

# CZĘŚĆ 6

## Zagadnienia różne

Redakcja części: MIKE PETRIZZI



# DIAGNOSTYKA ALERGII I IMMUNOTERAPIA

Harold H. Hedges III

Wśród podstawowych rodzajów testów skórnych w diagnostyce alergii wymienia się (1) pojedyncze testy punktowe (*single prick tests* – SPT) – nakłucie skóry pod kątem 45 stopni i przez kroplę wcześniej nałożonego alergenu; (2) zmodyfikowane testy punktowe (*skin puncture tests*) – nakłucie skóry pod kątem 90 stopni i przez kroplę wcześniej nałożonego alergenu; (3) gotowe testy wieloalergenowe, które pozwalają umieścić na skórze jednocześnie liczne alergeny. Wszystkie trzy rodzaje testów są ograniczone do naskórka. Aplikatory wieloalergenowe zdobyły popularność dzięki bezpieczeństwu, łatwości użycia, powtarzalności i łatwości odczytu. Dostępne komercyjnie są Multi-Test II (Lincoln Diagnostics, Decatur, Ill; ryc. 63-1), Quintest (Hollister-Stier Laboratories, Spokane, Wash.; ryc. 63-2) i Omni (Greer Laboratories, Lenoir, NC).

Chociaż Multi-Test II zalicza się do testów punktowych, porównywalny jest z *testem śródskórnym* (*intradermal test* – ID), przy zastosowaniu rozcieńczenia alergenu 1:1000. Liczne badania wykazały, że pozytywny wynik testu śródskórnego (rozcieńczenie alergenu 1:100) po negatywnym teście punktowym (przy użyciu stężenia 1:20) ma niewielkie lub zerowe znaczenie kliniczne; z tego powodu nie jest zalecany (zob. dalsze omówienie).

W przeciwieństwie do testów punktowych, testy śródskórne dotyczą głębszych warstw, tzn. skóry właściwej.

Starsze *testy skaryfikacyjne* nie są tak odtwarzalne ani godne zaufania jak SPT, a przez to niezalecane.

Testy skórne *in vitro* (np. test radioalergosorpcji [*radioallergosorbent test* – RAST]) wykonywane są w laboratoriach referencyjnych. Nie ma gotowych zestawów do przeprowadzenia testu w gabinecie, gdyż procedura obejmuje jedynie pobranie i analizę próbki krwi. Jest to metoda z wyboru u pacjentów, u których obserwuje się dermatografizm, hiporeaktywną skórę, wyprysk i jakkolwiek chorobę skóry ograniczającą przydatność testów skórnych, lub u chorych z źle kontrolowaną astmą.

Identyfikacja alergenów pomaga zapobiegać ekspozycji na nie oraz pokierować leczeniem; dostarcza również podstaw do immunoterapii. Jak stwierdził Nelson i współpracownicy [1996], „immunoterapia to jedyna metoda terapii dająca potencjalną możliwość wyleczenia choroby ze względu na jej unikalne własności zmiany historii naturalnej alergicznej choroby układu oddechowego i nadwrażliwości na jad błonkoskrzydłych (*Hymenoptera*). Wiele osób sugeruje, że immunoterapia to rozsądna opcja, która może być bezpiecznym i ekonomicznym postępowaniem u znacznej liczby pacjentów”. Wcześniejsze rozpoczęcie immunoterapii w chorobach alergicznych może zapobiec (a nie tylko zmniejszyć nasilenie) odpowiedzi zapalnej, uchronić przed rozwojem astmy u dzieci z zapaleniem błony śluzowej nosa i umożliwić rozpoczęcie leczenia, gdy nadwrażliwość pacjenta jest jeszcze mniej nasiloną. Może być ona jedynym bezpiecznym wyjściem dla pacjentów, których praca wymaga czujności, a którzy nie tolerują leków antyhistaminowych (piloci, kierowcy ciężarówek). *Jest ogólnie przyjęte, że pozytywny wynik testu punktowego lub in vitro niekoniecznie oznacza nadwrażliwość objawiającą się klinicznie, tak więc by immunoterapia była skuteczna, konieczne jest decydowanie się na nią w powiązaniu z wywiadem chorobowym.*

[W Polsce w diagnostyce alergii stosowane są również testy płatkowe (*patch tests*; znane również pod niepoprawną nazwą „naskórkowe”). Służą one potwierdzeniu alergii kontaktowej (opóźnionej) na związki drobnocząsteczkowe (hapteny): metale, leki, substancje zapachowe, żywice naturalne (propolis) oraz syntetyczne, tworzywa sztuczne, rośliny. Testy płatkowe w połączeniu z naświetlaniem promieniami ultrafioletowymi, zwykle UVA, wykorzystuje się do wykrywania fotoalergii. Alergia kontaktowa leży u podstaw alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Często w praktyce stosowane są plastry do aplikacji testów płatkowych z komorami IQ Ultra (*Chemotechnique Diagnostics*) wypełnionymi substancjami testowymi. Testowane substancje nakłada się na skórę za pomocą specjalnych komór umocowanych na hipoalergicznym przylepcu. Komory wypełnia się testowanymi substancjami, a następnie nakleja na skórę grzbietu (dzień pierwszy badania: D1). Po aplikacji testów nie można moczyc pleców, należy również unikać gwałtownych ruchów i przepocenia. Substancje pozostawia się na skórze pacjenta przez 48 godzin. Po usunięciu plastra z komorami, nadmiar substancji testowej usuwa się, przykładając bibułę filtracyjną. Ocena reakcji skórnej następuje bezpośrednio po zdjęciu przylepców (3 dzień badania, ok. 48 godz. po założeniu) oraz w kolejnych dniach (D4 oraz D5 lub D7, czyli po ok. 72 oraz 96 lub 168 godz. od naklejenia komór z haptentami na skórę) – przyp. tłum.].

## WSKAZANIA

Całoroczny lub sezonowy nieżyt nosa, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, nieżyt nosa wraz z zapaleniem ucha środkowego i anafilaksja w odpowiedzi na użądlenia błonkoskrzydłych to główne wskazania do wykonania testów alergicznych. Należy wykonać testy na alergeny traw, drzew, pyłków, pleśni oraz poszczególnych owadów i naskórka zwierząt. Można wykonać ograniczony zakres testów na alergeny pokarmowe. Ponieważ testy alergiczne i prowadzenie immunoterapii u pacjentów chorujących na astmę stanowi pewne niebezpieczeństwo, należy starannie rozważyć stosunek korzyści i ryzyka. Wielu chorych na astmę ma towarzyszący nieżyt nosa, którego wyleczenie powoduje lepszą kontrolę astmy.

## PRZECIWSKAZANIA

- Jakikolwiek stan, który upośledza zdolność pacjenta do pokonania rzadkiej reakcji anafilaktycznej (np. nadciśnienie lub niestabilna choroba wieńcowa).
- Mimo że u większości pacjentów z alergią lekarz podstawowej opieki zdrowotnej może bezpiecznie przeprowadzać diagnostykę i leczenie, należy skonsultować u alergologa pacjentów z reakcją anafilaktyczną w wywiadzie (szczególnie na ukąszenia owadów), nadwrażliwością na środki znieczulające i słabo kontrolowaną, umiarkowaną lub ciężką astmą oskrzelową. Należy wykazać się dużą ostrożnością.
- Immunoterapii z reguły nie rozpoczyna się u kobiet w ciąży. Pacjentki z alergią będące w trakcie terapii podtrzymującej, które zajądą w ciążę, mogą kontynuować odczulanie w trakcie trwania ciąży.



