obrotu w Stanach Zjednoczonych, a w 2005 r. w Unii Europejskiej. W Polsce omalizumab stosowany jest od 2006 r.

Omalizumab blokuje również wiązanie IgE przez Fc ϵ RI zlokalizowane na innych komórkach, np. komórkach dendrytycznych, które w ten sposób prezentują alergen limfocytom T i stymulują proliferację ich swoistych klonów. Dodatkowo omalizumab blokuje przyłączanie IgE do swoistych dla niej receptorów o niskim powinowactwie (Fc ϵ RII) znajdujących się na limfocytach B i T, eozynofilach, makrofagach, komórkach dendrytycznych i innych komórkach uczestniczących w rozwoju przewlekłego zapalenia.

Innym mechanizmem działania omalizumabu jest zmniejszanie ekspresji receptorów dla IgE na bazofilach nawet o 97%. Skutkuje to silnym wzrostem stabilności tych komórek i prawdopodobnie zależy też od wpływu leku na krążące naturalne przeciwciała anti-IgE w klasie IgG. Efekt ten pojawia się już 7. dnia po podaniu leku i jest odwracalny po zaprzestaniu terapii, a wzrost gęstości receptorów FcεRI jest równoległy do wzrostu stężenia wolnych IgE w surowicy. Podobny efekt działania omalizumabu obserwowano w stosunku do gęstości FcεRI na komórkach tucznych i komórkach dendrytycznych. Mechanizm ten prowadzący do stabilizacji komórki tucznej może mieć znaczenie w klinicznej odpowiedzi na omalizumab u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną.

Omalizumab zmniejsza nasilenie zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych (zmniejszenie odsetka eozynofiliów w indukowanej płwocinie i biopatach tkankowych) oraz liczbę komórek CD3+, CD4+, CD8+, limfocytów B i komórek IL-4-dodatnich.

Udowodniono, że przeciwalergiczne i przeciwzapalne działanie omalizumabu wynika z jego wpływu na funkcję eozynofiliów i limfocytów – omalizumab nasila apoptozę eozynofiliów i zmniejsza liczbę limfocytów T produkujących GM-CSF, IL-2 i IL-13 we krwi obwodowej. Podany przed prowokacją alergenową hamuje wczesną i późną reakcję astmatyczną. Stosowanie anti-IgE zapobiega objawom astmy zależnym od ekspozycji na alergeny i zmniejsza stan zapalny w drogach oddechowych.

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego, które łączy się z IL-5, blokując jej efekt działania. Lek ten od 2015 r. jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej do terapii uzupełniającej pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, przy czym w Europie wyłącznie do stosowania u pacjentów dorosłych, a w Stanach Zjednoczonych u osób powyżej 12. roku życia.

Mepolizumab to humanizowane mysie przeciwciało anti-IL-5 IgG1 o masie cząsteczkowej 149,2 kD. Wiąże się wybiórczo z IL-5, blokując połączenie IL-5 z łańcuchem α receptora dla IL-5. Interleukina 5 obok IL-3 i GM-CSF jest kluczową cytokiną regulującą wzrost, różnicowanie, dojrzewanie i wpływającą na czas przeżycia eozynofili. W modelach *in vitro* mepolizumab zmniejszał aktywację eozynofiliów przez eotaksynę. W badaniach przedklinicznych lek ten hamował dojrzewanie eozynofiliów w szpiku oraz napływ eozynofiliów do błony śluzowej dróg oddechowych pacjentów z astmą atopową.

Reslizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek szpiczaka mysiego (NS0) o podobnym mechanizmie działania jak mepolizumab, wpływając na szlak sygnałowy w zakresie IL-5. Ze względu na fakt, że lek ten nie jest obecnie dostępny w programie lekowym w Polsce, nie został on szerzej omówiony w niniejszym opracowaniu.

Benralizumab (MEDI-563, BIW-8405) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1κ, które łącząc się z podjednostką α receptora dla IL-5 (IL-5 R), blokuje szlak aktywacji zależny od IL-5. Efektem przerwania szlaku IL-5 jest zahamowanie proliferacji i dojrzewania eozynofiliów w szpiku, migracji oraz aktywacji dojrzałych komórek w miejscu zapalenia. Benralizumab wiąże się również z receptorem Fcγ obecnym na komórkach zaangażowanych w procesy apoptozy (komórki NK) i indukuje procesy

cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, w praktyce prowadząc do deplecji eozynofili w tkankach. Inne przeciwciała neutralizujące krążącą IL-5 (mepolizumab i reslizumab) nie posiadają takich właściwości.

8.4. NAZEWNICTWO (SYNONIMY), KODY

Omalizumab jest obecnie jedynym przeciwciałem monoklonalnym typu anty-IgE stosowanym leczniczo u ludzi. Preparatem handlowym dopuszczonym do obrotu w lecznictwie jest Xolair® produkowany przez firmę Novartis w dawkach po 75 mg i 150 mg, w ampułkostrzykawkach z gotowym do podawania roztworem (lub w niektórych krajach w postaci liofilizatu we fiolkach z dołączoną do opakowania 2-mililitrową ampułką rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Lek przeznaczony jest do podawania podskórnego.

Omalizumab został zaklasyfikowany do grupy farmakoterapeutycznej: inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05.

Mepolizumab (nazwa handlowa Nucala® produkowany przez firmę GSK) konfekcjonowany jest w ampułkach zawierających proszek (liofilizat) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Zalecana dawka to 100 mg podawana podskórnie co 4 tygodnie.

Reslizumab (nazwa handlowa Cinqaero® produkowany przez firmę Teva) dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 10 mg/ml, a każda fiołka zawiera 100 mg reslizumabu. Zalecana dawka, wyliczana na podstawie masy ciała, to 3 mg/kg m.c., podawana raz na 4 tygodnie dożylnie.

Benralizumab (nazwa handlowa Fasenra® produkowany przez firmę Astra Zeneca) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (*Chinese hamster ovary* – CHO). Każda ampułkostrzykawka zawiera 30 mg benralizumabu w 1 ml. Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tygodni.

W Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Leczniczych ICD-9 iniekcja leku biologicznego kodowana jest pod numerem 99.1 (wstrzyknięcie lub wlew substancji leczniczej lub profilaktycznej), a w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 astma alergiczna, która jest wskazaniem do stosowania omalizumabu, znajduje się pod numerem J45.0 (astma oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn uczuleniowych). Najnowsza wersja programu lekowego dopuszcza stosowanie leków ingerujących w ścieżkę sygnałową IL-5 (mepolizumab, benralizumab) w rozpoznaniu J82 (eozynofilie płucne niesklasyfikowane gdzie indziej), co obejmuje rozpoznanie „dychawicy eozynofilowej”.

8.5. DOSTĘPNOŚĆ LEKÓW BIOLOGICZNYCH W TERAPII ASTMY CIĘŻKIEJ W POLSCE

Leki biologiczne (omalizumab, mepolizumab i benralizumab) są dostępne dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej (tabele I i II). Omalizumab jest obecny na rynku od ponad 10 lat. Od 1 listopada 2017 r. mepolizumab został

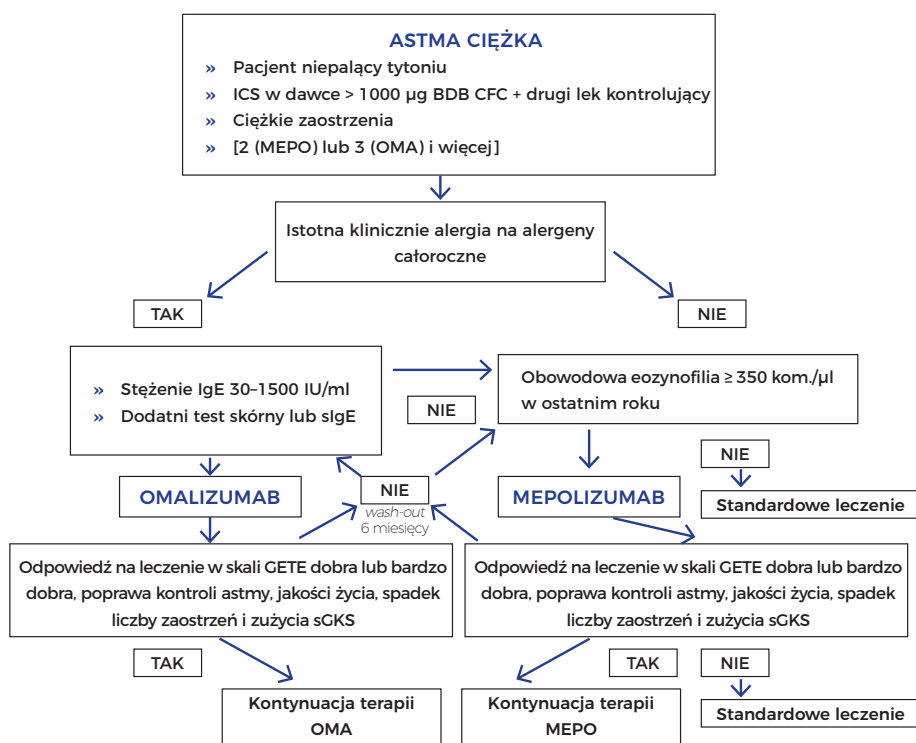
objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Od 1 listopada 2019 r. dostępny jest benralizumab, a nazwa programu została zmieniona na „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”. W praktyce założenia programu terapeutycznego nie muszą być zgodne z założeniami charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) dla poszczególnych preparatów (tabele III i IV). Zgodnie z art. 15 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych – świadczenia udzielane w ramach programów lekowych zaliczane są do kategorii świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych. Leki stosowane w ramach programów lekowych objęte są wg art. 6 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odrębną kategorią dostępności refundacyjnej i wydawane pacjentom uczestniczącym w programie bezpłatnie. Program lekowy astmy ciężkiej alergicznej prowadzony jest obecnie w 44 ośrodkach na terenie Polski, które mają podpisaną w umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia, a leki biologiczne podawane są w procedurze ambulatoryjnej lub w ramach jednodniowej hospitalizacji. Do programu chorego kwalifikuje specjalista alergolog lub pulmonolog pracujący w ośrodku, który ma podpisany kontrakt na prowadzenie tego świadczenia, zgodnie z kryteriami zawartymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Algorytm alokacji pacjenta z astmą ciężką do terapii biologicznej z uwzględnieniem kryteriów programu terapeutycznego zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego przedstawiono na rycinie 1. Pierwszym krokiem analizy fenotypu choroby powinna być ocena, czy w patomechanizmach dominuje zapalenie typu 2. Pośrednie markery tego typu zapalenia to poziom eozynofili w krwi obwodowej ≥ 150 kom./ μ l, poziom tlenu azotu w powietrzu wydechowym FeNO > 20 ppb, eozynofilia w płwocinie $\geq 2\%$, istotne znaczenie alergii w obrazie klinicznym choroby. Brakuje biomarkerów lub badań definiujących jednoznacznie fenotyp pacjentów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej. Zgodnie z obecnymi zapisami programu terapeutycznego w 24., 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia ocenia się skuteczność dotychczasowej terapii biologicznej. Podstawą oceny jest stopień kontroli choroby, jakość życia, spirometria, zużycie leków (w tym GKS systemowych), liczba zaostrzeń choroby oraz ocena odpowiedzi na terapię w skali GETE. Obecne zapisy programu zalecają zawieszenie terapii biologicznej po upływie 24 miesięcy skutecznej terapii, obserwację pacjenta (wizyty co 4–6 tygodni) przez okres minimum 6 miesięcy, ocenę stopnia kontroli astmy, a w przypadku pogorszenia kontroli ponowne rozpoczęcie podawania leku.

