

Badania in vivo w diagnostyce alergii pokarmowej – wybrane aspekty praktyczne

In vivo studies in the diagnosis of food allergy – selected practical aspects

NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA, ANDRZEJ KUŹMIŃSKI, MARTA TYKWIŃSKA, ZBIGNIEW BARTUZI

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Diagnostyka alergii pokarmowej niejednokrotnie jest bardzo trudna. Pacjenci zgłaszają liczne objawy, które czasem trudno powiązać z konkretnym pokarmem. Pomimo rozwoju immunologicznych metod diagnostycznych, przede wszystkim zwiększenia dostępności diagnostyki opartej o komponenty alergenowe, badania in vivo, w szczególności próby prowokacyjne, są niezbędne by rzetelnie ocenić faktyczny przebieg reakcji u pacjenta.

Próby prowokacyjne są czasochłonne i niejednokrotnie trudne do przygotowania. Z tego powodu poszukuje się innych, alternatywnych metod diagnostycznych, takich jak np. różne modyfikacje testów skórnych. Metody te budzą liczne kontrowersje oraz wątpliwości u klinicystów. Szczególny problem dotyczy diagnostyki reakcji o charakterze niezależnym od IgE. W tym przypadku testy skórne płatkowe budziły nadzieje, jednak okazało się, że ich swoistość jest ograniczona, a interpretacja trudna.

W pracy przedstawiono praktyczne aspekty przeprowadzania badań in vivo u chorych z podejrzeniem alergii na pokarmy. Wyjaśniono, na podstawie danych literatury oraz obserwacji własnych, jakie ograniczenia mają badania diagnostyczne in vivo i jak można usprawnić postępowanie diagnostyczne u pacjenta.

Słowa kluczowe: *alergia, diagnostyka, próby prowokacji, testy skórne punktowe, IgE, testy skórne płatkowe*

Summary

Diagnosis of food allergy is often very difficult. Patients report numerous symptoms that are sometimes difficult to associate with a specific kind of food. Despite the development of immunological diagnostic methods, most importantly the increasing availability of component resolved diagnosis, in vivo tests, in particular oral challenge tests, are necessary to reliably assess the actual course of the patient's symptoms.

Food challenges are time-consuming and often difficult to prepare. For this reason, other alternative diagnostic methods are being sought, such as various skin prick test modifications. These methods raise numerous controversies and doubts in clinicians. In particular many concerns are gathered with the diagnosis of IgE-independent reactions. Atopy patch tests raised hopes in this area, but it turned out that their specificity is limited and the interpretation of the result difficult.

In this article we present practical aspects of conducting in vivo diagnosis in patients suspected of food allergies. Based on literature data and own observations, we explain what are the limitations of in vivo diagnostic tests and how the patient's diagnostic procedure can be improved.

Keywords: *allergy, diagnostics, challenge tests, skin prick tests, IgE, atopy patch test*

© Alergia Astma Immunologia 2021, 26 (1): 10-17

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Ujejskiego 75
85-168 Bydgoszcz
e-mail: ukleja@10g.pl

Wstęp

W diagnostyce alergii pokarmowej próby prowokacyjne pozostają złotym standardem. Mimo to wykonywane są rzadko. Istnieje szereg przyczyn takiego stanu rzeczy. Przede wszystkim są one pracochłonne, a proces ich przeprowadzenia jest długotrwały. Jednocześnie, w szczególności u pacjentów, którzy przebyli reakcje anafilaktyczną, ryzyko powikłań niejednokrotnie przewyższa potencjalną korzyść z uzupełnienia diagnostyki.

Z drugiej strony, pomimo ogromnego postępu, który okonał się na przestrzeni ostatnich lat w diagnostyce alergii pokarmowej, wciąż jedynie próba prowokacji umożliwia ocenę faktycznej reakcji chorego po ekspozycji na dane alergeny [1].

U zdecydowanej większości chorych podstawową, najczęściej wykorzystywaną metodą diagnostyczną są testy skórne punktowe. Cieszą się szczególnym uznaniem ze względu na niski koszt wykonania, szybkość uzyskania wyniku, powtarzalność i dobry profil bezpieczeństwa. Jednak zalety te dotyczą przede wszystkim diagnostyki uczulenia na alergeny powietrzno-pochodne, w przypadku uczulenia na pokarm czułość i swoistość tej metody znacznie spada. Warto podkreślić, że testy skórne punktowe można wykonać zarówno stosując zarówno komercyjnie dostępne ekstrakty alergenowe, jak i pojedyncze komponenty, jak i alergeny pochodzenia natywnego [2].

Diagnostyka alergii IgE zależnych jest najlepiej rozwinięta. Należy jednak pamiętać, że istnieją mechanizmy alergii

pokarmowych niezależne od IgE, takie jak np. FPIES (ang. food protein-induced enterocolitis syndrome). W ich diagnostyce stosuje się kryteria diagnostyczne oraz doustne próby prowokacyjne. Niektórzy badacze postulują stosowanie testów płatkowych celem potwierdzenia nadwrażliwości nie-IgE-zależnej na dany pokarm. Metoda ta jednak budzi kontrowersje [3].

W niniejszej pracy skoncentrowano się na praktycznych aspektach przeprowadzania badań *in vivo* w diagnostyce alergii pokarmowej, ze szczególnym uwzględnieniem obecnych możliwości diagnostycznych, a także ograniczeń tych badań. Przygotowując publikację przeanalizowano literaturę, przede wszystkim z ostatnich 10 lat, z bazy Pubmed i Google Scholar, dotyczącą diagnostyki *in vivo* alergii pokarmowej i wybrano pozycje dobrze odzwierciedlające obecne poglądy, dotyczące zastosowania tych metod w praktyce klinicznej.