**Rycina 63-1** Multi-Test firmy Lincoln Diagnostics. (Dzięki uprzejmości: Lincoln Diagnostics, Decatur, Ill).

- Pacjenci stosujący beta-blokery powinni mieć zmieniony lek na alternatywny, zanim przeprowadzi się u nich testy alergiczne i rozpocznie immunoterapię, gdyż beta-blokery zaburzają odpowiedź na adrenalinę, niezbędną do leczenia reakcji anafilaktycznej, jeśli się ona pojawi.
- Pacjenci, u których obserwuje się dermatografizm (który sprawia, że testy skórne nie są wiarygodne), cierpiący na przewlekłą chorobę skóry ograniczającą dostęp do zdrowej skóry, oraz ci, którzy są niezdolni (fizycznie lub psychicznie) do komunikacji na temat obserwowanych objawów, powinni mieć przeprowadzone badanie *in vitro*.
- Nie ma ograniczeń wiekowych (zarówno u młodych, jak i starszych osób) do wykonania testów skórnych w celu diagnostyki podejrzewanego alergii wziewnej, ale z reguły nie wykonuje się ich poniżej 3 r.ż. Alergia pokarmowa może być potwierdzona przez testy z odpowiednimi alergenami (SPT lub RAST). Inne (niealergiczne) reakcje nadwrażliwości pokarmowej wymagają zastosowania diety eliminacyjnej dotyczącej pojedynczego lub licznych produktów.
- Leki antyhistaminowe i steroidy mogą zaburzać odpowiedź na testy alergiczne i należy je odstawić przed ich przeprowadzeniem. Starsze, krótko działające leki przeciwhistaminowe powinny być odstawione 48 godz. przed testami. Dłużej działające leki przeciwhistaminowe wymagają wydłużenia okresu nieprzyjmowania leku do 7–10 dni. Steroidy należy odstawić ok. 2–4 tyg. wcześniej. Niezbędne jest wykonanie kontroli pozytywnej i negatywnej, zwłaszcza gdy pacjent stosował wyżej wymienione leki, co pomaga zweryfikować wyniki testów alergicznych. Kontrola pozytywna (histamina) zwykle powoduje powstanie 7–10-milimetrowego bąbla (i jest zawsze odczytywana jako 3+). Jeśli odpowiedź na histaminę jest słabsza, oznacza to, że jest tłumiona przez leki przeciwhistaminowe lub inne. Na testy *in vitro* (np. RAST) leki antyhistaminowe, steroidy ani inne substancje nie mają wpływu, toteż ich przyjmowanie może być kontynuowane przed przeprowadzeniem badania.



**Rycina 63-2** Quintest firmy Hollister-Stier. (Dzięki uprzejmości: Hollister-Stier Laboratories, Spokane, Wash).



**Rycina 63-3** Typowy panel do przeprowadzenia testu przesiewowego z sześcioma alergenami.

## TESTY PRZESIEWOWE W DIAGNOSTYCE ALERGII

Właściwą i ekonomiczną metodą jest wykonanie testów przesiewowych w kierunku 6–10 alergenów, zanim wykona się test z kompletnym zestawem alergenów (ryc. 63-3). Typowy zestaw do badania przesiewowego zawiera kontrolę pozytywną (histaminę) oraz negatywną (glicerol-sól fizjologiczna), mieszanke roztoczy kurzu domowego, alergeny kota, drzew, traw, ziół i pleśni z danego obszaru geograficznego. Lekarz i pacjent mający opory przed wykonaniem testu na 6 alergenów w celu badania przesiewowego mogą zastosować drugi panel, obejmujący 8 alergenów, w tym alergeny psa, ptaków, karaluchów, jedwabiu, a następnie drzew, traw, ziół i pleśni.

Przed interpretacją wyników testów alergicznych należy zawsze sprawdzić odpowiedź na kontrolę pozytywną oraz negatywną. Gdy odpowiedź na wszystkie alergeny z panelu służącego do badania przesiewowego jest negatywna (z wyłączeniem kontroli pozytywnej; zob. ryc. 63-13), prawdopodobieństwo alergii jest niższe niż 3%. Ok. 50% pacjentów cierpiących na nieżyt nosa, u których wykonano Multi-Test lub test *in vitro*, będzie miało wyniki negatywne. Ci pacjenci chorują na niealergicznego nieżyta nosa. Identyfikacja niealergiczych czynników wywołujących jest niezbędna do właściwej opieki medycznej. Jednakże u ok. 50% pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa podłoże objawów jest alergiczne. U wielu pacjentów występuje postać mieszana, co oznacza, że objawy są spowodowane zarówno czynnikami alergicznymi, jak i niealergicznymi.

Jak wspomniano wcześniej, badania przesiewowe mogą być przeprowadzone zarówno przy użyciu SPT, jak i metod *in vitro*. Phadiatop (Pharmacia & Upjohn Diagnostics, Uppsala, Szwecja) oraz Multiple Inhalant Allergy screen (MIA; LabCorp, Burlington, NC) są testami skriningowymi RAST z wykorzystaniem 10 alergenów. Testy przesiewowe *in vitro* zwykle zawierają ok. 10 najczęstszych alergenów, włączając trawy, drzewa, zioła, pleśnie w zależności od danego obszaru geograficznego, roztocza kurzu domowego, sierść kota. Testy *in vitro* przeprowadzane są przez różne laboratoria. Próbkę krwi wysyła się do danej firmy w celu zbadania. Nie ma gotowych zestawów do wykonania badania w gabinecie.

Jeśli wyniki wyżej wymienionych testów są negatywne, nie ma potrzeby przeprowadzania kolejnych badań. Badanie przesiewowe jest bardzo ekonomiczną metodą w selekcjonowaniu pacjentów, u których alergia nie występuje (typowy koszt Blue Cross/Blue Shield do wykonania SPT wynosi obecnie 7\$ za alergen. Kontrola negatywna i pozytywna nie są płatne, stąd cena całkowita 42\$. Cena badania *in vitro* wynosi 15–25\$ w zależności od wykonującej je firmy).

Pojawianie się objawów wczesną wiosną zwykle koreluje z pozytywnym wynikiem testów skórnych na alergeny drzew. Gdy objawy pojawiają się latem, na ogół ma to związek z alergią na trawy, a jesienny początek dolegliwości wiąże się z alergią na zioła. W cieplejszym klimacie występuje nakładanie się tych okresów. Objawy całoroczne mają związek z alergią na roztocza kurzu domowego, pleśnie, owady lub zwierzęta. Często u tego samego pacjenta występują objawy całoroczne z sezonowym zaostrzeniem.

## PRZYGOTOWANIE PACJENTA DO PROCEDURY

- *Zebrańie wywiadu* dotyczącego nieżyty nosa i astmy.
- *Ocena dziedzicznych, alergicznych i niealergicznych czynników wywołujących*, leków stosowanych w przeszłości oraz obecnie, stopnia ciężkości objawów i czasu ich trwania, wtórnych infekcji oraz pogorszenia jakości życia wynikającego z objawów.
- *Przeprowadzenie badania fizykalnego* w celu oceny objawów choroby atopowej, takich jak wyciek z nosa (zwłaszcza gdy jest przejrzysty i związany z upośledzeniem drożności nosa i błado-niebieskim kolorem oraz obrzękiem małżowin), alergiczne „cienie” pod oczami, zapalenie spojówek i dowody odwracalności choroby dróg oddechowych.
- *Spirometria oraz pomiar szczytowego przepływu wydechowego (peak expiratory flow – PEF)* są pomocne w identyfikacji oraz monitorowaniu towarzyszącej astmy. Pacjenci ze słabo kontrolowaną astmą (nasiloną pierwszosekundowa objętość wydechuwa [*forced expiratory volume in 1 second – FEV<sub>1</sub>*] < 70% ich *własnego najlepszego wyniku*) nie powinni mieć przeprowadzanych testów skórnych ani otrzymywać immunoterapii, zanim nie zastosuje się u nich leczenia, a ich stan nie ustabilizuje się. W tej sytuacji bezpieczną i zalecaną metodą są testy *in vitro*.
- Poinformowanie pacjenta o przebiegu testów, ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, typach pojawiających się reakcji (miejscowych i uogólnionych) oraz dostępnym leczeniu na wypadek ich wystąpienia. Pacjenci lub rodzice nieletnich powinni podpisać formularz świadomej zgody [Lockey i wsp., 2004].
- Pouczenie pacjenta, by unikał starszej generacji krótko działających leków przeciwhistaminowych przez 48 godz. przed przeprowadzeniem testów. *Dłużej działające leki przeciwhistaminowe powinny zostać odstawione 7–14 dni przed wykonaniem badania*. Należy pamiętać, że aby można było uznać testy za wiarygodne, pozytywna kontrola z histaminą powinna wywołać odpowiedź w postaci 7–10-milimetrowego bąbla.
- Udzielenie wyjaśnień odnośnie do częstości wizyt oraz czasu trwania immunoterapii (iniekcje co tydzień lub 2 tyg. przez 3–5 lat), oczekiwanej odpowiedzi oraz kryteriów zaprzestania leczenia (brak objawów przy niewielkiej ilości leków lub bez farmakoterapii, a także brak nasilania się objawów wraz z wydłużaniem przerw pomiędzy wstrzyknięciami).