Dostępność do terapii biologicznej ograniczona może być aspektami praktyczno-logistycznymi (dojazd, kwalifikacja do terapii, opieka w ośrodkach prowadzących leczenie w programie terapeutycznym). W kilkudziesięciu ośrodkach specjalistycznych omalizumab jest podawany obecnie ponad 450 pacjentom. Średnia liczba pacjentów otrzymujących ten lek w Polsce wynosi ok. 11/1 milion mieszkańców i jest praktycznie najniższa w całej Unii Europejskiej.

Publikowane były wyniki badań klinicznych wskazujące na korzystny efekt działania omalizumabu w innych jednostkach chorobowych o podłożu alergicznym, m.in. w alergicznym nieżycie nosa i pokrzywce alergicznej oraz jako premedykacji w immunoterapii alergenowej jadami owadów błonkoskrzydłych, jak również pojedyncze doniesienia o korzystnym działaniu w atopowym zapaleniu skóry, ale do tej pory lek ten nie został zarejestrowany w tych wskazaniach. Omalizumab w dawce 300 mg podskórnie jest zarejestrowany również do terapii przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. Ze względu na brak programu terapeutycznego w tym wskazaniu dostępność leku dla chorych jest ograniczona. Wprowadzenie tego programu planowane jest na styczeń 2020 r. W przypadku mepolizumabu podobną skuteczność obserwowano u pacjentów z rozpoznaniem astmy atopowej i nieatopowej, astmy steroidozależnej i steroidoniezależnej, a kluczowe biomarkery efektywności terapii to eozynofilia krwi obwodowej, odwracalność obturacji oskrzeli i masa ciała. Mepolizumab zarejestrowany jest w Stanach Zjednoczonych w terapii zespołów hipereozynofilowych.

W każdym przypadku, w którym lek biologiczny jest stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym (*off label*) ze względu na jednostkę chorobową, wiek chorego czy też ze względu na zmienione dawkowanie, należy indywidualnie oszacować korzyści z terapii oraz potencjalne ryzyko, a także uzyskać pisemną zgodę chorego na tego typu leczenie.



Rycina 1. Algorytm alokacji pacjenta z rozpoznaną astmą ciężką do terapii biologicznej na podstawie stanowiska Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Tabela I. Kryteria włączenia i przeciwwskazania do terapii omalizumabem wg programu leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy IgE-zależnej wg obwieszczenia MZ obowiązującego od 1 marca 2018 r. Uwaga: kryteria te mogą ulegać zmianom w kolejnych obwieszczeniach i nie są jednoznaczne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla omalizumabu

Kryteria włączenia	Przeciwwskazania do stosowania omalizumabu
<ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci powyżej 12. roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE 2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 µg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β_2-adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny) 3) częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w ciągu ostatnich 6 miesięcy 4) całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml; 5) stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml 6) spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ > 1.5 pkt) b) 3 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe. c) hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy d) incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości e) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość) f) objętość wydechuwa pierwszosekundowa (FEV₁) < 60% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego (PEF) > 30%) g) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ < 5,0 punktów) 7) masa ciała 20-150 kg 8) niepalenie tytoniu 9) wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy 	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze 2) występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy 3) ciąża 4) karmienie piersią 5) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi

Tabela II. Kryteria włączenia i przeciwwskazania do mepolizumabem według programu leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy IgE-zależnej wg obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 marca 2018 r. Uwaga: kryteria te mogą ulegać zmianom w kolejnych obwieszczeniach i nie są jednoznaczne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla omalizumabu

Kryteria włączenia	Przeciwwskazania do stosowania mepolizumabu
<ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 kom./μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie; 2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 μg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β_2-adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego) 3) 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż 3 dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym 4. natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV₁ $< 80\%$ wartości należytnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej 5) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ > 1.5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ < 5.0 punktów), mimo stosowanego leczenia 6) wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii 7) deklaracja pacjenta dotycząca niepalenia tytoniu 8) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału 9) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc 	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na mepolizumab lub substancje pomocnicze 2) ciąża 3) karmienie piersią 4) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi 5) przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii

Tabela III. Różnice między kryteriami programu terapeutycznego a charakterystyką produktu leczniczego – omalizumabu

Omalizumab	Program	Charakterystyka leku
wiek	» 12. roku życia	» 6. roku życia
cIgE	30–1500 IU/ml	30–1500 IU/ml
ciężka astma alergiczna z uczuleniem na alergeny całoroczne	tak	tak
astma niekontrolowana na wysokich dawkach GKS _w plus dodatkowy lek kontrolujący	ACQ > 1,5 (1/6)* >1000 µg BDP-CFC/dobę + LABA lub LTRA lub teofilina	objawowa wysokie dawki GKS _w + LABA
sGKS na stałe lub w pulsach	tak	nie
wielokrotne zaostżenia	≥ 3/rok (1/6)*	tak (bez określenia liczby)
hospitalizacje z powodu zaostżeń	tak (1/6)*	niewymagane
atak astmy zagrażający życiu w wywiadzie	tak (1/6)*	niewymagany
z zaburzeniami wentylacji	FEV ₁ < 60% w.n. (1/6)*	FEV ₁ < 80% w.n.
dodatkowe kryteria	AQLQ < 5,0 pkt (1/6)*	brak wzmianki
przeciwwskazania	nadwrażliwość na lek	nadwrażliwość na lek
inne choroby powodujące ciężki przebieg astmy	tak	brak wzmianki
tytoń	niepalący – warunek obligatoryjny	brak wzmianki
ciąża	bezwzględne przeciwwskazanie	dopuszczalne, jeśli korzyść przewyższa ryzyko
przeciwwskazanie – jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi	tak	brak badań
czas trwania terapii	po upływie 24 miesięcy leczenie omalizumabem zostaje zawieszono; w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby można ponownie rozpocząć podawanie leku	bez limitu

ACQ – Kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*); AQLQ – *Mini Asthma Quality of Life Questionnaire*; BDP-CFC – beklometazon z nośnikiem CFC; FEV₁ – natężona objętość wydechu podczas 1. sekundy natężonego wydechu; GKS_w – glikokortykosteroidy wziewne; LABA – długo działający agonista receptora β₂; LTRA – antagonist receptoru leukotrienowego; sGKS – glikokortykosteroidy systemowe

Tabela IV. Różnice między kryteriami programu terapeutycznego a charakterystyką produktu leczniczego – mepolizumabu

Mepolizumab	Program	Charakterystyka leku
wiek	od 18. roku życia	od 6. roku życia
ciężka astma eozynofilowa	tak (350 kom./ μ l)	tak
astma niekontrolowana na wysokich dawkach GKS _w plus dodatkowy lek kontrolujący	ACQ > 1,5 > 1000 μ g BDP-CFC/d LABA lub LTRA, lub teofilina, lub LAMA	objawowa wysokie dawki + LABA lub LTRA, lub teofilina, lub LAMA
konieczność stosowania sGKS na stałe lub w zaostrzeniach	tak m.in. w zaostrzeniach	tak m.in. w zaostrzeniach – badania kliniczne
wielokrotne zaostrzenia	≥ 2 /rok	tak
z zaburzeniami wentylacji	FEV ₁ < 80% w.n.	w 2 badaniach klinicznych
dodatkowe kryteria	AQLQ < 5,0 pkt	brak wzmianki
przeciwwskazania	nadwrażliwość na lek	nadwrażliwość na lek
inne choroby powodujące ciężki przebieg astmy	tak	brak wzmianki
tytoń	niepalący – warunek obligatoryjny	brak wzmianki
ciąża	bezwzględne przeciwwskazanie	dopuszczalne, jeśli korzyść przewyższa ryzyko
przeciwwskazanie – jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi	tak	brak badań, prawdopodobieństwo interakcji małe
czas trwania terapii	po upływie 24 miesięcy leczenie mepolizumabem zostaje zawieszono; w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby można ponownie rozpocząć podawanie leku	bez limitu

ACQ – Kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*); AQLQ – *Mini Asthma Quality of Life Questionnaire*; BDP-CFC – beklometazon z nośnikiem CFC; FEV₁ – natężona objętość wydechu podczas 1. sekundy natężonego wydechu; LABA – długo działający agonista receptora β_2 ; LAMA – długo działający antagonistą muskarynowy; LTRA – antagonistą receptora leukotrienowego

8.6. SKUTECZNOŚĆ LEKÓW BIOLOGICZNYCH

Skuteczność **omalizumabu** oceniano w licznych badaniach klinicznych. W 28-tygodniowym badaniu INNOVATE z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie zaślepionej próby, kontrolowanym placebo badano skuteczność omalizumabu w grupie chorych na astmę ciężką, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby przy zastosowanej terapii wziewnymi glikokortykosteroidami w dawkach dobowych powyżej 1000 µg w skojarzeniu z długodziałającymi β₂-agonistami. Poza tym 60% badanych dodatkowo stosowało trzeci lek kontrolujący, w tym 22% doustne glikokortykosteroidy. Dodanie omalizumabu do zoptymalizowanej terapii zmniejszyło częstość zaostrzeń ciężkich o 50% i o 44% konieczność doraźnej pomocy medycznej, ponadto istotnie poprawiało jakość życia i wartość porannego PEF oraz zmniejszyło nasilenie objawów astmy. Wyliczono, że aby zapobiec wystąpieniu jednego klinicznie istotnego zaostrzenia, należy terapię omalizumabem prowadzić u 2,7 pacjenta, ciężkiego zaostrzenia – u 2,0 (*number needed to treat* – NNT), a aby uniknąć konieczności jednorazowej interwencji medycznej – u 2,8 pacjenta.