Testy skórne punktowe

Testy skórne punktowe (ang. *skin prick tests*, SPT), jako metoda szybka, bezpieczna i łatwo dostępna, są wykonywane zwykle jako pierwsza metoda diagnostyczna w gabinecie lekarza alergologa. U większości chorych wykonanie testów skórnych punktowych z komercyjnie dostępnymi ekstraktami alergenowymi są wystarczające do ustalenia rozpoznania [2]. Najczęściej w ten sposób można zdiagnozować klasyczne uczulenia na alergeny powietrzno-pochodne, takie jak pyłki traw, drzew i chwastów, a także na wiele alergenów pokarmowych. Jednak czy takie postępowanie wystarczy? Oczywiście nie w każdym przypadku. W Tabeli I przedstawiono czułość i swoistość testów skórnych w diagnostyce uczulenia na wybrane alergeny pokarmowe, na podstawie badań Čelakovská i wsp. Badacze wskazują, że czułość i swoistość testów skórnych nie zawsze jest wystarczająca, może także znacząco różnić się pomiędzy konkretnymi pokarmami [4].

Mogą występować znaczące rozbieżności pomiędzy wynikami testów skórnych punktowych przeprowadzonych za pomocą wyciągów alergenowych różnych firm, a nawet różnych partii wyciągów tej samej firmy. Thomsen i wsp. w 2015 roku wykonali SPT u 90 pacjentów, używając do tego 2 partii ekstraktów od tego samego producenta (po 5 alergenów). Rozbieżności w wynikach wynikające ze

stosowania różnych partii produkcyjnych wynosiły od 2% (w przypadku brzozy), aż do 11% (w przypadku alergenu kota) [5].

Ponadto ograniczeniem wykonywania testów skórnych, poza przeciwwskazaniami do ich wykonania, jest ich stosunkowo niska czułość w przypadku niektórych alergenów pokarmowych. Należy pamiętać, że ekstrakty alergenowe stosowane w SPT są standaryzowane pod kątem stężenia uczulającego białka w roztworze, jednak nie pod kątem rodzaju i ilości konkretnych białek. Ponadto niejednokrotnie alergeny pokarmowe są niestabilne i w komercyjnie dostępnym ekstrakcie alergenowym przyjmują formę nie reagującą z asIgE chorego, co sprzyja wynikom fałszywie ujemnym. W takich sytuacjach wytyczne dopuszczają zastosowanie alergenów w postaci natywnej, np. świeżych owoców i warzyw, do wykonania testów skórnych punktowo punktowych (ang. *prick by prick*) [6, 7]. Badanie przeprowadza się analogicznie do standardowych SPT, jednak alergen wprowadza się do naskórka najpierw nakłuwając źródło alergenu (np. jabłko), a następnie skórę chorego. Testy punktowo punktowe mogą także być zastosowane w przypadku, gdy z różnych przyczyn, ekstrakt alergenowy nie jest dostępny (np. rzadkie alergie). Ograniczenia tej metody to z pewnością konieczność zakupu produktów spożywczych przed wykonaniem badania, czasochłonność i brak standaryzacji (nie można wykluczyć zanieczyszczenia produktu alergenami z innego źródła) [8, 9, 10].

Testy natywne mogą ułatwić diagnozę także dlatego, że poszczególne owoce i warzywa mogą różnić się zawartością alergenów w zależności od odmiany i warunków uprawy. Carnes J. i wsp. udowodnili, że poszczególne odmiany jabłek istotnie różnią się zawartością Mal d 3 [11]. Sancho Al. i wsp. stwierdzili, że warunki przechowywania jabłek wpływają na stężenie Mal d 1 [12].

Pomimo tych ograniczeń testy skórne punktowe z natywnymi alergenami umożliwiają ustalenie diagnozy w wielu niejasnych przypadkach. W Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych testy z alergenami natywnymi są stosowane często, niejednokrotnie stanowiąc kluczowe badanie w ustaleniu wstępnego rozpoznania. Szczególnie często wykonywane są w przypadku niezgodności wywiadu, wyników badań immunologicznych i testów skórnych, a także w przypadku rzadkich alergii. Testy natywne umożliwiły przykładowo

Tabela I. Porównanie czułości i swoistości zastosowanych metod diagnostycznych u 301 chorych na atopowe zapalenie skóry, u których podejrzewano uczulenie na pokarmy, na podstawie Čelakovská i wsp. 2017 [4].

Badany pokarm	Ilość pacjentów z potwierdzoną alergią w próbie prowokacyjnej	Czułość testów skórnych punktowych	Swoistość testów skórnych punktowych	Czułość badania stężenia sIgE	Swoistość badania stężenia sIgE
Mleko	6 (2%)	33,3%	97,9%	50%	93,8%
Pszenica	12 (4%)	16,1%	94,1%	66,6%	98,6%
Orzeszki ziemne	62 (20%)	38,7%	87,8%	33,8%	92,8%
Soja	9 (3%)	44,4%	87,3%	33,3%	93,8%
Jajko	16 (5%)	68,7%	93,3%	75%	86,6%

zdiagnozowanie uczulenia na pluskwę domową (łac. *Cimex lectularius*) u 23 letniej kobiety, która przeżyła reakcję anafilaktyczną [13] oraz uczulenia na bakłażan u 27 letniego mężczyzny, który przeżył wstrząs anafilaktyczny spowodowany alergią na białka transportujące lipidy (ang. lipid transfer protein, LTP) [14].

Warto podkreślić, że podejmowane były próby modyfikacji testów skórnych natywnych w taki sposób, by częściowo zniwelować ich wady. Stwierdzono przykładowo, że owoce mrożone nie tracą swojej immunogenności i testy skórne w wykorzystaniu owoców mrożonych są dobrą alternatywą dla owoców świeżych [15, 16].

Jednocześnie należy pamiętać, że u pacjentów narażonych na wstrząs anafilaktyczny wykonanie testów skórnych może skutkować ciężką reakcją niepożądaną. W grupie ryzyka badania *in vivo* powinny być wykonywane w doświadczeniach ośrodkach [17].