## WYPOSAŻENIE

### Do testów skórnych

- Aplikatory i zestawy do wieloalergenowych testów skórnych (Multi-Test II, Quintest, Greer)
- Indywidualne aplikatory do okazjonalnych testów z jednym lub dwoma alergenami Duotip [Lincoln Diagnostics], Morrow Brown Needle [Alkaline Corporation, Oakhurst, NJ]; ewentualnie część aplikatora do wielu testów może zostać odłączona i użyta osobno.
- Gaziki nasączone alkoholem do oczyszczenia miejsca wykonania testów
- 30–50 standaryzowanych alergenów lub koncentratów 1:20 w/v (waga/objętość [*weight/volume*]) zgodnych z charakterystyką obszaru geograficznego na podstawie publikowanych danych bądź informacji dostarczanych przez producentów wyposażenia do diagnostyki alergii (roztocza kurzu domowego występują jedynie jako koncentrat w rozcieńczeniu 1:100).
- Fosforan histaminy (2,75 mg/ml) do kontroli pozytywnej oraz sól fizjologiczna do kontroli negatywnej
- Formularz do zapisu wyników (ryc. 63-4)
- Czarny marker do pisania na skórze
- Licznik czasu mogący odliczyć przynajmniej 20 min
- Linijka z podziałką milimetrową
- EpiPen, Ana-Kit lub adrenalina; albuterol
- Zestaw do resuscytacji w przypadku rzadkiego powikłania, ja-

kim jest reakcja anafilaktyczna (taki sam jak do wykonywania wstrzyknięć w gabinecie lekarskim; zob. rozdz. 64, Anafilaksja)

- Jednorazowe strzykawki z igłą średnicy 26–27 do testu próbówkowego (zob. dział dotyczący testów śródskórnych i w próbówce)

### Do testów metodą radioalergosorbpcji i innych testów *in vitro*

- Sprzęt do pobierania krwi
- Zestaw do wysyłki lub instrukcje dostarczone przez laboratorium wykonujące RAST

## TECHNIKA

### Testy punktowe

Testy *punktowe* wykonuje się, umieszczając kroplę skoncentrowanego alergenu (zwykle 1:20 w/v) na skórze ramienia lub pleców, a następnie wciskając igłę do naskórka pod kątem 45 stopni. Końcówkę igły następnie unosi się, co powoduje delikatne ukłucie. Jeśli test jest wykonany właściwie, nie powinna pojawić się krew (ryc. 63-5 i 63-6A). Zmodyfikowany test punktowy wykonuje się podobnie, skórę nakłuwa się jednak pod kątem 90 stopni (ryc. 63-6B). Wyposażenie do *przeprowadzenia testu* zostało wymienione wcześniej. Zastosowanie Multi-Test II opisano tutaj szczegółowo, ponieważ jest to test bezpieczny, łatwy do przeprowadzenia, od-twarzalny i wiarygodny. Firma Lincoln Diagnostics może dostarczyć materiał wideo pokazujący wykonanie zabiegu.

### Metoda z wykorzystaniem aplikatora Multi-Test

Multi-Test II to sterylny aplikator wieloalergenowy do jednorazowego użytku, który umożliwia jednoczesną aplikację 8 alergenów. Mimo że zalicza się go do testów punktowych, jego wiarygodność jest porównywalna z testami śródskórnymi, z zastosowaniem rozcieńczenia alergenu 1:1000. Laboratoria, które dostarczają koncentratów alergenowych, powinny pomóc w określeniu najodpowiedniejszych typów alergenów dostosowanych do obszaru geograficznego, w którym przebywa pacjent. System składa się z aplikatora oraz tacy z zagłębieniami (Dipwell tray) (ryc. 63-7).

#### Uzupełnianie alergenów w Dipwell tray

1. Ustalenie wzorcowej listy panelu antygenów (każdy powinien zawierać 8 antygenów), które mają zostać wykorzystane do testów, a następnie wprowadzenie ich nazw do formularza. Konieczne jest, by za każdym razem umieścić dany alergen w tym samym zagłębieniu testowym na tace. Należy wykonać kopię listy, by zapisać na niej wyniki testów i odnieść się do niej przy uzupełnianiu alergenu.
2. Opisanie (ponumerowanie) każdego panelu jako A, B, C, D itp.
3. Panele alergenowe wykonuje się przez dodanie 1 ml (wystarczającego na 100 aplikacji) każdego koncentratu alergenu (1:20 w/v w 50% glicerynie lub standaryzowany wyciąg) do każdego zagłębienia ponumerowanego od 1 do 8. Wypustki aplikatora są również ponumerowane od 1 do 8 i odpowiadają poszczególnym wgłębieniom na tacy. Każda taca Dipwell zapewnia 3 panele alergenowe, każdy z 8 wypustkami (główkami) testowymi (ryc. 63-7).
4. Panel A (panel do testu przesiewowego) zawiera kontrolę pozytywną w dołeczku A1 i negatywną w zagłębieniu A8. W zagłębieniach A2 do A7 umieszczone są najczęstsze alergeny traw, drzew, ziół i pleśni z danego obszaru oraz alergeny roztoczy, kurzu domowego oraz kota.

**UWAGA:** *Ten panel pozwala na identyfikację ponad 95% osób uczulonych. Negatywny wynik testu przesiewowego (nie licząc*

**Formularz do zapisywania wyników**

Imię i nazwisko pacjenta: \_\_\_\_\_ Wiek: \_\_\_\_\_ Płeć: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
 Numer identyfikacyjny: \_\_\_\_\_ Zlecono przez: \_\_\_\_\_ Wykonano przez: \_\_\_\_\_  
 Pierwszy test      Ponowny test

<b>Zestaw A Przesiew I</b>					
Miejsce: <input type="checkbox"/> Plecy <input type="checkbox"/> Przedramię					
Numer	Antygen	Nasilenie	Bąbel	Rumień	Uwagi
1	Kontrola pozytywna		mm	mm	
2	Roztocza		mm	mm	
3	<i>Alternaria</i>		mm	mm	
4	Kot		mm	mm	
5	Wiąz		mm	mm	
6	Wiechlina		mm	mm	
7	Ambrozja (Astrowate)		mm	mm	
8	Kontrola negatywna		mm	mm	
<b>Zestaw B Przesiew II</b>					
Miejsce: <input type="checkbox"/> Plecy <input type="checkbox"/> Przedramię					
Numer	Antygen	Nasilenie	Bąbel	Rumień	Uwagi
1	Pies		mm	mm	
2	Karaluch		mm	mm	
3	Pierze		mm	mm	
4	Jedwab		mm	mm	
5	T.O.E.		mm	mm	
6	<i>Epicoccum</i>		mm	mm	
7	Trawa bermudzka		mm	mm	
8	<i>Plantago lanceolata</i>		mm	mm	
<b>Zestaw C Panel III (grzyby)</b>					
Miejsce: <input type="checkbox"/> Plecy <input type="checkbox"/> Przedramię					
Numer	Antygen	Nasilenie	Bąbel	Rumień	Uwagi
1	<i>Pullularia</i>		mm	mm	
2	<i>Aspergillus</i>		mm	mm	
3	<i>Cephalosporium</i>		mm	mm	
4	<i>Cladosporium</i>		mm	mm	
5	<i>Fusarium</i>		mm	mm	
6	<i>Mucor</i>		mm	mm	
7	<i>Penicillium</i>		mm	mm	
8	<i>Helminthosporium</i>		mm	mm	
<b>Zestaw D Panel IV (drzewa)</b>					
Miejsce: <input type="checkbox"/> Plecy <input type="checkbox"/> Przedramię					
Numer	Antygen	Nasilenie	Bąbel	Rumień	Uwagi
1	Olcha		mm	mm	
2	Brzoza		mm	mm	
3	Topola		mm	mm	
4	Wiązowiec południowy		mm	mm	
5	Klon jesionolistny		mm	mm	
6	Sosna		mm	mm	
7	Ambrowiec		mm	mm	
8	Platan zachodni		mm	mm	

**Rycina 63-4** Przykładowy formularz do zapisywania wyników. (Dzięki uprzejmości: Lincoln Diagnostics, Decatur, Ill).

kontroli negatywnej) wskazuje na niealergiczne podłoże nieżytu nosa lub astmy. Nie jest wskazane przeprowadzanie dalszej diagnostyki. Zmniejsza to całkowity koszt badań w kierunku alergii. Gdy test przesiewowy jest dodatni, przeprowadza się dalsze testy z użyciem dodatkowych alergenów z danego ob-

szaru geograficznego (zwykle 30–40). Dodatkowy panel można również wykorzystać do diagnostyki alergii na częste alergeny pokarmowe (np. mleko, kukurydzę, pszenicę, jaja, soję, cukier, drożdże piekarnicze i wieprzowinę).