Metaanaliza 7 badań przeprowadzona w celu oceny wpływu omalizumabu na występowanie zaostrzeń u chorych na ciężką astmę oskrzelową wykazała, że dodanie tego leku do zoptymalizowanej terapii zmniejsza o 38% częstość wszystkich zaostrzeń, o 43% liczbę nieplanowanych wizyt lekarskich, o 60% interwencji lekarskich w izbie przyjęć, na oddziale ratunkowym i w pogotowiu ratunkowym, i o 51% hospitalizacji z powodu astmy. Podobnie wyniki przyniosła metaanaliza 14 badań opublikowana w Bibliotece Cochrane. Wynika z niej, że omalizumab stosowany przez pacjentów chorujących na astmę lekką do ciężkiej zmniejsza częstość zaostrzeń średnio o 50%.

Po wprowadzeniu omalizumabu na rynek pojawiły się badania typu *real life* oceniające skuteczność tego leku biologicznego w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Już po 6 miesiącach stosowania tego przeciwciała u pacjentów z astmą ciężką liczba chorych z zaostrzeniami spadła prawie 5-krotnie, a sumaryczna liczba zaostrzeń choroby zmalała o 82%. Opublikowano wyniki rejestru eXperience, którego głównym celem była ocena wpływu terapii omalizumabem na zasoby systemu opieki zdrowotnej. W grupie 943 pacjentów z astmą atopową niekontrolowaną po zastosowaniu omalizumabu odsetek pacjentów bez zaostrzeń choroby wzrósł z 6,8% do 54,1% i 67,3% w miesiącach 12. i 24., odpowiednio. Nasilenie objawów i zużycie leków ratunkowych spadło o ponad 50%. Istotnie zmalało też zużycie systemowych glikokortykosteroidów. Liczba hospitalizacji, wizyt na szpitalnych oddziałach ratunkowych i nieplanowanych wizyt lekarskich spadła po 24 miesiącach terapii 7-, 18- i 9,5-krotnie, odpowiednio. Podobnie doświadczenia polskie ośrodka łódzkiego wskazują, że u ponad 80% pacjentów już w 16. tygodniu terapii obserwuje się dobrą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Liczba zaostrzeń zauważalnie spada u praktycznie wszystkich pacjentów, poprawia

się stopień kontroli choroby (w kwestionariuszu ACQ spadek z 3,23 do 2,23 punktu) i jakość życia pacjentów (w kwestionariuszu AQLQ wzrost z 3,43 do 4,24 punktu).

Badania rejestracyjne **mepolizumabu**, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-IL-5, znane są pod akronimami DREAM, SIRIUS i MENSA. Pavord i wsp. opisali wyniki obserwacji grupy 621 pacjentów z astmą ciężką niekontrolowaną w wieku 12–74 lat, częstymi zaostrzeniami, eozynofilią w płwocinie > 3% lub we krwi obwodowej > 300 komórek/ μ l lub poziomem tlenu azotu w powietrzu wydechowym (FeNO > 50 ppb). Liczba zaostrzeń spadła o 39–48% w zależności od dawki leku mepolizumabu (75, 250 i 750 mg podawane i.v. przez 1 rok) w grupie otrzymującej terapię aktywną w porównaniu z placebo. Bel i wsp. ocenili możliwość redukcji dawki steroidów systemowych po zastosowaniu mepolizumabu w dawce 100 mg s.c. u pacjentów z astmą ciężką i poziomem eozynofilii we krwi 150 kom./ μ l przy kwalifikacji lub 300 kom./ μ l w ostatnich 12 miesiącach. W grupie otrzymującej preparat aktywny udało się zredukować dawkę steroidów doustnych o 50%, przy jednoczesnym spadku liczby zaostrzeń o 32% i istotnej poprawie stopnia kontroli choroby w porównaniu z placebo. W badaniu MENSA Ortega i wsp. obserwowali kohortę 576 pacjentów z astmą ciężką w wieku 12–82 lata, z częstymi zaostrzeniami i kryteriami dotyczącymi eozynofilii jak w badaniu powyżej. Zastosowano mepolizumab w dawce 100 mg s.c. lub 75 mg i.v. Stwierdzono istotny spadek liczby zaostrzeń (53% przy podaniu s.c. i 47% przy podaniu i.v.), poprawę parametrów wentylacyjnych, stopnia kontroli choroby i jakości życia pacjentów.

Dwa kluczowe badania kliniczne **benralizumabu** w astmie ciężkiej znane są pod akronimami CALIMA i SIROCCO. Do projektu CALIMA zrekrutowano 2505 pacjentów w wieku 12–75 lat z ciężką astmą, niekontrolowaną pomimo stosowania średniej lub wysokiej dawki wziewnych glikokortykosteroidów w połączeniu z długo działającym agonistą receptora β_2 (LABA), oraz z co najmniej dwoma zaostrzeniami w poprzednim roku. Chorych przydzielono w sposób losowy (1:1:1) do grup otrzymujących leczenie benralizumabem w dawce 30 mg s.c. co 4 tygodnie (Q4W), benralizumabem 30 mg s.c. co 8 tygodni (Q8W, pierwsze trzy dawki w odstępie 4 tygodni) lub placebo przez 56 tygodni. Benralizumab znacząco zmniejszyła częstość występowania zaostrzeń astmy (o ok. 36% w schemacie dawkowania Q4W oraz o 28% w schemacie Q8W) w porównaniu z placebo. W projekcie CALIMA benralizumab w porównaniu z placebo znacząco zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy (o 45% w schemacie dawkowania Q4W oraz o 51% w schemacie Q8W). Poprawie uległy również parametry wentylacyjne, a nasilenie objawów choroby zmalało w grupie otrzymującej schemat leczenia Q8W. Nair i wsp. (badanie ZONDA) ocenili potencjalny wpływ benralizumabu na zmniejszenie dawki kortykosteroidu doustnego u pacjentów z ciężką astmą. Dwieście dwadzieścia osób randomizowano do leczenia aktywnego [benralizumab 30 mg s.c. co 4 lub co 8 tygodni (pierwsze 3 dawki podawane co

4 tygodnie]) lub placebo. W 28. tygodniu u pacjentów leczonych benralizumabem obserwowano istotną redukcję średniej dawki doustnego kortykosteroidu (75% w porównaniu z wartością wyjściową w leczeniu aktywnym, w porównaniu z 25% w grupie otrzymującej placebo, $p < 0,001$). Częstość zaostrzeń astmy była o 55% mniejsza (w porównaniu z placebo) w schemacie Q4W i 70% mniejsza (w porównaniu z placebo) w schemacie Q8W.

8.7. PRZECIWSKAZANIA, OGRANICZENIA

Przeciwwskazaniem do podawania **omalizumabu** jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sacharozę, histydynę, jednowodny chlorowodorek histydyny, polisorbat 20).

Ograniczeniem stosowania leku są przedziały stężenia całkowitego IgE (30–1500 IU/ml) i masy ciała (20–150 kg), dla których wyznaczono dawkę leku. Trzeba pamiętać o istnieniu szarej strefy, czyli chorych z wysokim mianem IgE i jednocześnie dużą masą ciała, którzy spełniają kryteria kliniczne leczenia omalizumabem, a którym nie można ustalić dawki. Takie ryzyko istnieje już w przypadku osób z cIgE > 500 IU/ml i/lub masą ciała > 50 kg.

Lek nie jest zarejestrowany do stosowania u małych dzieci < 6. roku życia.

Podobnie dla **mepolizumabu** przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, m. in. sacharozę, wodorofosforan siedmiowodny sodu lub polisorbat 80. Dotychczasowe obserwacje nie sugerują potrzeby dostosowania dawki leku u osób w wieku podeszłym z umiarkowanymi zaburzeniami funkcji nerek czy wątroby.

Przeciwwskazaniem do podania **benralizumabu** jest nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze (histydynę, chlorowodorek histydyny, trehalozę lub Polisorbat 20). Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne obecne w całym organizmie, a dotychczasowe dane nie sugerują potrzeby dostosowania dawki leku u osób w wieku podeszłym, z umiarkowanymi zaburzeniami funkcji nerek czy wątroby.

8.8. BEZPIECZEŃSTWO TERAPII BIOLOGICZNYCH

W większości badań klinicznych i obserwacji typu *real-life* liczba i charakter objawów ubocznych stosowanej terapii biologicznej nie różnią się istotnie od występujących w grupach otrzymujących placebo. Omalizumab, podobnie jak inne przeciwciała klasy G przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Obserwacja przebiegu ciąży i zdrowia dzieci ze 169 ciąż, podczas których kobiety otrzymywały omalizumab (mediana ekspozycji 8,8 miesiąca), nie wykazały ryzyka wzrostu wystąpienia wad płodu, powikłań w przebiegu ciąży i porodu. Według klasyfikacji *Food and Drug Administration* (FDA) omalizumab ma kategorię B. Nie

zaleca się jednak stosowania tego leku u kobiet ciężarnych, chyba że korzyści z jego stosowania przeważają nad ryzykiem. W badaniach na zwierzętach u naczelných wykazano obecność omalizumabu w mleku. Nie wiadomo, czy omalizumab jest wydzielany z mlekiem kobiecym, choć wiadomo, że przenikają do niego immunoglobuliny klasy G. Nie zaleca się, aby kobieta leczona omalizumabem karmiła dziecko naturalnie.