Przyszłością z pewnością jest wykonywanie testów skórnych z zastosowaniem alergenów rekombinowanych. W chwili obecnej w Polsce ich dostępność jest wciąż ograniczona. Jednak dostępne badania wskazują, że mogą one stanowić alternatywę dla metod określających profil uczulenia na komponenty alergenowe *in vitro*, np. w przypadku uczulenia na LTP brzoskwini Pru p 3 [18].

Interpretacja wyników testów skórnych zwykle nie przysparza problemów. W większości przypadków testy skórne punktowe interpretowano jako dodatnie jeżeli średnia średnica bąbla wynosiła 3 mm, przy prawidłowej reaktywności skóry (histamina ≥ 3 mm, kontrola ujemna ujemna). Obecnie istnieje też kilka systemów pomiaru powierzchni bąbla. Wg niektórych autorów zwiększa to wartość diagnostyczną testów skórnych, umożliwia ich obiektywizację i jest zalecane w szczególności w pracach naukowo-badawczych [19, 20].

Testy skórne płatkowe

Kontrowersyjną metodą diagnostyczną w przypadku alergii pokarmowych pozostają testy płatkowe. Nie ulega wątpliwości, że są one metodą z wyboru w diagnostyce uczulenia na alergeny kontaktowe [21].

W przypadku uczulenia na inne alergeny, takie jak alergeny inhalacyjne u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, podstawą diagnostyki w większości przypadków są dane kliniczne oraz wyniki testów skórnych punktowych. Wydaje się, że u niektórych pacjentów testy skórne płatkowe z alergenami inhalacyjnymi również są dodatnie i mogą stanowić jedno z badań, które można wziąć pod uwagę [22, 23]. W badaniach Mansouri M. i wsp. stwierdzili, że testy płatkowe z alergenami mleka i jajka mają dobrą wartość predykcyjną w przewidywaniu klinicznie istotnej alergii pokarmowej u dzieci [24]. Pomimo, że testy płatkowe w wielu badaniach wydają się metodą, która umożliwia ocenę występowania alergii nie IgE zależnej, typu opóźnionego, to stosowane są rzadko, między innymi ze względu na ograniczoną dostępność i wysoką cenę odczynników do testów [25]. Jednocześnie w wielu badaniach nie potwierdzono wiarygodności diagnostycznej testów płatkowych w diagnostyce alergii pokarmowej. W badaniach Gonzaga TA, porównywano wyniki prób prowokacyjnych do testów płatkowych z zastosowaniem świeżego mleka, mleka w proszku, a także mleka połączonego z solą fizjologiczną lub wazeliną. Stwierdzono niską wartość diagnostyczną

testów płatkowych w grupie 32 przebadanych pacjentów. Autorzy negowali zasadność stosowania testów płatkowych z alergenami mleka w rutynowej praktyce [26]. W badaniach Caglayan Sozmen i wsp. czułość, swoistość, dodatnia wartość predykcyjna i ujemna wartość predykcyjna atopowych testów płatkowych dla mleka i jajka wynosiła odpowiednio 21%, 73%, 20% i 74% [27]. Należy podkreślić, że według wytycznych Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej testy płatkowe nie powinny być wykorzystywane w rutynowej diagnostyce alergii pokarmowej. Mogą one stanowić dodatkowe narzędzie diagnostyczne, w wybranych przypadkach [28].

W przypadku podjęcia decyzji o wykonaniu testów skórnych płatkowych pozostaje pytanie jakie odczynniki powinny zostać zastosowane u pacjentów. W przypadku alergenów odpowiedzialnych za kontaktowe zapalenie skóry sprawa jest dość prosta. Alergeny Europejskiej Serii Podstawowej, jak i jej modyfikacje, są szeroko dostępne, a ich cena jest umiarkowana [29].

Jednak w przypadku alergenów pokarmowych sprawa jest nieco bardziej skomplikowana. Stosowanie alergenów w postaci natywnej jest dyskusyjne. Z jednej strony, podobnie jak w przypadku testów punktowo punktowych, zastosowanie alergenów w postaci, na którą faktycznie jest ekspozycja pacjent ma zalety [30]. Z drugiej jednak strony po 48 godzinach na skórze pacjenta, pod wpływem temperatury i flory bakteryjnej obecnej na skórze, białka mogą ulec rozkładowi, tworząc nowe formy antygenów. Stąd wynik niekiedy jest trudny do interpretacji. Zestawy do wykonywania testów płatkowych z alergenami pokarmowymi są trudno dostępne i relatywnie kosztowne.

Pomimo ograniczeń w dostępności i trudności w interpretacji, w wybranych przypadkach testy płatkowe mogą stanowić badanie dodatkowe, wartościowe dla doświadczonego alergologa.

Próby prowokacyjne

Próby prowokacyjne mogą dotyczyć różnych alergenów i mieć zastosowanie w różnych chorobach o podłożu atopowym. Przebieg badania może się znacząco różnić w zależności od sytuacji klinicznej. Próby prowokacyjne stosowane są przede wszystkim w diagnostyce nadwrażliwości na leki oraz alergii pokarmowej. Można zastosować próby prowokacyjne także w przypadku alergii wziewnych, np. prowokacje donosowe [31]. Opisywano także prowokacje z zastosowaniem żywych owadów błonkoskrzydłych u chorych uczulonych np. na jad pszczoły lub osy [32].

Pacjenci niekiedy w trakcie wywiadu chorobowego podają, że poddali się samo prowokacji, aby sprawdzić powtarzalność objawów – poprzez np. głaskanie zwierzęcia, które w przeszłości wywołało objawy lub ponownie spożywając owoc, który uprzednio spowodował np. pokrzywkę. Takie dane niejednokrotnie umożliwiają ustalenie rozpoznania, a badania dodatkowe jedynie potwierdzają samoobserwacje pacjenta. Oczywiście, ze względu na zagrożenie potencjalną reakcją anafilaktyczną, nie można pacjenta zachęcać do samodzielnego podejmowania takich prób. W szczególności należy zachować najwyższą ostrożność u chorych, u których w przeszłości wystąpił wstrząs anafilaktyczny.