Zestaw E Panel V (trawy)					
Miejsce: <input type="checkbox"/> Plecy <input type="checkbox"/> Przedramię					
Numer	Antygen	Nasilenie	Bąbel	Rumień	Uwagi
1	Dąb		mm	mm	
2	Hikora/pekan		mm	mm	
3	Cedr		mm	mm	
4	Tymotka łąkowa		mm	mm	
5	Trawa <i>Smuts</i>		mm	mm	
6	Trawa bermudzka		mm	mm	
7	Trawa <i>Johnson</i>		mm	mm	
8	<i>Paspalum notatum</i>		mm	mm	

Zestaw F Panel VI (zioła)					
Miejsce: <input type="checkbox"/> Plecy <input type="checkbox"/> Przedramię					
Numer	Antygen	Nasilenie	Bąbel	Rumień	Uwagi
1	Rzepień		mm	mm	
2	Szczaw		mm	mm	
3	Komosa biała		mm	mm	
4	Pokrzywa		mm	mm	
5	Szarłat		mm	mm	
6	<i>Iva annua</i>		mm	mm	
7	Solanka kolczysta		mm	mm	
8	<i>Amaranthus tuberculatus</i>		mm	mm	

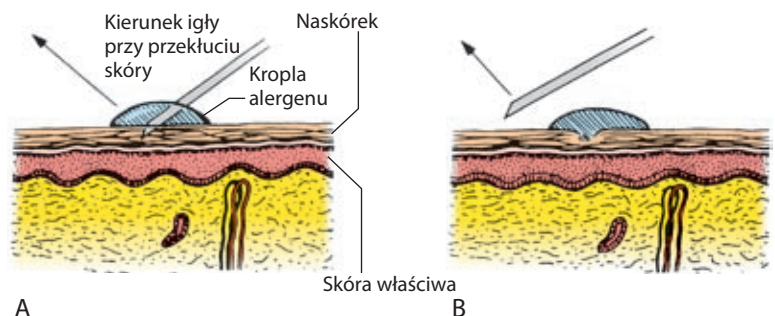
Zestaw G (pokarm)					
Miejsce: <input type="checkbox"/> Plecy <input type="checkbox"/> Przedramię					
Numer	Antygen	Nasilenie	Bąbel	Rumień	Uwagi
1	Wołowina		mm	mm	
2	Kukurydza		mm	mm	
3	Jaja		mm	mm	
4	Mleko		mm	mm	
5	Wieprzowina		mm	mm	
6	Soja		mm	mm	
7	Pszenica		mm	mm	
8	Drożdże piekarnicze		mm	mm	

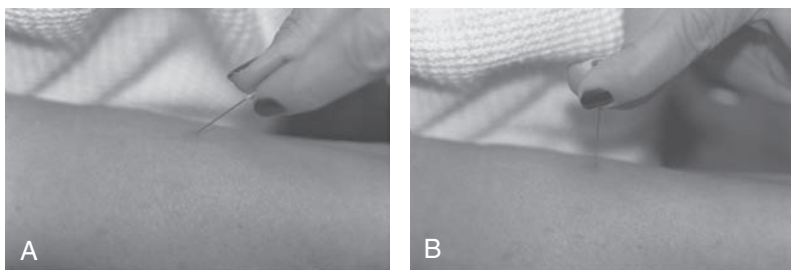
  

Zestaw H					
Miejsce: <input type="checkbox"/> Plecy <input type="checkbox"/> Przedramię					
Numer	Antygen	Nasilenie	Bąbel	Rumień	Uwagi

Rycina 63-4 Cd.

**Rycina 63-5** Sposób wykonania testu skórniego punktowego SPT. **A**, Kroplę alergenu umieszcza się na skórze, a igłę o rozmiarze 27 wprowadza przez kroplę alergenu do powierzchniowej warstwy skóry. **B**, Igłą przekłuwa się skórę pod kątem 45 stopni, umożliwiając alergenowi kontakt z uczulonymi komórkami tuczными naskórka, a następnie unosi się jej końcówkę. Skóra właściwa nie jest uszkodzona, a krwawienie w tym miejscu nieobecne lub minimalne.





**Rycina 63-6** A, Test skórnym punktowym (kąt 45 stopni). B, Zmodyfikowany test punktowy (kąt 90 stopni). W przypadku obu metod przekłuwany jest jedynie naskórek.



**Rycina 63-7** Plastikowe aplikatory w tacy Dipwell.



**Rycina 63-8** Plastikowy jednorazowy aplikator z zestawu Multi-Test II.



**Rycina 63-9** Aplikacja „załadowanego” aplikatora.

5. Tace przechowuje się w lodówce, w łatwy sposób umieszczając je jedna na drugiej.

#### Aplikacja Multi-Test

1. Tacę, która została wypełniona według powyższych wskazówek, umieszcza się na płaskiej powierzchni, stawiając „ruszowanie”, tak by rączka „T” była skierowana w przeciwnym kierunku do przeprowadzającego badanie.
2. Należy wyjąć sterylny aplikator z opakowania (trzymając za niebieską kropkę u góry) przez pociągnięcie etykiety na niebieskiej kropce. To ustawia rączkę w kształcie litery T w kierunku

#### Ramka 63-1. Ocena wyników Multi-Test (w systemie pięciokrotnych rozcieńczeń)

Multi-Test oceniany jest przez porównywanie reakcji na alergen z kontrolą negatywną (glicerol-sól fizjologiczna) i pozytywną (histamina), które umieszczono w tym samym czasie w tej samej okolicy.

0	Brak reakcji lub bąbel do 3 mm średnicy w miejscu kontroli negatywnej
1+	Bąbel większy niż kontrola negatywna, zwykle 3–4 mm
2+	Bąbel 5–7 mm
3+	Bąbel 7–10 mm (rozmiar kontroli pozytywnej)
4+	Jakakolwiek reakcja większa niż kontrola pozytywna, ale bez pojawienia się wypustek
5+	Jakakolwiek reakcja większa niż kontrola pozytywna wraz z pojawieniem się wypustek

od trzymającego, pozwalając właściwie umieścić aplikator na tacy (ryc. 63-8).

3. Należy umieścić aplikator w wypełnionej tacy Dipwell (ryc. 63-7). W ten sposób na końcówkach aplikatora umieszczane są alergeny.
4. Należy przemyć skórę gazikiem nasączonym w alkoholu i pozostawić do wyschnięcia.
5. Czarnym markerem do skóry zaznaczyć (ponumerować) testowane miejsca na skórze, odpowiednio do części aplikatora (A, B, C, D).
6. Umieścić panel A (do testów przesiewowych) na zgięciowej powierzchni przedramienia (wspartego na poduszce, by utrzymać płaską powierzchnię) z rączką w kształcie litery T skierowaną w stronę głowy pacjenta (ryc. 63-9). Ruchem kołyszącym prawo-lewo i góra-dół dociskać końcówki aplikatora do skóry. Gdy użyje się właściwego nacisku, na skórze będzie widoczny odcisk każdej główki aplikatora. Nie powinno pojawić się krwawienie; jeśli do niego doszło, należy zmniejszyć siłę nacisku. Po kilkunastu aplikacjach powinno się już potrafić odpowiednio dostosować ucisk na skórę.
7. Pozytywny wynik testu na alergeny drzew, traw, ziół lub pleśni powinien skłonić do zbadania reakcji na wszystkie pozostałe istotne alergeny z danego obszaru, które sugeruje wywiad. Ich całkowita liczba jest zmienna i wynosi w zależności od lokalizacji od 20 do 40. Umieszcza się je na plecach pacjenta, podczas gdy on leży w pozycji twarzą do dołu; test można wykonać podczas tej samej wizyty (ryc. 63-10). Powierzchnia musi być płaska, by zapobiec splywaniu alergenów i wymieszaniu się ich z innymi. Należy unikać miejsc owłosionych, gdyż utrudniają one odczyt wyników testu.

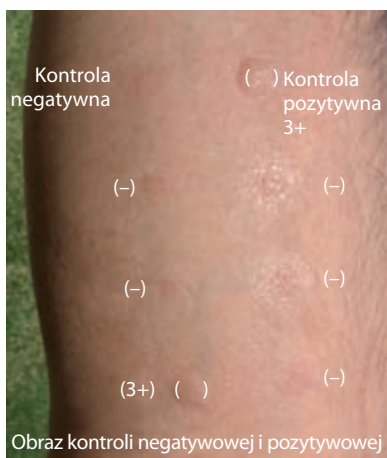
#### Interpretacja wyników

Jak przedstawiono w ramce 63-1, odpowiedź pozytywna to pojawienie się bąbla. Może być obecny rumień, nie jest on jednak istotny przy ocenie wyników.