W badaniach u zwierząt **mepolizumab** nie miał wpływu na ciążę, embrionalny, płodowy lub postnatalny rozwój (w tym na funkcję układu immunologicznego) potomstwa.

W badaniu nad rozwojem prenatalnym i po urodzeniu prowadzonym na małpach nie obserwowano wpływu **benralizumabu** na matkę, zarodek i płód oraz rozwój po urodzeniu.

Otwarte pozostaje pytanie na wpływ zastosowanych terapii na ryzyko infekcji pasożytniczych. Brak jest doniesień sugerujących klinicznie istotny wzrost ryzyka tego rodzaju zakażeń w naszej strefie klimatycznej.

8.9. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PO PODANIU LEKÓW BIOLOGICZNYCH

Profil najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych terapii biologicznych jest zbliżony dla wszystkich zarejestrowanych produktów i obejmuje: odczyn w miejscu podania leku, w tym ból w miejscu podania, obrzęk, rumień i świąd oraz bóle głowy (często; $\geq 1/100$ do $< 1/10$). W badaniach klinicznych częstość zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem omalizumabu raportowana jest na poziomie 16%. Inne objawy, takie jak: omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy, objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd, zapalenie gardła, niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy, objawy grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia, alergiczny skurcz oskrzeli czy kaszel, pojawiają się niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), a obrzęk naczynioruchowy, obrzęk krtani, zakażenia pasożytnicze, reakcje anafilaktyczne i inne ciężkie alergię – rzadko ($< 1/1\ 000$). Dla łysienia, bólu stawów, bólu mięśni, obrzęku stawów, eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA, zespół Churga-Strauss), samoistnej ciężkiej trombocytopenii oraz choroby posurowiczej, gorączki i uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych częstość jest nieznaną.

8.10. WARUNKI PROWADZENIA TERAPII (GDZIE I KTO WYKONUJE, JAKIE MUSI MIEĆ KOMPETENCJE)

Leczenie preparatami biologicznymi powinno być prowadzone wyłącznie przez specjalistów alergologów lub pulmonologów doświadczonych w rozpoznawaniu i terapii ciężkiej, przewlekłej astmy oskrzelowej, przeszkolonych w rozpoznawaniu i leczeniu anafilaksji, w warunkach umożliwiających nadzór nad chorym.

8.11. SYTUACJE SZCZEGÓLNE

8.11.1. Anafilaksja

W badaniach klinicznych u ludzi po podaniu omalizumabu rzadko (0,09%) obserwowano uogólnione reakcje anafilaktyczne. Wszyscy pacjenci odpowiedzieli na stosowane leczenie, nie było przypadków śmiertelnych ani niewydolności oddechowej wymagającej intubacji. Reakcje anafilaktyczne odnotowywano zarówno po pierwszej, jak i kolejnych dawkach omalizumabu, nawet po roku leczenia. Zwykle pojawiały się w ciągu pierwszych 2 godzin od podania leku i narastały gwałtownie, ale obserwowano również przypadki o późnym początku (po 2, a nawet po 24 godzinach od podania leku) i powolnej (wielogodzinnej) progresji. Ryzyko reakcji uogólnionych po innych lekach stosowanych w terapii biologicznej astmy wymaga dalszych obserwacji.

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji systemowych nadwrażliwości u pacjentów chorujących na astmę i otrzymujących terapię biologiczną program lekowy zaleca aby pacjent po podaniu leku pozostawał pod opieką personelu przeszkolonego w rozpoznawaniu i leczeniu anafilaksji przez 2 godziny po podaniu pierwszej dawki leku i przez 30 minut po podaniu kolejnych dawek. W tym czasie wystąpiło 75% wszystkich odnotowanych przypadków reakcji anafilaktycznych po podaniu omalizumabu (61% przypadków anafilaksji zarejestrowano w ciągu pierwszych 2 godzin od podania leku po pierwszych 3 dawkach leku, kolejne 14% w ciągu 30 minut od podania kolejnej dawki).

8.11.2. Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi obserwowane są przypadki choroby posurowicznej i objawy przypominające chorobę posurowiczną, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Opisano do tej pory 4 przypadki zespołów przypominających chorobę posurowiczną u pacjentów leczonych omalizumabem. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Obserwowanymi u pacjentów objawami były: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Trzy z czterech przypadków przebiegały łagodnie i nie wymagały odstawienia omalizumabu, jeden ciężko i zakończył się zgonem z powodu prawdopodobnie zawału mięśnia sercowego. W 2 przypadkach wystąpienia zespołu objawów przypominających chorobę posurowiczną nie wiązano z leczeniem omalizumabem, w 2 pozostałych badacze uznali, że objawy mają związek z terapią anty-IgE. Kompleksy omalizumab - IgE są małe do 1000 kD, nie wiążą dopełniacza i nie osadzają się w naczyniach. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się kompleksu immunologicznego w wyniku reakcji przeciwciała przeciwko omalizumabowi. Rzeczywista częstość występowania choroby posurowicznej u osób stosujących omalizumab jest nieznana.

8.11.3. Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zwana uprzednio zespołem Churga-Strauss) jest układowym zapaleniem naczyń o nieznanej etiologii. W badaniu histopatologicznym charakterystycznymi cechami są:

- » martwicze zapalenie naczyń,
- » nacieki eozynofilowe w tkankach,
- » ziarniniaki zewnątrznaczyniowe.

W obrazie klinicznym tego zespołu często dominują objawy astmatyczne, dlatego przez wiele lat chorzy ci są leczeni na astmę oskrzelową, często steroidozależną. Do pełnoobjawowego rozwoju choroby zwykle dochodzi po redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów, które są leczeniem wyboru w tym zespole.

W literaturze są 3 doniesienia o rozpoznaniu tego zespołu w trakcie terapii omalizumabem. We wszystkich przypadkach wskazaniem do zastosowania leku była ciężka, niekontrolowana, steroidozależna astma oskrzelowa. Pojawienie się objawów klinicznych należy raczej wiązać z redukcją dawki glikokortykosteroidów systemowych w wyniku poprawy kontroli astmy po leczeniu omalizumabem u osób z nierozpoznanym wcześniej zespołem niż z działaniem samego leku.

Opublikowano także jeden opis przypadku pacjenta z rozpoznanym zespołem Churga-Strauss, u którego z powodu utrzymujących się objawów astmy, mimo remisji pozostałych symptomów choroby po glikokortykosteroidach systemowych, zastosowano omalizumab. Włączenie do leczenia omalizumabu zmniejszyło u tego chorego objawy astmatyczne oraz eozynofilię.

8.11.4. Nowotwory

Podczas badań klinicznych u dorosłych i młodzieży leczonych omalizumabem zarejestrowano większą liczbę zgłoszeń nowotworów złośliwych (0,5%; 25 przypadków na 5015 pacjentów) w porównaniu z grupą kontrolną (0,18%; 5 przypadków na 2854 pacjentów). Jednak przypadki nowotworów złośliwych w obu grupach występowały niezbyt często (< 1/100), a całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych u osób otrzymujących omalizumab była porównywalna z częstością występowania tych chorób w populacji ogólnej. Dokładana analiza przypadków wykazała również, że większość nowotworów u osób eksponowanych na omalizumab dotyczyła osób starszych, a u kilku chorych nowotwór musiał być obecny w chwili kwalifikacji do leczenia ze względu na zbyt krótki czas ekspozycji na lek przed ustaleniem rozpoznania. Dodatkowo różnorodność typów obserwowanych nowotworów złośliwych (pochodzenie ekto-, endo- i mezodermalne) podaje w wątpliwość związek przyczynowy między stosowaniem omalizumabu a występowaniem nowotworów.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci (od 6 do < 12 lat) nie odnotowano żadnego przypadku nowotworu złośliwego związanego z leczeniem omalizumabem.

8.11.5. Zakażenia pasożytnicze

Immunoglobulina E oraz eozynofile odgrywają kluczową rolę w obronie przeciw pasożytniczej, stąd pojawiła się obawa, że terapia anty-IgE lub anty-IL-5 może prowadzić do zwiększenia ryzyka zakażeń pasożytniczych. W badaniach klinicznych w grupie chorych otrzymujących omalizumab obserwowano niewielki wzrost zakażeń w porównaniu z grupą placebo, ale ich częstość była poniżej 1 zdarzenia na 1000 osób leczonych omalizumabem. Ich przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie zmieniały się w związku z prowadzoną terapią anty-IgE. W przypadku osób z grupy ryzyka (w tym podróżujących w rejony, gdzie zakażenia pasożytnicze są endemiczne) zaleca się zachowanie ostrożności. U pacjentów z zakażeniami pasożytami obecnymi przed rozpoczęciem terapii biologicznej należy zastosować leczenie przeciw pasożytnicze. Jeżeli do zarażenia pasożytniczego dojdzie w trakcie terapii biologicznej i pacjent nie odpowiada na leczenie przeciw pasożytnicze, rozsądne wydaje się przerwanie terapii biologicznej do czasu ustąpienia zakażenia.

8.12. SPOSÓB PODANIA LEKU

8.12.1. Droga podania leku

Omalizumab, mepolizumab i benralizumab zostały przygotowane i zarejestrowane do podawania podskórnego. Zaleca się wstrzykiwanie leku głęboko podskórnym. Nie należy podawać tych leków dożylnie ani domięśniowo. Reslizumab podawany jest dożylnie.

8.12.2. Dawka leku

Dawkę **omalizumabu** wyznacza się na podstawie aktualnego stężenia całkowitego IgE (sugeruje się opieranie się na wyniku z ostatnich 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku) oraz na aktualnej masie ciała pacjenta. Zaleca się korzystanie z aktualnej tabeli dawkowania przygotowanej przez producenta. Takie dawkowanie zapewnia uzyskanie i utrzymanie optymalnego stężenia leku w surowicy. Optymalny efekt kliniczny osiąga się, gdy stężenie wolnych IgE w surowicy obniża się poniżej 50 ng/ml (1 IU/ml = 2,42 ng/ml). Stosując dawkowanie zgodne z zaleceniami producenta, taki poziom uzyskuje się u 95% chorych. Stosowanie niższych dawek leku niż zalecane wiąże się z większym stężeniem wolnych IgE, a tym samym brakiem hamowania reakcji alergicznej po ekspozycji na uczulający alergen i nasileniem zapalenia alergicznego w drogach oddechowych. Nie ma konieczności dostosowywania dawki leku ze względu na wiek, rasę lub grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała. Nie zmienia się też dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, należy jednak u tych osób zachować ostrożność.