Doustne próby prowokacyjne pozostają jedyną metodą, umożliwiającą ocenę występowania faktycznych objawów

klinicznych u pacjentów uczulonych na pokarm. Podwójnie ślepa próba prowokacji kontrolowana placebo pozostaje złotym standardem w diagnostyce alergii pokarmowej [33, 34].

Wskazania oraz przeciwwskazania do doustnych prób prowokacji przedstawiono w Tabeli II.

Próby prowokacyjne możemy podzielić na otwarte i zaślepione, a te na pojedynczo zaślepione i podwójnie zaślepione kontrolowane placebo.

Najłatwiejsza w wykonaniu jest próba otwarta. Zarówno osoba wykonująca próbę jak i pacjent wiedzą jaka substancja jest zastosowana w prowokacji, a sposób podania produktu nie wymaga specjalnego przygotowania. W wielu przypadkach próba otwarta jest wystarczająca do ustalenia właściwej diagnozy. Wynik ujemny świadczy o braku nadwrażliwości na badany pokarm, natomiast wynik dodatni jest diagnostyczny w przypadku, gdy wystąpią obiektywne objawy, takie jak np. pokrzywka uogólniona, obrzęk Quinckego itp. Wystąpienie subiektywnych, niejasnych objawów może stanowić wskazanie do wykonania próby zaślepionej [40].

Próba prowokacyjna zaślepiona wymaga przygotowania dwóch wersji pokarmu. Placebo nie może uczulać pacjenta, musi mieć formę możliwą do zaakceptowania przez pacjenta, a jednocześnie być w smaku i konsystencji możliwie podobne do próby zawierającej badany alergen, określanej mianem próbki aktywnej lub *verum* (ang. *active sample*). Jest to zadanie dużo trudniejsze, niż się pozornie wydaje. W literaturze obecnie można znaleźć wiele przykładowych przepisów, które umożliwiają skuteczne zaślepienie najważniejszych alergenów. Jednocześnie, w szczególności

w przypadku rzadkich alergii, niejednokrotnie niezbędna jest inwencja doświadczonego zespołu badawczego. Przygotowanie próby wymaga czasu, potrafi być kosztowne, w zależności od potrzebnych pokarmów, a także wymaga to przygotowania. W próbie pojedynczo zaślepionej (ang. *Single-blind challenge*) pacjent nie wie, która porcja podawanego pokarmu stanowi placebo, natomiast lekarz prowadzący badanie wie która porcja zawiera badany produkt. Powoduje to, że unikamy wpływu czynników psychologicznych na odczuwanie objawów przez pacjenta. Z drugiej strony lekarz, wiedząc która próbka zawiera badany produkt, może nadmiernie interpretować zgłaszane przez chorego objawy [41,42]. Najbardziej wiarygodna, choć też najbardziej czasochłonna jest podwójnie zaślepiona próba prowokacyjna kontrolowana placebo (DBPCFC). W przypadku DBPCFC zarówno pacjent jak i osoba prowadząca badanie nie wiedzą, która próbka zawiera placebo, a która *verum*. Ponadto próbki, kolejno podawane pacjentowi, przygotowane są przez inną osobę, optymalnie dietyka. Przygotowanie próby prowokacyjnej jest technicznie trudne, jednak w przypadku najczęściej uczulających alergenów można znaleźć w literaturze sprawdzone „przepisy”, które umożliwiają skuteczne ukrycie danego alergenu. Przepisy takie są walidowane przez panel osób, niekoniecznie uczulonych na pokarm, które oceniają smak, konsystencję i zapach próbki aktywnej i placebo. Przed wyborem właściwej bazy do zaślepienia pokarmu niezbędne jest oczywiście wykluczenie uczulenia pacjenta na składniki, które stanowią placebo [42, 43, 44, 45 46].

Kolejna decyzja, która musi zostać podjęta to schemat dawkowania produktu, którym testujemy pacjenta. Istnieją dwa główne problemy w trakcie prowadzenia próby pro-

Tabela II. Wskazania i przeciwwskazania do doustnych prób prowokacyjnych, na podstawie [35, 36, 37, 38, 39]

Doustne próby prowokacyjne są szczególnie wskazane:

- u pacjentów, u których nie jest jasne jaki produkt spowodował wystąpienie reakcji alergicznej,
- jeżeli chce się określić, czy udało się osiągnąć tolerancję w przypadku alergii, które mogą przykładowo minąć z wiekiem, jak np. alergia na jajko i mleko u dzieci,
- po zastosowaniu immunoterapii alergenowo swoistej, np. doustnej z zastosowaniem orzeszków ziemnych, gdy chce się ocenić skuteczność interwencji,
- jeżeli planowane jest rozszerzenie diety u chorego z alergią wieloważną, stosującego dietę eliminacyjną,
- u niemowląt i małych dzieci, u których często jest to jedyna adekwatna metoda diagnostyczna, np. w ocenie czynników zaostrzających przebieg zmian skórnych,
- celem wykluczenia lub potwierdzenia alergii u pacjentów, u których wyniki badań w kierunku alergii są niezgodne z wywiadem dotyczącym przebiegłych reakcji.

Przeciwwskazania do prób prowokacji to:

- przyjmowanie leków mogących mieć wpływ na interpretację wyniku badania, np. sterydy, leki przeciwhistaminowe (czas na jaki należy odstawić leki jest w zasadzie analogiczny jak w przypadku przygotowania do testów skórnych punktowych),
- inne choroby alergiczne w okresie nasilenia (np. pacjenci z alergicznym nieżytem nosa w okresie pylenia uczulającej rośliny),
- ostre stany chorobowe -np. infekcja, mastocytoza, psychoza, zespół abstynencyjny,
- przebyte ciężkie reakcje anafilaktyczne, co może sugerować, że ryzyko dla chorego przewyższa potencjalną korzyść diagnostyczną,
- ciąża.

wokacyjnej, a wybrany schemat jest kompromisem pomiędzy nimi. Z jednej strony najważniejsze jest zachowanie wysokiego standardu bezpieczeństwa, więc dawka początkowa pokarmu powinna być niska, a eskalacja dawki powinna następować powoli. Z drugiej strony powodem, który limituje częstość wykonywania prób prowokacji jest czas, jaki musi poświęcić personel na przeprowadzenie badania.