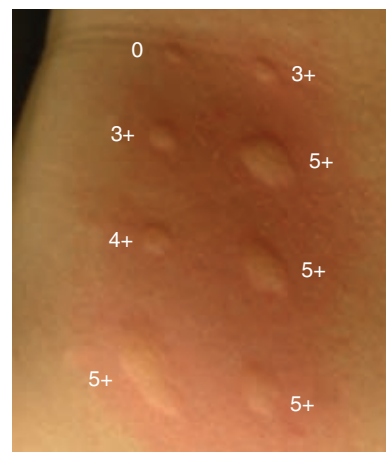


**Rycina 63-10** Dodatkowy panel testowy na plecach pacjenta.



**Rycina 63-11** Przykład pozytywnego wyniku testu przesiewowego (reakcja 3+). Dodatni wynik testu na trawy, drzewa, zioła lub pleśnie wymusza uzupełnienie testu o panel alergenów z danego obszaru.

- Bąbel to białe lub szare uniesienie naskórka w miejscu poddanym testowi. Bąbel może być otoczony obszarem rumienia. Jedynie rozmiar i kształt bąbla są uwzględniane w interpretacji wyniku (zob. ramka 63-1) i odnotowywane w odpowiednim miejscu formularza.
- Obecność bąbla w miejscu kontroli pozytywnej (histamina) (ryc. 63-11), zwykle wielkości 7–10 mm u dorosłych i 6 mm u dzieci, odczytuje się i zapisuje jako reakcja 3+. Jeśli reakcja w miejscu kontroli pozytywnej będzie mniejsza niż 7 mm lub większa niż 10 mm, powinna być odnotowana jako 3+ i odczytana oraz interpretowana po 10 min, gdyż zacznie znikać. Inne miejsca należy oceniać po 20 min.
- Reakcje porównywalne z kontrolą negatywną (sól fizjologiczna lub sól fizjologiczna-glicerol) są negatywne. Nie jest rzeczą niezwykłą, gdy powstaje mały bąbel (1–3 mm) w miejscu kontroli negatywnej (ryc. 63-12). Reakcja opisywana jako 2+ to bąbel o średnicy 3–5 mm, a 3+ oznacza średnicę 5–7 mm. Odpowiedź odczytywana jako 4+ to bąbel większy niż kontrola pozytywna, ale zachowujący formę okrągłą. Reakcja 5+ dotyczy bąbla większego niż kontrola pozytywna z wychodzącymi z niego wypustkami.
- Bąble równe lub większe niż te w miejscu kontroli pozytywnej (histamina) zwykle dobrze korelują z wywiadem dotyczącym ekspozycji na czynniki alergiczne. Reakcje 2+ mają mniejszy związek, 1+ jeszcze mniejszy. Ustalenie korelacji wszystkich wyników testu z danymi z wywiadu jest bardzo ważne w dostosowaniu immunoterapii.
- Gdy kontrola pozytywna jest pozytywna, a odpowiedź na inne alergeny negatywna (ryc. 63-13) występuje niealergiczny nieżyt nosa lub astma. Taki wynik pojawia się w 50% przypadków.
- Gdy wszystkie wyniki testów są pozytywne, wraz z negatywną kontrolą, należy podejrzewać dermografizm (ryc. 63-14).



**Rycina 63-12** Wyniki testu. Wyjaśnienia w tekście. Kontrola negatywna w lewym górnym rogu wykazuje reakcję 1+.



**Rycina 63-13** Przykład negatywnego wyniku testu przesiewowego. Właściwy wynik kontroli negatywnej i pozytywnej; we wszystkich innych miejscach wynik jest negatywny. Rozpoznanie to niealergiczny nieżyt nosa lub astma oskrzelowa.



**Rycina 63-14** Dermografizm. Wynik kontroli negatywnej jest pozytywny; testy w innych miejscach również są pozytywne.

- Gdy wszystkie wyniki testów są negatywne, wraz z pozytywną kontrolą, należy podejrzewać wpływ leków przeciwhistaminowych lub innych, które mogą osłabiać odpowiedź skóry (ryc. 63-15).
- Wyniki testów są zapisywane (ryc. 63-4), a podpisana kopia stanowi receptę, wysyłaną do laboratorium w celu dostosowania składu preparatów do immunoterapii (zob. dalsze omówienie).



**Rycina 63-15** Brak reakcji w miejscu kontroli pozytywnej (na histaminę), co unieważnia odpowiedź w innych lokalizacjach. Należy podejrzewać wpływ leków przeciwhistaminowych (lub innych).



**Rycina 63-17** Jedyny wynik pozytywny stanowi reakcja na alergeny kota.



**Rycina 63-16** Jedyny wynik pozytywny stanowi reakcja na alergeny roztoczy kurzu domowego.



**Rycina 63-18** Alergiczny nieżyt nosa. Wypustki („nibynóżki”) najlepiej widoczne są w odpowiedzi na alergen *Alternaria*.

- Gdy jedynymi pozytywnymi reakcjami są odpowiedź na alergen roztoczy kurzu domowego (ryc. 63-16) lub kota (ryc. 63-17), bądź obie, *nie ma potrzeby wykonywania dalszych testów w danym momencie*. Zaleca się unikanie ekspozycji oraz *immunoterapię* w kierunku jednego lub obu alergenów. *Unikanie roztoczy kurzu domowego* obejmuje założenie pokrowców na materace i poduszki, regularne odkurzanie, usunięcie wypchanych zwierząt, dywanów i tapicerowanych mebli. Pościel należy prać co tydzień w temperaturze ok. 55°C. Pomocne jest zmniejszenie wilgotności powietrza poniżej 50%. Filtry HEPA pomagają wyeliminować drobne cząsteczki. Idealnie byłoby, gdyby kota można było usunąć z domu, ale wykazano, że jedynie 25% pacjentów i ich rodzin dostosowuje się do tego zalecenia (w ostateczności koty powinny być trzymane z dala od sypialni i nie sypiać w łóżku). Cotygodniowa kąpiel kota zmniejszy ilość alergenów. *W późniejszym okresie można wykonać dodatkowe testy alergiczne, jeśli nie będzie poprawy w zakresie objawów.*
- Wypustki (ryc. 63-18) pojawiają się często i są klasyfikowane jako reakcja 5+.
- Dane z wywiadu mogą sugerować przeprowadzenie dalszych testów na alergeny inne niż pyłki, takie jak alergeny sierści i skóry psa, karaluchy, pióra, zwierzęta gospodarskie i laboratoryjne.

#### Powikłania

- Należy oczekiwać uczucia *świądu* w miejscu wyniku pozytywnego. U pacjentów z silną alergią może pojawić się szybka i rozległa odpowiedź skórna, w tym wystąpienie bąbli pokrzywkowych, rumienia i świądu w ciągu kilku minut. U osób z takim nasileniem reakcji należy obszar testowy przetrzeć do czysta wacikiem z alkoholem i uważać, by nie zanieczyścić okolicy. Spowoduje to, że reakcja pojawi się pomimo przetarcia i może wymagać podania

doustnych leków przeciwhistaminowych lub miejscowych steroidów. Zwykle ustępuje ona w ciągu 30 min do 1 godz.

- Rzadko mogą pojawić się *objawy ogólnoustrojowe*, jak wysypka, świąd podniebienia, uczucie zaciskania w gardle, duszność, nasilenie istniejących objawów (kichanie, wyciek z nosa, świszczący oddech) i niepokój. Wszystkie alergeny należy usunąć przy użyciu alkoholu. Należy podać doustnie lub domięśniowo 50–100 mg difenhydraminy (Benadryl [preparat niedostępny w Polsce – przyp. tłum.]) i uważnie obserwować, monitorując funkcje życiowe. Powinna być dostępna adrenalina 0,3 ml (roztwór 1:1000) dla dorosłych oraz 0,1–0,15 ml dla dzieci – stosuje się ją w razie wystąpienia objawów anafilaksji (bardzo rzadkie). W leczeniu anafilaksji, oprócz podania adrenaliny, należy utrzymać drożność dróg oddechowych, zapobiegać hipotonii oraz zastosować inne typowe metody postępowania. Jeśli nasilają się objawy astmy, należy podać lek rozszerzający oskrzela, np. zastosować inhalację z albuterolu. Jeśli to konieczne, należy monitorować przez kilkanaście godzin stan ogólny pacjenta, w tym ciśnienie krwi oraz funkcje oddechowe, włączając pomiary szczytowego przepływu wdechowego oraz spirometrię. Może być wskazane przewiezienie pacjenta do szpitala w celu intensyfikacji leczenia (zob. rozdz. 64, Anafilaksja).
- Obecność wyników *falszywie ujemnych*.
- Gdy *nie stwierdza się jakiegokolwiek reakcji w miejscu kontroli pozytywnej*, należy podejrzewać hiporeaktywną skórę, jako następstwo przyjmowania leków przeciwhistaminowych, steroidów lub innych. Lekarz powinien przeprowadzić ponowne testy po upływie odpowiedniego czasu od odstawienia leków lub rozważyć wykonanie testu *in vitro*, na który przyjmowane leki nie mają wpływu.