W trakcie leczenia dawkę leku modyfikuje się wyłącznie w przypadkach istotnych zmian masy ciała chorego, które zgodnie z tabelą dawkowania wymagają podawania choremu innej dawki leku.

Dawka **mepolizumabu** wynosi 100 mg podskórnie podawanych co 4 tygodnie.

Benralizumab podawany jest w dawce 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni.

8.12.3. Przygotowanie leku do podania

Preparat **omalizumabu** w ampułkostrzykawce jest od razu gotowy do użycia. W przypadku preparatu w formie liofilizatu roztwór przygotowuje się na bieżąco przez wstrzyknięcie do fiolki zawierającej liofilizat 1,4 ml rozpuszczalnika (przypadku fiolek zawierających 75 mg liofilizatu wstrzykuje się 0,9 ml rozcieńczonego rozpuszczalnika). By rozpuścić całkowicie lek, fiolkę obraca się w pozycji pionowej – nie należy nią wstrząsać. Rozpuszczenie produktu zwykle trwa 15–20 minut. Do mieszania można użyć wytrząsarki, wówczas czas przygotowania roztworu skraca się do 5–10 minut. Całkowicie odtworzony produkt jest klarowny lub lekko opalizujący, na brzegu roztworu mogą znajdować się pęcherzyki. Jeśli wytworzyło się dużo piany (roztwór białka), lek należy odstawić i poczekać, aż opadnie.

Mepolizumab w postaci liofilizatu należy rozpuścić w 1,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, najlepiej używając strzykawki o objętości 2–3 ml i igły w rozmiarze 21G. Strumień jałowej wody należy skierować pionowo na środek krążka liofilizatu. Podczas rozpuszczania, które powinno być przeprowadzane w temperaturze pokojowej, należy kolistymi ruchami, delikatnie obracać fiolkę przez 10 sekund, co 15 sekund aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Trwają prace nad udostępnieniem mepolizumabu w ampułkostrzykawce gotowej od użycia.

Benralizumab dostępny jest w postaci roztworu gotowego do podania o objętości 1 ml w ampułkostrzykawce przeznaczonej do jednorazowego użytku, wykonanej ze szkła z zamontowaną igłą w rozmiarze 29G.

8.12.4. Podanie leku

Omalizumab, mepolizumab i benralizumab podaje się głęboko podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego (alternatywnie – podskórnie w udo), pamiętając o wcześniejszej aspiracji. W przypadku omalizumabu jednorazowo podaje się 75–600 mg w 1–4 wstrzyknięciach – maksymalnie w jednej iniekcji 1,2 ml roztworu (cała zawartość fiolki po 150 mg po odtworzeniu roztworu wynosi ok. 1,2 ml, a po 75 mg – 0,6 ml). Ze względu na dużą lepkość roztworu należy używać igieł zalecanych przez producenta.

8.13. OCENA SKUTECZNOŚCI TERAPII

Oceny efektywności terapii biologicznej dokonuje lekarz prowadzący chorego na podstawie obrazu klinicznego – nasilenia objawów astmy, zużycia leków ratunkowych, zapotrzebowania na doustne i wziewne glikokortykosteroidy, częstości zaostrzeń, konieczności doraźnej pomocy i jakości życia chorego.

Jak wykazano, ocena kliniczna stanu pacjenta przez lekarza prowadzącego jest najbardziej czułym parametrem oceny skuteczności leczenia. Do oceny skuteczności terapii poleca się skalę GETE (*Global Effectiveness Treatment Evaluation*): bardzo dobra odpowiedź na leczenie (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy), umiarkowana (zauważalna, ale ograniczona poprawa), słaba (brak znaczącej zmiany), pogorszenie (przebiegu choroby). Do grupy odpowiadającej na leczenie (*responders*) zalicza się osoby z bardzo dobrą i dobrą reakcją na lek. W celu obiektywizacji oceny klinicznej, szczególnie w badaniach klinicznych i programach terapeutycznych, zaleca się stosowanie walidowanych kwestionariuszy oceny kontroli astmy (ACQ lub ACT) i jakości życia (AQLQ lub mini-AQLQ).

Zgodnie z założeniami programu lekowego pierwszą ocenę skuteczności leczenia zaleca się dokonać w 24. tygodniu terapii. Na jej podstawie podejmuje się decyzję o kontynuacji leczenia u *responders* (bardzo dobra i dobra odpowiedź na leczenie) lub o zaprzestaniu leczenia u *non-responders* (umiarkowana i słaba poprawa, pogorszenie). Tak długi czas do osiągnięcia klinicznej poprawy astmy w wyniku leczenia omalizumabem związany jest z kinetyką i dystrybucją tego leku oraz jego mechanizmem działania. Omalizumab wiąże tylko wolne IgE w surowicy, nie wypiera natomiast ich z połączenia ze swoistymi receptorami na komórkach docelowych. To właśnie IgE związane z receptorami na komórkach tucznych i bazofilach są aktywne biologicznie. Dlatego aby pojawił się efekt kliniczny, nie wystarczy zablokować przeciwciał obecnych w surowicy, ale muszą zostać one usunięte powierzchni komórek docelowych. W przeciwieństwie do przeciwciał krążących we krwi ich naturalna eliminacja z organizmu jest długa ($T_{1/2}$ IgE w surowicy wynosi 2–3 dni, a dla związanych z FcεRI – 30 dni). Kolejne wizyty monitorujące planowane są w 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu prowadzenia terapii biologicznej.

8.14. CZAS TRWANIA LECZENIA

Czas trwania leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Obecne zapisy programu zalecają zawieszenie terapii biologicznej po upływie 24 miesięcy od pierwszego podania leku, obserwację pacjenta (wizyty co 4–6 tygodni) przez minimum 6, a maksimum 12 miesięcy, ocenę stopnia kontroli astmy, a w przypadku pogorszenia kontroli – ponowne rozpoczęcie podawania leku. Kryteria „odwieszenia” podawania leku w programie to utrata kontroli choroby definiowana poprzez kwestionariusze ACQ, AQLQ, wzrost liczby zaostrzeń, potrzebę stosowania glikokortykosteroidów systemowych lub hospitalizacje z powodu zaostrzenia astmy. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii biologicznej, o ile spełnia kryteria włączenia i nie spełnia żadnego z kryterium wyłączenia w programie. Kupryś i wsp. opisali grupę 11 pacjentów, u których po włączeniu terapii omalizumabem obserwowano dobrą odpowiedź na leczenie,

ze spadkiem średniej dawki glikokortykosteroidów systemowych z 22,7 mg do 3,9 mg prednizolonu. Po odstawieniu terapii omalizumabem obserwowano stopniowe pogorszenie kontroli choroby, wzrost zużycia glikokortykosteroidów systemowych do 33,3 mg/dobę oraz wzrost liczby zaostrzeń ze średnio 1,6 rocznie w trakcie terapii do 5,2 rocznie. Dziewięciu z 11 pacjentów miało ciężkie zaostrzenia astmy w ciągu pierwszych 5 miesięcy po zakończeniu leczenia omalizumabem. Biorąc pod uwagę wyniki obserwacji klinicznych, można wnioskować, że czas trwania terapii biologicznej zależy od stopnia ciężkości i czasu trwania astmy.

Z teoretycznego modelu działania omalizumabu wynika również, że przy długoczasowej terapii tym lekiem dochodzi do zmniejszenia produkcji dobowej IgE poniżej poziomu występującego u osób nieatopowych. $T_{1/2}$ dla tego zjawiska wyliczono na 1,6 roku. Szacuje się, że 3–4 okresy półtrwania prowadzą do klinicznej normalizacji produkcji IgE. Na razie nie wiadomo, jakie ma to przełożenie na klinikę i czy w związku z tym oraz w jakim czasie i w jakim stopniu można będzie zmienić dawkowania omalizumabu.

Zgodnie z zapisami programu lekowego przeciwwskazaniem do stosowania mepolizumabu jest przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu) do 6 miesięcy od zakończenia terapii. Dlatego też przy wskazaniach medycznych do zmiany stosowanego leku biologicznego zalecany odstęp czasu pomiędzy terapiami to 6 miesięcy.

8.15. UWAGI PRAKTYCZNE

W przypadku ampułkostrzykawek lek jest przygotowany do jednorazowego użycia. Przed podaniem należy obejrzeć strzykawkę i jeśli płyn jest mętny lub widoczny jest osad albo objętość roztworu w okienku kontrolnym jest mniejsza niż zakładana – odstąpić od podania. Produkt należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2–8°C), nie wolno go zamrażać. Okres trwałości liofilizatu 4 lata, a roztworu w ampułkostrzykawkach 1 rok. Po rozpuszczeniu liofilizatu lek można podać w ciągu 8 godzin, gdy jest przechowywany w temperaturze 2–8°C oraz należy podać w ciągu 4 godziny, jeśli trzymany jest w temperaturze do 30°C.

W trakcie leczenia omalizumabem nie monitoruje się stężenia cIgE, bo nie jest to wykładnikiem skuteczności leczenia. Ponadto komercyjne testy ELISA do oznaczania stężenia IgE mierzą zarówno wolne IgE, jak i związane w kompleksy z omalizumabem. Zważywszy na fakt, że kompleksy IgE – anty-IgE mają istotnie dłuższy okres półtrwania niż surowicze IgE (10–14 dni vs 2–3 dni), stężenie IgE mierzone testami komercyjnymi rośnie, ale ok. 99% tej puli stanowią nieaktywne biologicznie kompleksy przeciwciał. Zwiększone stężenie IgE utrzymuje się do roku po przerwaniu leczenia. Dlatego po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych przed określaniem dawki

początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie preparatem omalizumabu zostało przerwane na co najmniej rok wcześniej. Dawkę leku w trakcie terapii modyfikuje się wyłącznie w związku z istotną zmianą masy ciała chorego. Nie redukuje się dawki leku nawet w przypadku bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie, bo tak jak w przypadku przerwania leczenia może dojść do pogorszenia lub utraty kontroli astmy.