Często stosowany jest schemat, w którym dawki podawane są w odstępach około 30 minut, poczynając od dawki małej, a następnie zwiększając je wg skali półlogarytmicznej, osiągając sumarycznie dawkę odpowiadającą średniej porcji danego pokarmu. Badanie zwykle trwa 3 dni. Placebo i próbka aktywna podawane są dnia pierwszego lub drugiego, w dowolnej kolejności, a po osiągnięciu bez objawów dawki kumulatywnej, można kolejnego dnia wykonać otwartą próbę prowokacyjną z zastosowaniem całej porcji testowanego pokarmu [47].

Blumchen K. i wsp., opublikowali wyniki badania, w którym 63 pacjentom podawano narastające dawki białka orzeszków ziemnych (od 3 do 4500mg). Okazało się, że 66% pacjentów wykazała reakcje nieporządaną po czasie dłuższym niż 30 minut od przyjęcia alergenu, a mediana czasu wystąpienia reakcji wynosiła 55 minut. Autorzy oceniali też u pacjentów stężenie IgE swoistych dla orzeszków ziemnych, Ara h 2, wyniki testów skórnych punktowych, test aktywacji bazofili i produkcję cytokin Th2 zależnych. Stwierdzono, że wyniki tych testów korelują z dawką orzeszków ziemnych wywołującą objawy, jednak nie z nasileniem objawów [48]. Może to sugerować, że odstępy pomiędzy dawkami dłuższe niż 30 minut poprawiłyby profil bezpieczeństwa badania. Z drugiej strony, przy zastosowaniu np. 7 dawek wydłużałoby to znacząco czas próby. Nowak-Wegrzyn A. i wsp. w raporcie z 2009 roku sugerowała zastosowanie jedynie 3 porcji alergenu oraz zastosowanie odstępów 15 minutowych pomiędzy porcjami pokarmu u pacjentów z grup niskiego ryzyka [41].

W 2017 roku Akuete K. i wsp. opublikował wyniki analizy 6 377 przypadków prowokacji doustnych prowadzonych w 5 różnych ośrodkach w latach 2008-2013 i stwierdził, że anafilaksja wystąpiła jedynie w 2 % przypadków, a 86% przeprowadzonych prowokacji nie wywołało objawów u pacjentów [49].

Prawdopodobnie najrozsądniej o próbach prowokacji wypowiadali się Bird JA. i wsp., którzy sugerowali, że schemat prowokacji powinien być dobrany indywidualnie do konkretnego pacjenta [50].

Warto podkreślić, że Polskie i zagraniczne Towarzystwa Naukowe nie wymieniają w swoich wytycznych konkretnego modelu prób prowokacyjnych, a decyzje dotyczące przebiegu próby należą do doświadczonego zespołu badawczego.

Niezależnie od wybranego schematu dawkowania wynik podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo musi być prawidłowo zinterpretowany po zakończeniu badania. Wynik jest dodatni, jeśli objawy wystąpiły po próbce aktywnej, a nie wystąpiły po próbce zawierającej placebo. Ujemny, jeśli obie testowane mieszanki nie wywołały objawów. Trudniejsza interpretacja jest jeśli obie próbki spowodowały objawy lub jeśli objawy spowodowało tylko placebo. W takim przypadku badanie wymaga powtórzenia. Jeżeli nie było objawów po próbce aktywnej, a były po placebo można zdecydować o wykonaniu otwartej próby prowokacyjnej [44].

Próby prowokacyjne w niektórych, szczególnie trudnych przypadkach klinicznych mogą zostać wykonane przy współudziale kofaktorów reakcji alergicznych. Dotyczy to w szczególności pacjentów, u których wywiad wskazuje na udział kofaktorów, a próba prowokacji w spoczynku jest ujemna. Do najczęściej opisywanych kofaktorów należy wysiłek fizyczny, alkohol i niesterydowe leki przeciwzapalne. Jeżeli istnieje podejrzenie, że reakcja alergiczna jest związana z występowaniem kofaktorów próba prowokacyjna może zostać zmodyfikowana tak, aby prowokacji danym pokarmem towarzyszyła ekspozycja na czynnik wzmacniający przebieg reakcji. Badania tego typu nie są standaryzowane, wymagają dużego doświadczenia prowadzącego je ośrodka. Zastosowanie wysiłku lub kwasu acetylosalicylowego, lub alkoholu etylowego w przypadku pacjentów uczulonych na omega-5-gliadynę mąki pszennej zostało dobrze udokumentowane. Dowiedziono, że każdy z tych kofaktorów może zostać zastosowany celem wzmocnienia reakcji alergicznej [51, 52].

Dobrym przykładem jest opisana przez nas pacjentka uczulona na białka transportujące lipidy brzoskwini, u której wykazano uczulenie na brzoskwinię, a konkretnie na komponentę brzoskwini Pru p 3. W trakcie diagnostyki przeprowadzono otwartą doustną próbę prowokacji brzoskwinią w spoczynku, nie stwierdzając objawów niepożądanych. Po zastosowaniu prowokacji pokarmem, a następnie obciążeniu chorej wysiłkiem fizycznym wystąpiły objawy anafilaksji – pokrzywka uogólniona, świszczący oddech, obrzęk w okolicy oczu. Próba miała charakter otwarty, jednak obiektywne objawy pozwalały za uznanie jej za wybitnie dodatnią [53].

Warto pamiętać, że kofaktory reakcji alergicznych mogą potencjalnie powodować nasilenie objawów w trakcie wykonywania dowolnego typu diagnostyki przeprowadzanej in vitro. Warto przeprowadzić z chorym rozmowę na temat przyjmowanych leków, spożywania alkoholu i aktywności przed wykonaniem także innych badań diagnostycznych.