- *Reakcje opóźnione* (zwykle w miejscu badania odpowiedzi na pleśnie) mogą pojawić się do kilku godzin od wykonania testu i utrzymywać się 2–7 dni. Jest to raczej odpowiedź zapalna, niż zależna od IgE, i nie odpowiada na immunoterapię. Pomocna może być aplikacja miejscowych steroidów.

## Testy śródskórne i test próbówkowy

W przeszłości testy śródskórne (*intra*dermal tests – ID) wykonywało się po uzyskaniu negatywnych lub niejednoznacznych wyników testów punktowych, gdy wywiad wyraźnie wskazywał na jakiś alergen. Badania wykazały brak klinicznie istotnej nadwrażliwości, jeśli test SPT był negatywny, a ID pozytywny. Uzyskanie pozytywnego wyniku testu śródskórnego po negatywnym wyniku testów punktowych może nie być właściwą podstawą do wyboru pacjentów do immunoterapii. Test śródskórny jest wykorzystywany do „testu próbówkowego” przed rozpoczęciem immunoterapii. Test próbówkowy potwierdza bezpieczeństwo roztworu do immunoterapii. Test śródskórny potrzebny jest jedynie wraz z pierwszą próbówką. Lekarz powinien w trakcie ID wywołać powstanie 4-milimetrowego bąbla (ryc. 63-19) przez wstrzyknięcie ok. 0,03 ml najslabszego roztworu (rozcieńczenie 1:100 000) w zewnętrzną górną część ramienia przy użyciu strzykawki i igły o numerze 26–27. Test odczytuje się po upływie kilku minut. Zwiększenie się średnicy bąbla do 15 mm wskazuje na nasiloną nadwrażliwość i konieczność dalszego, 10-krotnego lub 5-krotnego, rozcieńczenia roztworu z fiolki (rozcieńczenie 1:1 000 000). Należy pobrać 0,5 ml roztworu z fiolki z alergenem i dodać do 4,5 ml soli fizjologicznej z fenolem (rozcieńczalnik), a następnie powtórzyć test próbówkowy. Rzadko test ten może wywołać ponowne pojawienie się objawów (kichanie, wyciek z nosa, niedrożność nosa lub astmę). Tego typu nawrót objawów wskazuje na zwiększoną ekspozycję na alergeny, które mogły zacząć pylić w okresie następującym po przeprowadzeniu testów i rozpoczęciu immunoterapii. Może być wskazane dalsze rozcieńczenie roztworu do immunoterapii.

## Test radioalergosorpcji

Laboratoria referencyjne przeprowadzają testy *in vitro*. Takie same zasady *testów przesiewowych* stosuje się w odniesieniu do testów punktowych i większość laboratoriów powinna dostarczyć przesiewowy panel alergenów odpowiedni do rejonu geograficznego, zanim poszerzy się go o specyficzne miejscowe alergeny; jeśli tak się nie stanie, można go utworzyć, bazując na alergenach występujących w okolicy. Negatywny wynik testu *in vitro* oznacza brak konieczności dalszego przeprowadzania testów. Na testy *in vitro* nie mają wpływu przyjmowane leki. Ramka 63-2 ukazuje wskazania do przeprowadzenia testu *in vitro*.

W testach *in vitro* alergen jest nakładany na papierowy krążek lub umieszczany w celulozowej zawieszynie, do której dodaje



Bąbel śródskórny o średnicy 4 mm. Test próbówkowy

**Rycina 63-19** Bąbel śródskórny o średnicy 4 mm w odpowiedzi na test próbówkowy.

## Ramka 63-2. Wskazania do testu radioalergosorpcji

Atrofia skóry lub bardzo młody wiek pacjenta  
Dermografizm  
Rozległy wyprysk lub inne choroby skóry  
Dodatni wywiad w kierunku anafilaksji  
Choroby przebiegające z upośledzeniem odporności  
Stosowanie długo działających leków przeciwhistaminowych, steroidów  
Stosowanie beta-blokerów  
Niestabilna choroba wieńcowa  
Niestabilna lub ciężka astma

się surowicę pacjenta. Tworzy się kompleks antygen-przeciwciała, który w połączeniu z radioaktywnym IgE tworzy połączenie antygen-przeciwciała-IgE, wykrywane przez licznik promieniowania gamma. System klasyfikacji dostarcza informacji o ilościowej wartości przeciwciał IgE, na których bazuje immunoterapia. Immunoterapia oparta na testach *in vitro* wykorzystuje pięcio- lub dziesięciokrotne rozcieńczenia. Laboratoria przeprowadzające test *in vitro* z reguły dostarczają zestawów do immunoterapii lub kierują do laboratorium wykonującego takie preparaty. Badanie *in vitro* jest wiarygodne. Tak jak przy testach skórnych, wynik musi być interpretowany w odniesieniu do wywiadu klinicznego.

Badanie *in vitro* jest akceptowaną metodą badania w kierunku poszczególnych antygenów i może być wykorzystane przez lekarzy, którzy nie chcą wykonywać testów skórnych.

## ZALETY TESTÓW SKÓRNYCH

- Pacjent może być poddany badaniu, którego wynik poznaje w ciągu kilku minut, podczas gdy na wyniki testu *in vitro* trzeba czekać tydzień lub dłużej, w zależności od laboratorium.
- Pacjent widzi i doświadcza reakcji, co wzmacnia zrozumienie potrzeby unikania alergenu. Jest to szczególnie pomocne w przypadku alergii na roztocza kurzu domowego, sierść psa i kota.
- Jest mniej trudności w uzyskaniu refundacji kosztów testów skórnych przez firmę ubezpieczeniową. Znaczna liczba ubezpieczycieli odmawia płacenia za wykonanie badania *in vitro*.
- Badanie *in vitro* jest droższe niż testy skórne (3–4\$ za test skórny, 8–15\$ za RAST).

## EDUKACJA PACJENTA PO WYKONANIU BADANIA

Gdy zachodzi potrzeba, poucza się pacjenta o konieczności unikania alergenu i przepisuje odpowiednie leki. Dostępne są broszury opisujące ogólne zasady unikania alergenów, w tym roztoczy kurzu domowego i naskórka/sierści zwierząt. Rozważa się immunoterapię jako uzupełnienie leczenia.

## IMMUNOTERAPIA

Podstawą do zlecenia immunoterapii jest potwierdzenie reakcji nadwrażliwości natychmiastowej w testach SPT, Multi-Test lub *in vitro*, w powiązaniu z wywiadem klinicznym pacjenta i wynikami badania fizykalnego. Ta korelacja jest niezbędnym czynnikiem warunkującym osiągnięcie sukcesu. Gdy rozpoczyna się leczenie u danego pacjenta, należy wykonać test śródskórny (próbówkowy), jak opisano wcześniej. Podskórnie podaje się zwiększające się dawki alergenów aż do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki.

Konwencjonalna immunoterapia oparta jest na systemie 10-krotnych rozcieńczeń, począwszy od 0,1 ml roztworu alergenu w proporcji 1:100 000. Objętość wstrzykiwanego roztworu stop-

### Ramka 63-3. Przykład schematu intensyfikacji dawkowania w cotygodniowej immunoterapii\*

#### Probówka D

1:100 000 w/v	Probówka zielona
Dawka nr 1	0,05 ml
2	0,10
3	0,20
4	0,30
5	0,40
6	0,50

#### Probówka C

1:10 000 w/v	Probówka niebieska
Dawka nr 7	0,05 ml
8	0,10
9	0,20
10	0,30
11	0,40
12	0,50

#### Probówka B

1:1000 w/v	Probówka złota
Dawka nr 13	0,10 ml
14	0,20
15	0,30
16	0,40
17	0,50

#### Probówka A

1:100 w/v	Probówka czerwona
Dawka nr 18	0,05 ml
19	0,10
20	0,15
21	0,20
22	0,25
23	0,30
24	0,35
25	0,40
26	0,45
27	0,50

Leczenie utrzymać przez 1 rok, następnie przez 3–5 lat stosować co 2 tyg., po czym spróbować je zakończyć.