8.16. PODSUMOWANIE

Metody terapii biologicznej w przypadku astmy ciężkiej obejmują: włączenie terapii anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce α receptora dla IL-5 (benralizumab) lub anti-IL-4 (dupilumab). Wyniki badań z randomizacją, kontrolowanych placebo wykazały skuteczność leków biologicznych w poprawie kontroli choroby i jakości życia pacjentów. Obserwowano spadek zużycia leków ratunkowych, glikokortykosteroidów systemowych i wziewnych oraz istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby w grupie pacjentów z ciężką astmą. Badania typu *real-life* potwierdziły skuteczność terapii biologicznej w astmie ciężkiej w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Leki biologiczne są dostępne dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej. W praktyce założenia programu terapeutycznego mogą ulegać zmianom w kolejnych obwieszczeniach Ministra Zdrowia i nie muszą być zgodne z założeniami charakterystyk produktu leczniczego dla poszczególnych preparatów. Do programu chorego kwalifikuje specjalista alergolog lub pulmonolog pracujący w ośrodku, który ma podpisany kontrakt na prowadzenie tego świadczenia, zgodnie z kryteriami zawartymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Brakuje biomarkerów lub badań definiujących jednoznacznie fenotyp pacjentów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej.

Ważne piśmiennictwo

1. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. i wsp. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-1197.
2. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. i wsp. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-2127.
3. Bodzenta-Lukaszyk A., Fal A.M., Jassem E. i wsp. The statement of the Polish Society of Allergy experts on the treatment of difficult-to-treat asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 324-334.

4. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. i wsp. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-308.
5. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. i wsp. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926-938.
6. Braustahl G.J., Chen C.W., Maykut R i wsp. The eXpERience registry: the “real-world” effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med* 2013; 107: 1141-1151.
7. Chang T.W., Wu P.C., Hsu C.L., Hung A.F. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol* 2007; 93: 63-119.
8. Cox L., Platts-Mills T.A., Finegold I. i wsp.; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1373-1377.
9. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. i wsp. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-2141.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA – Revised 2018. Dostępne na: www.ginasthma.org.
11. Humbert M., Beasley R., Ayres J. i wsp. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-316.
12. Kopp M.V., Mayatepek E., Engels E. i wsp. Urinary leukotriene E4 levels in children with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy and anti-IgE (Omalizumab). *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 401-404.
13. Korn S., Thielens A., Seyfied S. i wsp. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med* 2009; 103: 1725-1731.
14. Kupczyk M., Bartuzi Z., Bodzenta-Łukaszyk A. i wsp. Polish Society of Allergy statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Polish Journal of Allergy* 2018; 5: 207-219.
15. Kuprys-Lipińska I., Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31: 1-5.
16. Kupryś-Lipińska I., Kupczyk M., Łacwik P. i wsp. Algorytm opieki lekarskiej nad chorym na ciężką niekontrolowaną astmę oskrzelową w kontekście funkcjonowania w Polsce programów lekowych z terapią biologiczną. *Terapia* 2018; 9: 1-9.
17. Limb S.L., Starke P.R., Lee C.E., Chowdhury B.A. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1378-1381.

18. Lowe P.J., Tannenbaum S., Gautier A. i wsp. Omalizumab may normalize IgE production rate in patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 Suppl: Abstract 587 AAAAI 2009, S152.
19. Lowe P.J., Tannenbaum S., Gautier A., Jimenez P. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 61-76.
20. Molimard M., de Blay F., Didier A., Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med* 2008; 102: 71-76.
21. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. i wsp. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-2458.
22. Namazy J., Cabana M.D., Scheuerle A.E. i wp. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-412.
23. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. i wsp. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 37: 1198-1207.
24. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. i wsp. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-659.
25. Walker S., Monteil M., Phelan K. i wsp. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003559.

IX

Zasady prowadzenia edukacji w chorobach alergicznych

Piotr Dąbrowiecki, Marek L. Kowalski, Łukasz Błażowski,
Ryszard Kurzawa, Jerzy Kruszewski, Krzysztof Sładek

9.1. ROLA EDUKACJI W POSTĘPOWANIU ALERGOLOGA

Choroby alergiczne mają przewlekły charakter, towarzysząc choremu od momentu rozpoznania do końca życia. Postępowanie zmierzające do eliminowania objawów choroby i poprawy jakości życia pacjentów powinno obejmować edukację polegającą na dostarczaniu chorym wiedzy potrzebnej do radzenia sobie z chorobą. Według obowiązujących standardów edukacja powinna być integralną składową każdej interakcji pomiędzy personelem medycznym (lekarz, pielęgniarka) a chorym. Objawy choroby alergicznej najczęściej występują w domu, ale również w szkole, przedszkolach, miejscach publicznych oraz w placówkach służby zdrowia, dlatego szeroko rozumiana edukacja powinna obejmować nie tylko chorego, lecz także jego rodzinę i wszystkich opiekujących się pacjentem. Główna odpowiedzialność za edukację spoczywa na lekarzu prowadzącym.

W przypadku chorób alergicznych unikanie alergenu jest ważnym elementem strategii postępowania terapeutycznego. Ma to szczególne znaczenie w przypadku alergii pokarmowej, kiedy to lekarz powinien omówić z pacjentem wyniki testów skórnych, stężenia swoistych IgE lub diagnostyki opartej na innych badaniach. Wyjaśnienie pacjentowi różnicy między nadwrażliwością, alergią i atopią ma duże znaczenie dla dalszego postępowania pacjenta. W przypadku sezonowej alergii wziewnej chory dobrze lokalizuje potencjalnie szkodliwe czynniki (np. pyłki), ale w całorocznych objawach wywołanych uczuleniem

na roztocza, alergeny zwierząt domowych lub zarodniki grzybów pleśniowych uzmysłowienie choremu, gdzie znajdują się alergeny i jak zaplanować dalsze życie w obecności czynnika wywołującego chorobę, może pomóc w terapii.

Szkolenie pacjentów odgrywa szczególną rolę w przypadku osób chorych na astmę. Ostatnie badania wskazują, że szkolenie chorych może zmniejszyć liczbę hospitalizacji, wizyt w nagłych zaostrzeniach oraz nieplanowanych konsultacji. Wspomagana przez lekarza samokontrola chorego poprawia wskaźniki kontroli astmy i jakości życia. Podstawowe elementy to edukacja pacjenta (w tym zapewnienie planu leczenia przewlekłego i terapii zaostrzeń) oraz regularna profesjonalna ocena. Edukacja chorych pozwalająca na samodzielne zarządzanie astmą jest najskuteczniejsza, gdy jest częścią planu leczenia przewlekłego prowadzonego przez specjalistę.

9.2. OSOBY SZKOLĄCE CHORYCH

Najlepszą metodą szkolenia jest przekazywanie wiedzy bezpośrednio przez lekarza prowadzącego, równie uzasadnione jest prowadzenie edukacji przez przygotowany i wyszkolony personel medyczny, tzw. edukatorów. Pielęgniarki i farmaceuci posiadający odpowiednią wiedzę powinni również włączyć się w proces szkolenia chorych.

9.3. METODY EDUKACJI

Istnieją różne metody edukacji terapeutycznej o różnej skuteczności i sile oddziaływania na chorego.

Metoda ograniczona – przekazywanie choremu wiedzy o chorobie w formie broszury, filmu, zaproszenie do wysłuchania wykładu lub skorzystania z wiedzy zawartej w Internecie, bez późniejszej weryfikacji poziomu osiągniętej wiedzy. Jest to metoda poszerzająca wiedzę na temat choroby, ale bez większego wpływu na nawyki chorego dotyczące schorzenia.

Metoda optymalna (przekazuję, uczę, sprawdzam) – zaplanowana w ten sposób, aby:

- » przekazać choremu niezbędną wiedzę o chorobie,
- » nauczyć chorego, jak prawidłowo stosować leki (np. aerzoloterapia),
- » nauczyć chorego samooceny w zakresie stopnia natężenia choroby i sposobów rozpoznawania zbliżającego się zaostrzenia,
- » omówić z chorym plan terapii przewlekłej i leczenia zaostrzeń (plan powinien być przygotowany w formie pisemnej),
- » określić, jaką część wiedzy i umiejętności chory przyswoił.

Ten sposób szkolenia umożliwi chorym zastosowanie tzw. samoleczenia nadzorowanego przez lekarza i pozwala na samodzielne, świadome, prawidłowe działanie w przypadku utraty kontroli lub zaostrzenia choroby. Jest to metoda

najefektywniejsza prowadząca do wydłużenia czasu trwania stabilnej postaci choroby, zmniejszenia liczby zaostrzeń i poprawy jakości życia pacjenta.

Ważną rolę mogą odegrać lekarze specjaliści poprzez zaangażowanie w programy edukacyjne lub kampanie społeczne zwiększające świadomość zagrożeń dotyczących nierozpoznawania lub złego leczenia chorób przewlekłych (alergii, astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc). Aktywny udział alergologów w obchodach tygodnia alergii, Dniu Astmy, dniach spirometrii wpływa na poprawę świadomości społecznej i jest merytorycznym wsparciem dla mediów poszukujących prawdziwych (opartych na faktach) informacji na temat rozpoznawania i leczenia chorób alergicznych.

9.4. SCHEMAT EDUKACJI TERAPEUTYCZNEJ

Edukacja powinna być aktywna i należy rozpoczynać ją w momencie rozpoznania choroby, po czym kontynuować ją przez cały okres leczenia. Kluczowe informacje należy przekazać już na pierwszej wizycie.

Co lekarz powinien zrealizować na pierwszej wizycie?