Pandemia SARS-COV-2 a diagnostyka in vivo

Pisząc o diagnostyce in vivo w alergologii trudno pominąć milczeniem wyzwania, przed którymi lekarze alergolodzy stanęli w 2020 roku. Pandemia SARS-COV-2 spowodowała, że diagnostyka alergologiczna u chorych musi zostać zaplanowana w sposób zdecydowanie inny niż do tej pory. Część oddziałów szpitalnych dedykowanych pacjentom z alergią została przekształcona w jednostki skierowane do walki z epidemią, a te pracujące z pacjentami nie obciążonymi zakażeniem nowym koronawirusem niejednokrotnie funkcjonują w ograniczonym zakresie.

W szczególności ograniczenia dotyczą diagnostyki in vivo. Trudno wyobrazić sobie wykonywanie próby prowokacji u pacjenta zasłaniającego usta i nos maseczką, czy wykonanie testów skórnych punktowych zachowując wymagany dystans 1,5 metra od chorego. Problemy związane z opieką nad chorym alergologicznym w czasach pandemii zostały dostrzeżone przez Towarzystwa Alergologiczne bardzo szybko.

Już w marcu 2020 roku pojawiły się pierwsze stanowiska dotyczące, tak znanego nam już teraz, problemu ograniczenia rozprzestrzeniania się pandemii poprzez odsunięcie w czasie procedur, które nie mają charakteru pilnego, a także wprowadzenie porad lekarskich w formie zdalnej [54].

Tabela III. Procedury alergologiczne z uwzględnieniem zróżnicowanego ryzyka przeniesienia infekcji SARS-CoV-23

Procedury niskiego ryzyka	Procedury związane z umiarkowanym ryzykiem	Procedury związane z wysokim ryzykiem
Punktowe testy skórne	Prowokacje z alergenami pokarmowymi	Spirometria Badanie nadreaktywności oskrzeli nieswoistej
Testy śródskórne	Prowokacje z lekami	Pomiar PEF w gabinecie
Naskórkowe testy płatkowe	Testy skórne u małych dzieci	Pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) Prowokacje z alergenami wziewnymi (dooskrzelowe i donosowe)

W czerwcu 2020 udostępniono Stanowisko ARIA/EAACI na temat praktycznych aspektów organizacji pracy alergologa w trakcie pandemii. Zwrócono uwagę, że pacjenci alergologiczni, w szczególności obciążeni astmą oskrzelową, są osobami, u których różnicowanie z SARS-COV-2 jest szczególnie ważne i trudne. Alergologowie są, mimowolnie, często pierwszą linią w ambulatoryjnym kontakcie z osobami podejrzanymi o zakażenie. Autorzy stanowiska zalecają, by próby prowokacyjne zostały wstrzymane w trakcie trwania obecnej pandemii. W trakcie prób prowokacyjnych może dojść do wystąpienia objawów niepożądanych, generujących znaczne ilości aerozolu, takich jak kaszel, katar, a także wymioty i biegunka. Jednocześnie w większości przypadków próby prowokacyjne trudno zaliczyć do procedur ratujących życie chorego. Podobnie sprawa się ma z testami skórnymi. Jako ogólna reguła autorzy zalecają wstrzymanie wykonywania testów skórnymi i zastąpienia ich diagnostyką *in vitro* tam, gdzie jest to możliwe. W uzasadnionych przypadkach, biorąc pod uwagę indywidualną sytuację chorego, można jednak podjąć się wykonania procedur *in vivo*, oczywiście po zabezpieczeniu się w środki ochrony osobistej [55]. Podobne stanowisko dotyczące diagnostyki alergologicznej u dzieci opublikowali przedstawiciele Włoskiego Towarzystwa Alergologicznego i Immunologicznego (ang. *The Italian society of pediatric allergy and immunology*) w czerwcu 2020 r [56].

W chwili przygotowywania niniejszej publikacji najnowsze rekomendacje Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, dotyczące postępowania w trakcie pandemii pochodzą z czerwca 2020 r i są uwspółcześnioną wersją wytycznych opublikowanych w marcu 2020 r [57]. Wytyczne te zalecają ograniczenie wykonywania procedur diagnostycznych do przypadków, w których procedury te faktycznie muszą być bezwzględnie wykonane i nie mogą być odroczone w czasie. Jednocześnie dzielą je w zależności od stopnia ryzyka transmisji wirusa (Tabela II) [58].

Nie da się zaprzeczyć, że sytuacja epidemiologiczna skomplikowała sytuację pacjentów obciążonych alergią.

Piśmiennictwo

- Ballmer-Weber BK, Beyer K, Food challenges., *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan;141(1):69-71.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.038. Epub 2017 Jul 27
- Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, et al. The skin prick test. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018 Jan-Feb;32(1 Suppl. 1):19-24. PMID: 29552869.
- Barni S, Giovannini M, Mori F. Epidemiology of non-IgE-mediated food allergies: what can we learn from that? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021 Apr 1;21(2):188-194.
- Čelakovská J, Krcmova I, Bukac J, Vaneckova J. Sensitivity and specificity of specific IgE, skin prick test and atopy patch test in examination of food allergy. *Food and agricultural immunology.* 2017 Mar 4;28(2):238-47.

W przypadku większości chorych wystarczającą ilość informacji klinicznych można uzyskać stosując, bezpieczniejszą z punktu widzenia personelu, diagnostykę *in vitro*. Jednak w wielu przypadkach bez diagnostyki *in vivo* trudno o pełną diagnozę przyczyn dolegliwości u chorego.

Pandemia trwa już długo, a odkładać diagnostyki u chorych nie można w nieskończoność. Wszyscy patrzymy z nadzieją na coraz szerzej dostępne szczepionki przeciwko SARS-COV-2. Wierzymy, że populacyjne szczepienia pozwolą na powrót do dawnego stylu życia. Niepokój budzą jednak kolejne mutacje wirusa, które powodują, że nie możemy mieć pewności, kiedy zakończy się pandemia. W obecnej sytuacji nadal wydaje się zasadne wypracowanie w poszczególnych ośrodkach schematów postępowania, które umożliwią pacjentom alergologicznym dostęp do szeroko rozumianej diagnostyki, w tym do prób prowokacji pokarmem. W każdym przypadku pacjentów należy traktować indywidualnie, biorąc pod uwagę czy potencjalne zyski równoważą ryzyko związane z daną metodą diagnostyczną.