\* Ta sama kombinacja alergenu jest stosowana w probówkach od A do D, ale różnicę stanowi stężenie.

niowo rośnie (0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 ml) co tydzień, przy stopniowym wprowadzaniu roztworów 1 : 100 000, 1 : 10 000, 1 : 1000 i 1 : 100 aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej. Niektóre laboratoria używają do immunoterapii systemu rozcieńczeń 5-krotnych (1 : 325 000, 1 : 62 500, 1 : 12 500, 1 : 2500, 1 : 500, 1 : 100). *Dawka podtrzymująca w obu systemach rozcieńczeń to najwyższa tolerowana dawka, która może zostać przyjęta bez wywoływania istotnych objawów miejscowych (bolesne zgrubienie i zaczerwienienie utrzymujące się powyżej 24 godz.) oraz ogólnych.* Niektórzy pacjenci nie będą w stanie tolerować rozcieńczeń 1 : 100 z powodu reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych, ale immunoterapia przy zastosowaniu niższych stężeń zwykle bywa w ich przypadku skuteczna. Przy stosowaniu systemu 5-krotnych rozcieńczeń Multi-Test i badanie *in vitro* umożliwiają ustalenie dawki początkowej na podstawie stopnia nadwrażliwości na alergen. Im wyższa jest

nadwrażliwość, tym dawka początkowa powinna być bardziej rozcieńczona; im nadwrażliwość niższa, tym dawka początkowa bardziej stężona. Immunoterapię rozpoczyna się zwykle na poziomie 5–25 razy słabszym niż wynik testu, następnie dawkę zwiększa się stopniowo aż do uzyskania dawki podtrzymującej.

Na podstawie wyniku testów odpowiednie laboratorium będzie w stanie skomponować zestaw do immunoterapii składający się z czterech probówek, z których każda zawiera wzrastające stężenie wszystkich odpowiednich alergenów. Jeśli immunoterapia ma obejmować więcej niż 12 alergenów, konieczne są 2 zestawy. Gdy doświadczenie lekarza w leczeniu alergii wzrośnie, może on rozważyć wykonywanie zestawów do immunoterapii we własnym zakresie. Wymaga to dodatkowej przestrzeni oraz personelu. Zgodnie z prawem, zestawy do immunoterapii wykonywane przez komercyjne laboratoria poddane są 2-tygodniowej „kwarantannie”, by zapewnić ich sterylność. Nie dotyczy to zestawów wykonywanych we własnej praktyce. Jako rozcieńczalnik stosuje się roztwór fenolu w soli fizjologicznej z gliceryną lub sól fizjologiczną z gliceryną jako środek umożliwiający wymieszanie roztworu, zapewniający sterylność oraz stabilność produktu.

*Intensyfikacja immunoterapii* (ryc. 63-3) przebiega w rytmie tygodniowym, z dostosowaniem dawki do potrzeb, w zależności od reakcji miejscowych lub ogólnych. Nasilenie objawów i odpowiedzi skórnej, które pojawiają się w okresie pylenia, może wymagać zmniejszenia tempa lub nawet wstrzymania intensyfikacji immunoterapii aż do momentu zakończenia pylenia. Gdy minie sezon, można zwiększać intensywność immunoterapii bez dalszych problemów. Pojawienie się miejscowego obrzęku, pęcherza lub zgrubienia większego niż 2 cm, utrzymującego się powyżej 24 godz., uważa się za istotne. Kolejna dawka powinna zostać zredukowana do takiej, która nie wywołała wymienionych objawów, a zwiększenie dawki powinno zachodzić wolniej dla komfortu pacjenta. Dawki, które odpowiadają za słabsze objawy miejscowe, obejmujące obrzęk i zaczerwienienie, powinny zostać utrzymane na tym samym poziomie lub zmniejszone w zależności od tolerancji. Immunoterapię należy wstrzymać lub opóźnić, gdy 1) występuje choroba przebiegająca z gorączką, 2) pacjent jest nadmiernie wyczerpany, 3) nastąpi ostre nasilenie objawów w czasie sezonu pylenia, 4) pojawi się atak astmy (w trakcie ataku i tuż po nim). Szczytowy przepływ wydechowy powinien utrzymywać się powyżej 70% najlepszej wartości dla danego pacjenta. U pacjentów chorych na astmę przed przystąpieniem do badania lub otrzymaniem wstrzyknięć alergenów nie powinny występować świsty, kaszel, duszność. Astmatycy powinni monitorować swój stan za pomocą pikfometru.

Sposoby na uniknięcie nieprzewidzianych reakcji oraz anafilaksji w trakcie immunoterapii:

- Ocena stanu pacjenta przed wykonaniem wstrzyknięcia.
- Zminimalizowanie ryzyka błędu dotyczącego dawkowania lub sposobu podania leku przez dwukrotną kontrolę schematu dawkowania dla danego pacjenta oraz reakcji na poprzednie dawki.
- Identyfikacja probówki przez samego pacjenta na podstawie zapisanych na niej danych – imienia, nazwiska oraz daty urodzenia.
- Zastosowanie bardziej rozcieńczonych alergenów u pacjentów z silniejszą nadwrażliwością (wykazaną przez test lub stwierdzoną w wywiadzie).
- Obserwacja pacjentów w miejscu wykonywania immunoterapii przez 20–30 min po wykonaniu wstrzyknięć.
- Kontrola stanu pacjenta, w tym miejsca wykonanej iniekcji, zanim uda się on do domu.
- Zmniejszenie o połowę pierwszej dawki nowo przygotowanych ekstraktów.
- Zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia objawów miejscowych lub ogólnych.
- Unikanie podawania wstrzyknięć astmatykom, gdy PEF stanowi < 70% ich najlepszego wyniku.

### Ramka 63-4. Przyczyny niepowodzeń w leczeniu alergii

Pojawienie się nowej alergii  
 Błędy w schemacie dawkowania  
 Niewłaściwa (niedokładna) diagnoza  
 Niewłaściwa dawka w immunoterapii  
 Niekompletne rozpoznanie (czynniki alergiczne i niealergiczne)  
 Dawki zastosowane w immunoterapii poniżej dawek optymalnych  
 Brak właściwej edukacji pacjenta  
 Niealergiczna nadwrażliwość pokarmowa lub na substancje chemiczne  
 Nieunikanie alergenu przez pacjenta  
 Niestosowanie się pacjenta do zaleceń odnośnie do stosowanych leków  
 Polekowy niezbyt nosa

- Unikanie immunoterapii podczas choroby przebiegającej z gorączką.
- Unikanie immunoterapii u pacjentów stosujących beta-blokery.

Ok. 80% alergików odpowiada pozytywnie na immunoterapię, podczas gdy u 20% nie ma reakcji lub jest ona bardzo niewielka (ramka 63-4). Dawki podtrzymujące powinno się podawać przez 3–5 lat, natomiast czas pomiędzy dawkami należy wydłużać do 2 tyg. po pierwszym roku, następnie 2–4 tyg. po drugim roku, przy jednoczesnym uwzględnieniu nawrotu objawów. Pacjent może opuścić poszczególne dawki podczas fazy intensyfikacji oraz podtrzymywania immunoterapii. Wytyczne postępowania po opuszczeniu dawek znajdują się w ramce 63-5 i 63-6.

Po zakończeniu programu immunoterapii po 5 latach u 1/3 pacjentów może istnieć konieczność ponownego rozpoczęcia leczenia z powodu nawrotu objawów. Przyczyny niepowodzenia leczenia podano w ramce 63-4.

### Immunoterapia podjęzykowa

*Immunoterapia podjęzykowa (sublingual immunotherapy – SLIT)* opisana została po raz pierwszy w 1934 r. w Stanach Zjednoczonych i staje się coraz lepiej znana przez lekarzy w USA jako alternatywa do podawania wstrzyknięć. Jest ona powszechnie stosowana w krajach Europy, zwłaszcza we Włoszech i Francji. Bezpieczeństwo i skuteczność immunoterapii podjęzykowej zostały dobrze udokumentowane w prasie fachowej w USA i za granicą. Immunoterapia podjęzykowa to metoda zgodna z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM) i rekomendowana przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization) oraz Cochrane Review. Nigdy nie zdarzył się przypadek śmierci ani poważnej reakcji anafilaktycznej u pacjenta stosującego SLIT. Joint Task Force z American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) twierdzi, że „pomimo wyraźnych dowodów na to, że SLIT jest efektywną metodą, pozostaje wiele pytań bez odpowiedzi, włączając skuteczną dawkę, schematy leczenia, czas trwania terapii. SLIT wydaje się mieć niewiele poważnych działań niepożądanych” [Cox i wsp., 2006].