- » podać pacjentowi podstawowe dane o chorobie,
- » wyjaśnić działanie poszczególnych leków w taki sposób, aby pacjent zrozumiał, dlaczego leczenia nie można przerywać oraz jakimi lekami można kontrolować poszczególne objawy,
- » wyjaśnić, w jaki sposób stosować leki wziewne (najlepiej demonstrując choremu),
- » nauczyć pacjenta, jak monitorować objawy choroby (hierarchia ważności objawów, test kontroli astmy, ocena PEF),
- » wyjaśnić, jak rozpoznać pierwsze objawy zaostrzenia,
- » przedstawić pisemny plan leczenia przewlekłego,
- » przedstawić pisemny plan leczenia i postępowania w przypadku zaostrzenia objawów,
- » opisać, jakie czynniki mogą zaostrzać objawy choroby i jak ich unikać,
- » przedstawić zasady leczenia choroby także rodzinie pacjenta.

Co lekarz powinien zrealizować w trakcie kolejnych wizyt?

- » sprawdzić wypełnienie zadań zaplanowanych na ostatniej wizycie (najważniejsze jest, czy i jak pacjent stosuje leki wziewne),
- » powtórzyć podstawowe wiadomości o chorobie i leczeniu,
- » sprawdzić prawidłowość stosowania leków oraz znajomość postępowania w przypadkach nagłych,
- » skorygować plan postępowania przewlekłego,

- » sprawdzić realizację kontroli środowiskowej czynników zaostrzających,
- » rozwijać zaangażowanie rodziny, opiekunów czy szkoły w leczenie,
- » nagradzać pacjenta i rodzinę za ich wysiłki i sukcesy w leczeniu.

Ustne informacje powinny być uzupełnione materiałami drukowanymi lub multimedialnymi, niektóre informacje przydatne w edukacji można znaleźć na stronach internetowych (www.pta.org.pl, www.szkolaastmy.mp.pl).

9.5. EDUKACJA W ASTMIE

Astma jest chorobą, w której edukacja ma szczególne znaczenie.

Informacje, które powinny być przekazane, dotyczą:

- » **wyposażenia chorego umożliwiającego prawidłowe leczenie astmy:**
 - » szybko działający lek rozszerzający oskrzela,
 - » glikokortykosteroidy wziewne lub leki łączone (steroid plus β -mimetyk),
 - » komora inhalacyjna ułatwiająca podanie leku,
 - » aparat do pomiaru PEF;
- » **pisemnego planu postępowania w astmie:**
 - » schemat przewlekłego leczenia obowiązujący do kolejnej wizyty kontrolnej, przygotowany przez lekarza prowadzącego,
 - » leki przyjmowane codziennie,
 - » leki przyjmowane w sytuacji szczególnej (przed wysiłkiem fizycznym, w razie pojawienia się objawów, w trakcie incydentu duszności);
- » **postępowania w nasiloniej duszności:**

W przypadku nagłego wystąpienia duszności

- » zastosuj szybko działający lek rozszerzający oskrzela,
- » jeśli objawy nie mijają po 15–20 minutach, zastosuj,
- » jeśli objawy nie mijają po kolejnych 15–20 minutach, zastosuj oraz zażyj glikokortykosteroid doustny w odpowiedniej dawce,
- » kontynuuj przyjmowanie leków wziewnych,
- » wezwij pogotowie ratunkowe (telefon 999 lub 112).

9.6. EDUKACJA W ANAFILAKSJI

1. Naucz pacjenta rozpoznawać pierwsze objawy anafilaksji (przede wszystkim objawy z układu oddechowego, układu krążenia, przewodu pokarmowego i objawy ze strony skóry). Podkreśl, które objawy mają większe znaczenie dla rozpoznania anafilaksji zagrażającej życiu. Zachęć do używania opasek na nadgarstek wskazujących na konieczność podania adrenalinę przez osobę trzecią ratującą osobę ze wstrząsem (treść np. „Jestem uczulony na jad

osy, proszę podaj mi adrenalinę). Rozważ wyposażenie chorego w dokument świadczący o uczuleniu wraz ze schematem postępowania w przypadku wystąpienia anafilaksji uogólnionej.

2. Omów leki stosowane w anafilaksji oraz szybkość działania poszczególnych leków tak, aby chory wiedział, w jakim celu przyjmuje jakie leki.
3. Omów sposób podania adrenaliny (zademonstruj, a następnie poproś pacjenta, aby sam powtórzył kolejne czynności).
4. Omów z chorym i rodziną zasady postępowania w przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego.

9.7. INTERNET I MEDIA SPOŁECZNOŚCIOWE W EDUKACJI CHORYCH NA ASTMĘ I CHOROBY ALERGICZNE

W ostatnich latach coraz większa liczba chorych samodzielnie poszukuje w Internecie i mediach społecznościowych wiedzy o zdrowiu i chorobach. Obecnie dostępnych jest wiele jakościowo różnych witryn, które zajmują się edukacją pacjentów na choroby alergiczne i astmę, niestety, nie zawsze prezentując wiedzę opartą na dowodach naukowych. Często jest to wiedza z zakresu tzw. alternatywnej alergologii. Samodzielne poszukiwanie przez pacjentów wartościowej wiedzy w Internecie często kończy się niepowodzeniem, z czego pacjent dość długo może nie zdawać sobie sprawy. Dlatego obecnie trudno jednoznacznie pozytywnie ocenić znaczenie tych środków przekazu wiedzy w osiągnięciu właściwych informacji o chorobach alergicznych i astmie.

Jeśli chory chce korzystać z wiedzy dostępnej w Internecie, należy polecać witryny Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i innych pokrewnych towarzystw medycznych lub witryny powiązane z uznanymi akademickimi ośrodkami alergologicznymi.

9.8. SKUTECZNOŚĆ EDUKACJI

Obecnie w ocenie skuteczności edukacji (szkolenia chorych) wykorzystuje się następujące metody:

- » ocenę jakości życia zależnej od stanu zdrowia,
- » ocenę częstości stosowania leków doraźnych (np. szybko działających β_2 -mimetyków w astmie, adrenaliny w anafilaksji),
- » częstość zaostrzeń choroby,
- » inne kryteria (nieplanowane wizyty u lekarza, nieobecność w szkole lub w pracy, interwencje pogotowia ratunkowego, hospitalizacje).

Skuteczność dobrze prowadzonej edukacji (szkolenia chorych) została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych i od połowy lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku razem z farmakoterapią stanowi podstawę leczenia astmy oskrzelowej. Prawidłowo przeprowadzone szkolenie (zawierające stworzenie pisemnego

planu leczenia oraz naukę aerozoloterapii) jest w stanie spowodować zmniejszenie objawów astmy (poprawa ACT), poprawić parametry oddechowe pacjenta (spirometria), zmniejszyć liczbę zaostrzeń, ograniczyć liczbę przyjęć nagłych (SOR) i hospitalizacji, poprawić jakość życia i obniżyć znacząco koszty leczenia astmy.

Lekarz jest zobowiązany do szkolenia chorego lub do skierowania go do ośrodka edukacyjnego. Skuteczność edukacji jest ograniczona do chorych, którzy podejmują współpracę z lekarzem lub wykazują dużą motywację własną.

Edukacja jest kluczem do efektywnego leczenia chorób alergicznych.

Edukacja to nie tylko przekazywanie wiedzy i instruktarz, ale także stymulacja zmian stylu życia i zmian w środowisku, koniecznych do uzyskania kontroli objawów choroby.

Głównym celem edukacji w zakresie chorób alergicznych jest utrwalenie w świadomości pacjenta i jego rodziny konieczności systematycznej realizacji planu leczenia oraz nauka prawidłowego stosowania leków.

Ważne piśmiennictwo

1. BSACI Allergy Action Plan 2018.
2. Droszcz W. Astma oskrzelowa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007; 331-345.
3. Effects of Education about Action Plans according to Self-Monitoring on Self-Management Adherence, Knowledge, Symptom Control, and Quality of Life among Adult Asthma Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Korean Acad Nurs* 2017; 47: 613-623.
4. Lee S.H., Song W.J., Park H.W. i wsp. Multifaceted interventions to reduce acute exacerbations in elderly asthmatics *Asia Pac Allergy* 2018; 8: e1.
5. Mishra R., Kashif M., Venkatram S. i wsp. Role of Adult Asthma Education in Improving Asthma Control and Reducing Emergency Room Utilization and Hospital Admissions in an Inner City Hospital. *Can Respir J* 2017; 2017: 5681962.
6. Pinnock H., Parke H., Panagioti M. i wsp. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med* 2017; 15: 64.
7. Powell H., Gibson P.G. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD004107.
8. Roger A., Vázquez R., Almonacid C. i wsp. Knowledge of their own allergic sensitizations in asthmatic patients and its impact on the level of asthma control. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 289-296.
9. Sari N., Osman M. The effects of patient education programs on medication use among asthma and COPD patients: a propensity score matching with a difference-in-difference regression approach. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 332.
10. Topal E., Bakirtas A., Yilmaz O. i wsp. A real-life study on acquired skills from using an adrenaline autoinjector. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 301-306.

X

Metody oceny narażenia na alergeny

Piotr Rapiejko, Cezary Pałczyński, Agnieszka Lipiec

Monitoring stężenia alergenów prowadzony jest zarówno w środowisku zewnątrzdomowym, jak i w pomieszczeniach mieszkalnych oraz w miejscu pracy. Ocena stężenia alergenu wykorzystywana jest w diagnostyce alergologicznej, w orzecznictwie (medycyna pracy) oraz w pracach badawczych.

10.1. MONITORING STĘŻENIA PYŁKU ROŚLIN I SPOR GRZYBOWYCH (ZARODNIKI GRZYBÓW MIKROSKOPOWYCH)

Ziarna pyłku roślin i spor grzybowych stanowią największą część naturalnego bioaerozolu. Od 1988 r. w Polsce działa sieć punktów pomiarowych Ośrodka Badania Alergenów Środowiskowych monitorująca w większych miastach Polski stężenie pyłku roślin i zarodników grzybów mikroskopowych.

Badania prowadzone są aparatami, których konstrukcja opiera się na konstrukcji zaproponowanej przez Hirsta w 1952 r. Przezroczysta taśma pokryta lepikiem owinięta jest na bębnie poruszonym przez mechanizm zegarowy z prędkością 2 mm na godzinę. Powietrze wciągane do wnętrza aparatu przez silnik elektryczny, kierowane jest przez wąską szczelinę wlotową na przesuwającą taśmę.