Podsumowanie

Diagnostyka alergologiczna w ciągu ostatnich lat jest w fazie gwałtownego rozwoju. Nowe metody, takie jak np. test aktywacji bazofili, być może już wkrótce staną się częścią rutynowej diagnostyki alergologicznej. Takie metody jak testy ImmunoCap ISAC, Alex czy Faber, umożliwiające ocenę profilu uczuleniowego pacjenta, stają się coraz bardziej dostępne. Pomimo to wciąż diagnostyka *in vivo* pozostaje kluczowa w ustaleniu właściwego rozpoznania u chorych z alergią, zwłaszcza pokarmową. Testy skórne punktowe, pomimo ich ograniczeń, są metodą stosowaną najczęściej. Wydaje się, że próby prowokacyjne stosowane są z kolei zbyt rzadko, głównie z powodu ich kosztów i czasochłonności. Dalsze badania są niezbędne celem optymalizacji i standaryzacji prób prowokacyjnych w alergologii.

5. Thomsen, G. F., Schlünssen, V., Skadhauge, L. R., et al. (2015). Are allergen batch differences and the use of double skin prick test important? *BMC Pulmonary Medicine*, 15, 33
6. Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:343–345.
7. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18–24.
8. Le TM, Fritsche P, Bublin M, et al. Differences in the allergenicity of 6 different kiwifruit cultivars analyzed by prick-to-prick testing, open food challenges, and ELISA. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:677–9
9. Gawrońska-Ukleja E., Różalska A., Ukleja-Sokołowska N. i wsp., Anaphylaxis after accidental ingestion of kiwi fruit, *Postepy Dermatol Alergol*. 2013 Jun; 30(3): 192–194.
10. Heinzerling L, Mari A., Bergmann K., et al. The skin prick test – European standards, *Clin Transl Allergy*. 2013; 3: 3.
11. Carnés J, Ferrer A, Fernández-Caldas E. Allergenicity of 10 different apple varieties. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Apr;96(4):564–70. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63551-X. PMID: 16680927.
12. Sancho AI, Foxall R, Browne T, et al. Effect of postharvest storage on the expression of the apple allergen Mal d 1. *J Agric Food Chem*. 2006 Aug 9;54(16):5917–23. doi: 10.1021/jf060880m. PMID: 16881695.
13. Ukleja-Sokołowska N., Sokołowski Ł, Gawrońska-Ukleja E., Bartuzi Z., Application of native prick test in diagnosis of bed bug allergy, *Postepy Dermatol Alergol*. 2013 Feb; 30(1): 62–64
14. Ukleja-Sokołowska N, Gawrońska-Ukleja E, Żbikowska-Gotz M i wsp. Recurrent anaphylaxis in patient allergic to eggplant - a Lipid transfer protein (LTP) syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2018 Jun;36(2):109-112. doi: 10.12932/AP0846. PMID: 29161052.
15. Garriga T, Guilarte M, Luengo O, et al. Frozen fruit skin prick test for the diagnosis of fruit allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010 Dec;28(4):275-8. PMID: 21337912.
16. Bégin P, Des Roches A, Nguyen M, et al. Freezing does not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in patients with birch tree pollen-induced oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1624-6.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.028. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21411128.
17. Haktanir Abul M, Orhan F. Anaphylaxis after prick-to-prick test with fish. *Pediatr Int*. 2016 Jun;58(6):503-505. doi: 10.1111/ped.12856. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26857903.
18. Goikoetxea MJ, Berroa F, Cabrera-Freitag P, et al. Do Skin Prick Test and In Vitro Techniques Diagnose Sensitization to Peach Lipid Transfer Protein and Profilin Equally Well in Allergy to Plant Food and Pollen? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):283-7. PMID: 26310043.
19. van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Hoorn E, et al. Measurement and interpretation of skin prick test results. *Clin Transl Allergy*. 2016 Feb 23;6:8. doi: 10.1186/s13601-016-0092-0. PMID: 26909142; PMCID: PMC4763448.
20. Heinzerling L, Mari A., Bergmann K., et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* 3, 3 (2013). <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>
21. Kirchhof MG, de Gannes GC. Atopy Associated With Positive Patch Test and Possible Allergic Contact Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018 Jul/Aug;22(4):405-410. doi: 10.1177/1203475418758988. Epub 2018 Feb 18. PMID: 29457485.
22. Fuiano N, Incorvaia C. Utility of the Atopy Patch Test in the Diagnosis of Allergic Rhinitis. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016 May;28(86):169-75. PMID: 27429944; PMCID: PMC4930838.
23. Guler N, Kırerler E, Tamay Z, Ones U. Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Aug;17(5):346-50. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00422.x. PMID: 16846452.
24. Mansouri M, Rafiee E, Darougar S, et al. Is the Atopy Patch Test Reliable in the Evaluation of Food Allergy-Related Atopic Dermatitis? *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):85-90. doi: 10.1159/000485126. Epub 2018 Jan 13. PMID: 29332097.
25. Wollenberg A, Vogel S. Patch testing for noncontact dermatitis: the atopy patch test for food and inhalants. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Oct;13(5):539-44. doi: 10.1007/s11882-013-0368-6. PMID: 23857067.
26. Gonzaga TA, Alves FA, Cheik MFA, et al. Low efficacy of atopy patch test in predicting tolerance development in non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018 May-Jun;46(3):241-246. doi: 10.1016/j.aller.2017.07.001. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29031891.
27. Caglayan Sozmen S, Povesi Dascola C, Gioia E, et al. Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Aug;26(5):416-22. doi: 10.1111/pai.12377. Epub 2015 May 11. PMID: 25808316.
28. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy; *Allergy*; 2014; 69(8):1008-1025
29. Serie diagnostyczne substancji do testów płatkowych, <http://chemotechnique.pl/seria/lista.html>,
30. Syrigou EI, Pitsios C, Panagiotou I, et al. Food allergy-related paediatric constipation: the usefulness of atopy patch test. *Eur J Pediatr*. 2011 Sep;170(9):1173-8. doi: 10.1007/s00431-011-1417-6. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21347849.
31. Park KI, Jang TY, Yang SC, et al. Correlation of Nasal Eosinophilia and Response after Nasal Provocation Test in Patients with Nonallergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Aug;159(2):231-237. doi: 10.1177/0194599818768806. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29661061.
32. Tantilipikorn P, Vichyanond P, Lacroix JS. Nasal provocation test: how to maximize its clinical use? *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010 Dec;28(4):225-31. PMID: 21337904.
33. Kampelmacher MJ, van der Zwan JC. Provocation test with a living insect as a diagnostic tool in systemic reactions to bee and wasp venom: a prospective study with emphasis on the clinical aspects. *Clin Allergy*. 1987 Jul;17(4):317-27. doi: 10.1111/j.1365-2222.1987.tb02021.x. PMID: 3621550.
34. Ballmer-Weber BK, Beyer K, Food challenges., *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):69-71.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.038. Epub 2017 Jul 27
35. Zhang W, Sindher SB, Sampath V, Nadeau K., Comparison of sublingual immunotherapy and oral immunotherapy in peanut allergy., *Allergo J Int*. 2018 Sep;27(6):153-161. doi: 10.1007/s40629-018-0067-x. Epub 2018 Jun 6.
36. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Lucciolli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwanger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007. PMID: 21134576; PMCID: PMC4241964.
37. Ballmer-Weber BK, Beyer K, Food challenges., *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):69-71.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.038. Epub 2017 Jul 27
38. Bartuzi Z, Kaczmarek M, Czerwionka-Szaflarska M i wsp. The diagnosis and management of food allergies. Position paper of the Food Allergy Section the Polish Society of Allergology, *Adv Dermatol Allergol* 2017; XXXIV (5): 391–404 DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2017.71104>
39. Ukleja-Sokołowska N.: ABC – doustnych prób prowokacyjnych – jak, gdzie, kiedy. *Alergia*, 2020, 1; 14-1