Obecnie immunoterapia podjęzykowa to pozarejestrowane (*off label*) zastosowanie immunoterapii. Alergeny stosowane do przygotowania SLIT są te same, jak w przypadku wstrzyknięć podskórnych i zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA). Wykazano skuteczność zarówno leczenia opartego na niskich, jak i wysokich dawkach. Efektywne dawki tygodniowe są niemal identyczne jak używane do immunoterapii podskórnej (SCIT). SLIT kontynuuje się przez 3–5 lat przed odstawieniem całkowitym, podobnie jak SCIT. Jediną istotną różnicą jest droga podania.

### Ramka 63-5. Modyfikacja immunoterapii po ominięciu dawki podczas okresu intensyfikacji

3–10 dni	Kontynuacja intensyfikacji
10–14 dni	Powtórzenie ostatniej dawki
14–21 dni	Zmniejszenie dawki o 0,1 ml
Ponad 21 dni	Zmniejszenie dawki o połowę, a następnie ponowne stopniowe zwiększanie

### Ramka 63-6. Modyfikacja immunoterapii po ominięciu dawki podczas okresu podtrzymującego

1–4 tyg.	Kontynuacja dawki podtrzymującej
4–12 tyg.	Półowa dawki podtrzymującej, zwiększanie do dawki podtrzymującej
3–6 mies.	Powrót do roztworu o 10 razy niższym stężeniu (np. jeśli dawka podtrzymująca to 0,5 ml próbówki A [rozcieńczenie 1 : 100], powrót do 0,5 ml próbówki B [rozcieńczenie 1 : 1000])

Próbę odstawienia immunoterapii można podjąć po 3–5 latach, jeśli pacjent nie ma objawów. Przerwa między wstrzyknięciami może być wydłużana od 2 tyg. do 3–4 tyg. Jeśli nie występuje nasilenie objawów po 6 mies. do 1 r., można zakończyć immunoterapię. Średnio u 1/3 pacjentów konieczna jest ponowna immunoterapia w ciągu 2 lat.

Oprócz skuteczności i profilu bezpieczeństwa immunoterapia podjęzykowa przynosi następujące korzyści:

- Krople podjęzykowe można stosować każdego dnia w domu.
- Koszt przygotowania preparatów podjęzykowych jest podobny do kosztu iniekcji.
- Koszt podania alergenu zmniejsza się, ponieważ nie ma konieczności wykonywania wstrzyknięć.
- Pacjent nie traci czasu, pieniędzy ani nie jest narażony na niedogodności w związku z dojazdami do lekarza, czekaniem na iniekcję, okres obserwacji po podaniu leku oraz powrót.
- Pacjent nie opuszcza zajęć szkolnych lub pozaszkolnych, by przyjąć zastrzyk.
- Nie ma strachu związanego z wkłuciem, obserwowanego u dzieci (i niektórych dorosłych).
- Nie pojawia się rumień ani bolesna reakcja miejscowa w miejscu iniekcji.
- Można ją stosować u dzieci od 3. r.ż.

Obecnie trwają badania mające doprowadzić do akceptacji immunoterapii podjęzykowej przez FDA. Gdy zostanie ona uznana i będzie refundowana przez ubezpieczenie, znacznie więcej pacjentów będzie mogło korzystać z immunoterapii.

Wady SLIT są nieliczne:

- Dawki podawane są raczej codziennie niż cotygodniowo.
- Może być trudno przekonać dziecko, by przetrzymało dawkę podjęzykową w ustach przez 30 s lub dłużej.
- Odpowiedź immunologiczna może być nieco wolniejsza niż w przypadku immunoterapii podskórnej.

### Oznaczanie i opisywanie wyciągów

- Każda próbówka mieszaniny powinna zostać oznaczona za pomocą nazwiska pacjenta, numeru historii choroby, daty urodzenia, daty przydatności i stopnia rozcieńczenia.

- W nocy próbówki powinny być przechowywane w lodówce, w dniu podania mogą być trzymane poza nią, by były łatwo dostępne.
- Roztwór *powinien zostać wyrzucony i ponownie przygotowany po 6 mies.*, jeśli nie został wykorzystany. Dodatek gliceryny zapewnia stabilność roztworu.
- Do przygotowania narastających stężeń używa się próbek o pojemności 2,5 ml (5 dawek wykorzystuje się w ciągu 5 tyg. [0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 ml = 1,5 ml]). Można użyć przypominacza, by powtórzyć dawki, gdy zachodzi taka konieczność, lub resztę po prostu wyrzucić.
- Próbówki z 10 dawkami (liczba mililitrów [zwykle 5] jest różna w zależności od dawki podtrzymującej) są przeznaczone do terapii podtrzymującej.

## Podsumowanie

Badania wykazały, że skuteczny kurs immunoterapii ma korzystny wpływ zarówno na przebieg ostrych chorób alergicznych, jak i kontrolę długo utrzymujących się objawów. Immunoterapia przynosi mierzalne efekty przeciwzapalne, które nie utrzymują się po lekach przeciwhistaminowych i steroidach, co sugeruje, by immunoterapię zaczynać wcześniej i stosować częściej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy.

## WSKAZÓWKI EDUKACYJNE

Firma Lincoln Diagnostics dostarcza nagrania demonstrującego użycie Multi-Test II.

## PRODUCENCI

(Dane kontaktowe dostępne *online* na [www.expertconsult.com](http://www.expertconsult.com).)

### Wyciągi alergenów, zestawy do immunoterapii

Allergy Laboratories  
ALK-Abello Laboratory  
Antigen Lab, Inc.  
Center Laboratories  
Greer Laboratories, Inc.

### Sprzęt do testów skórnych (aplikatory wieloalergenowe)

Greer Laboratories, Inc.  
Hollister-Stiert Laboratories LLC  
Lincoln Diagnostics

### Laboratoria przeprowadzające badanie RAST

Antigen Laboratories  
Commonwealth Medical Laboratories  
LabCorp  
MRT Laboratories  
Serolab  
SmithKline Beecham Clinical Laboratories

### Miles Allergy Products

Hollister-Stiert Laboratories LLC

## PIŚMIENNICTWO

- Ahlstedt S, Murray CS: In vitro diagnosis of allergy: How to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 15:228–236, 2006.
- Altman CA, Becker WB, Williams PV (eds): *Allergy in Primary Care*. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
- American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology: *The Allergy Report* (Volume I: Overview of Allergic Diseases; Volume II: Diseases of the Atopic Diathesis; Volume III: Conditions That May Have an Allergic Component). St. Louis, Mosby, 2001.
- Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (eds): *Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N: Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization: Executive summary of the workshop report, 7–10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 57:841–855, 2002.
- Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al: Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 64(suppl 91): 1–59, 2009.
- Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, et al: Sublingual immunotherapy: A comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 117:1021–1035, 2006.
- Craig T, Sawyer AM, Fornadley JA: Use of immunotherapy in a primary care office. *Am Fam Physician* 57:1888–1894, 1998.
- Emanuel I: In-vitro testing for allergy diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 36:879–893, 2003.
- Hedges H, Squillace S: *Asthma, Allergic Rhinitis, and Immunotherapy*. AAFP Home Study Monograph 235. Kansas City, Mo, American Academy of Family Physicians, 1998.
- Joint Task Force on Practice Parameters: Allergen immunotherapy: A practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90(1 Suppl 1):1–40, 2003.
- Kaliner MA: *Current Review of Allergic Diseases*. Philadelphia, Current Medicine, 2000.
- Kaplan AP (ed): *Allergy*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
- Kniker WT: Multi-Test skin testing in allergy: A review of published findings. *Ann Allergy* 71:485–491, 1993.
- Krouse JH, Sadrazodi K, Kerswill K: Sensitivity and specificity of prick and intradermal testing in predicting response to nasal provocation with timothy grass antigen. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131:215–219, 2004.
- Li JT: Allergy testing. *Am Fam Physician* 66:621–624, 2002.
- Lockey RA, Buckantz S, Bousquet J (eds): *Allergens and Allergen Immunotherapy*, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 2004.
- Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al. (eds): *Allergy: Principles and Practice*, 5th ed. St. Louis, Mosby, 2003.
- Nelson HS, Lahr J, Buchmeier A, McCormick D: Evaluation of devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol* 101:153–156, 1998.
- Nelson HS, Oppenheimer J, Buchmeier A, et al: An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to timothy grass. *J Allergy Clin Immunol* 97:1193–1201, 1996.
- Schwandt CD, Dykewicz MS, Hutcheson GA, et al: Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94:627–633, 2005.
- Titus K: Lab-based allergy testing on the march. *College of American Pathologists. CAP Today* April 2002.
- Wilson D, Torres-Lima M, Durham S: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD002893.