Najczęściej stosowanymi aparatami objętościowymi są aparaty Burkarda i Lanzoniego. Aparat zasysa 10 litrów powietrza na minutę. Znając objętość powietrza, jakie zostało poddane analizie, oraz szybkość przesuwu taśmy lepnej poddawanej analizie mikroskopowej można przedstawić wyniki w przeliczeniu na ziarna i spory grzybowe/metr sześcienny powietrza. Taśma lepna, do której

przylgnęły ziarna pyłku roślin i spory grzybowe z powietrza atmosferycznego, po wyjęciu jej z aparatu pomiarowego jest cięta na 48-milimetrowe odcinki, które odpowiadają okresom 24-godzinnym (taśma porusza się z prędkością 2 mm na godzinę). Analizie mikroskopowej poddaje się wybiórczo co 2. lub co 4. pas (w zależności od stosowanego powiększenia mikroskopu).

Wyniki analizy poszczególnych pasów godzinowych najczęściej sumuje się i uśrednia, podając wartość średnią dla całego 24-godzinnego okresu (doby). Wyniki pomiarów dostępne są w formie publikacji (z wykresami stężenia pyłku dla poszczególnych miast) w kwartalniku „Alergoprofil” (www.alergoprofil.pl), a prognozy stężenia pyłku roślin i spor grzybowych w atmosferze 9 regionów klimatycznych Polski można znaleźć w serwisach internetowych i aplikacjach na urządzenia mobilne, których aktualizowany na bieżąco wykaz jest publikowany na stronie www.alergen.info.pl.

10.1.1. Monitorowanie stężenia aeroalergenów

Monitorowanie stężenia alergenów w atmosferze oparte jest na metodzie immunologicznej. Metoda ta znajduje zastosowanie szczególnie w sytuacjach, gdy podejrzewa się, że alergen wydostał się z ziarna pyłku lub zarodników grzybów i unosi się w powietrzu, np. osadzony na cząsteczkach sadzy pochodzących z silników Diesla lub w formie mgły wodnej.

Metoda polega na analizie immunologicznej ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) lub RAST (*radioallergosorbent test*) cząstek osadzonych w urządzeniu filtrującym. Metoda ELISA oparta jest na zdolności przeciwciał do selektywnego tworzenia kompleksów antygen–przeciwciało. Liczba powstałych kompleksów jest miarą ilości przeciwciał i cząsteczek alergenu obecnych w badanej próbce.

Obecnie dostępne są 3 typy aparatów do badań stężenia alergenów w atmosferze:

- » aparat wykorzystujący mikrodołki (identyczne z systemem CAP ELISA),
- » aparaty oparte na systemie aparatów wysokoprzepływowch (Automatic Multi-Vial Cyclone Sampler), w których zanieczyszczenia powietrza, w tym alergeny, kierowane są na dno specjalnych probówek, poddawanych następnie analizie immunologicznej (np. aparaty firmy Burkard),
- » aparaty wysokoprzepływowe z probówkami wypełnionymi roztworami umożliwiającymi dalszą analizę immunologiczną (np. aparaty firmy Berlin Technologies).

Aparat wyposażony w system mikrodołków umożliwia wykorzystanie do analiz powszechnie dostępnych w alergologii aparatów do oznaczeń swoistych przeciwciał IgE. Próbkę alergenu zawartego w badanym powietrzu pobierane są za pomocą aparatów objętościowych (*volumetric spore trap*) zasysających 10 litrów powietrza na minutę. Zawarte w badanej objętości

powietrza ziarna pyłku, zarodniki oraz alergeny wolno unoszące się w powietrzu (poza ziarnem pyłku) wraz z innymi składnikami powietrza są deponowane w czasie pomiaru w systemie mikrodołków.

Podstawą oznaczenia jest technika immunoenzymatyczna typu „sandwicz” z końcowym odczytem absorpcji przy długości fali 450 nm. Fazę stałą stanowi płytka zawierająca 96 mikrodołków opłaszczonych przeciwciałami monoklonalnymi (pochodzenia króliczego) w stosunku do badanego alergenu. Ograniczeniem metody są trudno dostępne odczynniki – przeciwciała monoklonalne.

Porównawcze badania metod immunologicznych i tradycyjnych metod objętościowych wykazały wysoką korelację obu metod – zarówno w stosunku do pyłku roślin, jak i do zarodników pleśni. Metody immunologiczne, z uwagi na bardzo wysokie koszty, nie znalazły się jak dotąd w powszechnym użyciu. Ograniczeniem na obecnym poziomie technicznym jest też brak możliwości przeprowadzenia pełnego spektrum alergenowego. Należy jednak przypuszczać, że metoda immunologiczna w przeciągu kilku lat będzie powszechnie stosowana dla potrzeb alergologii.

10.2. MONITORING STĘŻENIA ALERGENÓW ROZTOCZY KURZU DOMOWEGO

Analizie poddaje się próbki kurzu domowego zebrane za pomocą specjalistycznych urządzeń lub prostych próbników instalowanych wprost na rurze wlotowej odkurzacza. Analiza akarologiczna pozwala na rozpoznanie ciał poszczególnych egzemplarzy roztoczy w próbce kurzu i ich kwalifikację do poszczególnych gatunków. Metoda akarologiczna jest bardzo czasochłonna, pozwala jednak na poznanie spektrum akarologicznego środowiska. Prostsze do przeprowadzenia, tańsze i szybsze są metody pośrednie oparte na badaniu stężenia w badanej próbce guaniny – aminokwasu obecnego w odchodach roztoczy.

Znacznie dokładniejsze, przy jednoczesnym niewielkim wyżej kosztach pomiaru, są testy immunologiczne wykorzystywane do wykrycia obecności alergenu Der p 1 w próbkach kurzu domowego. Pomiar wymaga zebrania próbki kurzu do specjalnego próbniaka (w zestawie z odczynnikiem) zakładanego na rurę wlotową odkurzacza, a następnie wymieszaniu zebranej próbki kurzu z odczynnikiem. Po dokładnym wymieszaniu próbki kurzu z roztworem wykonuje się prosty test „okienkowy”, a wynik uzyskuje się już po kilku minutach. Testy immunologiczne są tanie i szybkie w wykonaniu, nie wymagają specjalistycznych umiejętności (jak w przypadku badań akarologicznych) i są powszechnie dostępne zarówno dla lekarzy, jak i chorych.

10.3. MONITORING STĘŻENIA ALERGENÓW ZWIERZĄT DOMOWYCH

Testy immunologiczne do wykrywania alergenów pochodzenia zwierzęcego w próbkach kurzu są dostępne dla większości głównych alergenów najczęściej uczulających zwierząt domowych, np. alergenu kota Fel d 1 i alergenu psa Can f 1. Ponadto dostępne są testy do wykrywania alergenów wielu innych zwierząt spotykanych w środowisku człowieka, np. alergenów myszy Mus m1 i Mus m 2, alergenów szczura Rat n 1a i rat n1B, oraz alergenów karaczanów.

10.4. MONITORING STĘŻENIA ALERGENÓW NA STANOWISKACH PRACY

Obecnie wprowadzone metody immunoezymatyczne (np. ELISA z chromogennym substratem czy sandwich ELISA) są tak czułe i swoiste, że pozwalają na właściwą ocenę ekspozycji na alergeny na stanowiskach pracy. Oznaczono już poziom ekspozycji na wiele alergenów zawodowych – papainę w przetwórstwie mięsa, α -amylazę w przemyśle piekarniczym, białko jaja w przemyśle spożywczym, proteiny moczu krowy, świni i białka naskórka krowy w rolnictwie, alergeny pszenicy w młynach i piekarniach, lateks gumy naturalnej w służbie zdrowia, alergeny szczura w laboratoriach. Badania w piekarniach pokazały użyteczność dozymetrów indywidualnych. Wprowadzenie nowych metod oznaczeń alergenów pozwoliło także na stwierdzenie zależności pomiędzy poziomem narażenia a zarówno uczuleniem, jak i objawami choroby na przykład w narażeniu na α -amylazę, białka moczu szczura czy alergeny pszenicy.

10.5. WNIOSKI

1. Obecnie możliwe jest monitorowanie narażenia na wiele alergenów powietrzno pochodnych.
2. W praktyce największe znaczenie ma monitoring pyłkowy i monitoring stężenia alergenów roztoczy kurzu domowego.

Ważne piśmiennictwo

1. Pałczyński C. Alergia w miejscu pracy – prognozy epidemiologiczne i perspektywy profilaktyki higienicznej. *Medycyna Pracy* 2004; 55: 41-45.
2. Rapiejko P., Wawrzyniak Z., Jachowicz R. i wsp. Automatic system of pollen recognition on the air. *Pol J Environ Studies* 2006; 15: 661-664.
3. Rapiejko P., Kruszewski J. Pomiary stężenia alergenów. W: *Alergeny*. Rudzki E. (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2008.

4. Rapiejko P. Alergeny pyłku roślin. Medical Education, Warszawa 2012.
5. Rapiejko P., Białek S., Lipiec A. i wsp. The development of immunological method of Alt a 1 allergen detection. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2005; 11: 19-22.
6. Rapiejko P., Białek S., Lipiec A. i wsp. Immunological methods of birch pollen allergens detection. *Ann Univ Marie Curie-Skłodowska Sec. D Med* 2005; 60 (Suppl. XVI, 4): 438-441.
7. D'Amato G., Cecchi L., Bonini S. i wsp. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007; 62 : 976-990.
8. Pauling A., Rotach M.W., Gehrig R., Clot B. Contributors to the European Aeroallergen Network. A method to derive vegetation distribution maps for pollen dispersion models using birch as an example. *Int J Biometeorol* 2012; 56: 949-958.
9. Grundström M., Adams-Groom B., Pashley C.H. Oak pollen seasonality and severity across Europe and modelling the season start using a generalized phenological model. *Sci Total Environ* 2019; 663: 527-536.



PTA

Polskie Towarzystwo
Alergologiczne

ISBN: 978-83-7988-300-4



9 788379 883004