40. Sampson, H.A.; Aceves, S.; Bock, S.A., et al. Joint Task Force on Practice Parameters. Food allergy: A practice parameter update—2014. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014, 134, 1016–1025
41. Nowak-Węgrzyn, A.; Assa'ad, A.H.; Bahna, S.L., et al. Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: Oral food challenge testing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 123, S365–S383
42. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults., *Allergy.* 2011 Jul;66(7):948-54. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02539.x. Epub 2011 Jan 24.
43. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A., Oral Food Challenge., *Medicina (Kaunas).* 2019 Sep 27;55(10). pii: E651. doi: 10.3390/medicina55100651. Review.
44. Bartuzi Z, Kaczmarek M, Czerwonka-Szaflarska M. i wsp., The diagnosis and management of food allergies. Position paper of the Food Allergy Section the Polish Society of Allergology, *Adv Dermatol Allergol* 2017; XXXIV (5): 391–404 DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2017.71104>
45. González-Mancebo E, Alonso Díaz de Durana MD, García Estringana Y, et al. Validation of Recipes for Double-Blind Placebo-Controlled Challenges With Milk, Egg White, and Hazelnut. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(1):40-45. doi: 10.18176/jiaci.0084. PMID: 28211344.
46. Vandekerckhove M, Van Droogenbroeck B, De Loose M, et al. Development and validation of a standardized double-blind, placebo-controlled food challenge matrix for raw hazelnuts. *Clin Transl Allergy.* 2018 Jan 26;8:3. doi: 10.1186/s13601-017-0181-8. PMID: 29416847; PMCID: PMC5785854.
47. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
48. Blumchen K, Beder A, Beschoner J, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy., *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Aug;134(2):390-8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.035. Epub 2014 May 13.
49. Akuete K, Guffey D, Israelsen RB, Broyles JM, Higgins LJ, Green TD, et al. Multicenter prevalence of anaphylaxis in clinic-based oral food challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:339-48.
50. Bird JA, Fleischer DM, Groetch M., et al. Additional oral food challenge considerations., *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jun;141(6):2322. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.037. Epub 2018 Apr 22
51. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Wheat-Dependent Cofactor-Augmented Anaphylaxis: A Prospective Study of Exercise, Aspirin, and Alcohol Efficacy as Cofactors., *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jan;7(1):114-121
52. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2016 Jan;46(1):10-20. doi: 10.1111/cea.12640. PMID: 26381478.
53. Ukleja-Sokołowska N, Zacniewski R, Gawrońska-Ukleja E, et al. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in a patient allergic to peach. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018 Jan-Dec;32:2058738418803154. doi: 10.1177/2058738418803154. PMID: 30270687; PMCID: PMC6168719.
54. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 May;8(5):1477-1488.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.012. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32224232; PMCID: PMC7195089.
55. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, et al. COVID-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic - an EAACI/ARIA Position Paper. *Allergy.* 2020 Jun 12;10.1111/all.14453. doi: 10.1111/all.14453. Epub ahead of print. PMID: 32531110; PMCID: PMC7323448.
56. Cardinale F, Ciprandi G, Barberi S, et al. and the SIAIP Task Force. Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr.* 2020 Jun 16;46(1):84. doi: 10.1186/s13052-020-00843-2. PMID: 32546234; PMCID: PMC7296524.
57. Kowalski ML, Bartuzi ZB, Bręborowicz AN, et al. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. *Alergia Astma Immunologia.* 2020 Mar 1;25(1):2-7.
58. <https://www.pta.med.pl/wp-content/uploads/PTA-COVI19-Stanowisko-update-02.06.2020.pdf> [data pobrania 3.12.2020].