

Oskrzelowe testy prowokacyjne z alergenem są bezpieczne

D I A G N O S T Y K A

Bronchial provocation tests with allergen are safe.

S U M M A R Y

First bronchial provocation tests with allergens were performed by Charles Blackley about 130 years ago. In fifties of last century Hexheimer et al. described 3 different types of bronchial response to inhaled allergen. So far no case of death on result of bronchial allergen challenge was described. Despite this some doctors thought the bronchial allergen challenge as a dangerous test for patients. Authors of the paper try to introduce the tests as safe and very valuable.

Pierwsze testy prowokacyjne z alergenem były wykonywane przez Charlesa Blackleya około 130 lat temu. W latach pięćdziesiątych ub. stulecia Herxheimer i wsp. opisali 3 różne typy odpowiedzi oskrzelowej na inhalację alergenu. Jak dotychczas nie opisano żadnego przypadku zgonu na skutek inhalacyjnego testu prowokacyjnego z alergenem. Mimo to niektórzy lekarze uważają oskrzelowe testy prowokacyjne za niebezpieczne dla pacjentów. Autorzy tego artykułu próbują przedstawić te testy jako bezpieczne i wartościowe.

Siergiejko Z.: Oskrzelowe testy prowokacyjne z alergenem są bezpieczne. *Alergia*, 2008, 1: 37-38

Nadreaktywność oskrzeli (BHR – bronchial hypereactivity) jest pojęciem wymienianym w patogenezie kilku chorób, a umieszczonym także w definicji astmy [12]. Jej istotą jest nadmierna reakcja skurczowa oskrzeli na różne czynniki drażniące: farmakologiczne, chemiczne, biologiczne lub fizyczne, które u osób z normalną reaktywnością oskrzeli nie działają w ogóle albo bardzo słabo [6,26]. Do wykrywania BHR stosowano różnego rodzaju testy prowokacyjne z wykorzystaniem licznych bodźców prowokujących, takich jak acetylocholina, histamina, metacholina, zimne powietrze, hipertoniczny roztwór chlorku sodu, mannitol, adenozylna, woda destylowana, wysiłek fizyczny, alergeny i inne [26]. W Polsce pierwszą doświadczalną pracę na temat badania reaktywności oskrzeli za pomocą acetylocholiny opublikowali w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku Droszcz i wsp. [10]. Różnorodność procedur nie sprzyjała jednak spójnemu zrozumieniu problemu nadreaktywności oskrzeli i niezbędne było wybranie przez ekspertów jednej metody prowokacji i jednolitej interpretacji uzyskanych wyników [3,8,9,11].

Po wielu latach i poprawianiu kolejnych wytycznych nie udało się tego dokonać, ale 3 metody prowokacyjne uznano za wiarygodne i zunifikowane. Są to:

1. metoda 5 wdechów z użyciem dozymetru,
2. metoda ciągłej inhalacji w ciągu 60 sekund oraz
3. test wysiłkowy [1,3,6,12,14].

Do powyższych metod wziewnych zalecane są metacholina i histamina.

Jeżeli jeszcze do tego dodamy, że za próg reaktywności przyjęto dwie miary tj. stężenie substancji prowokującej lub dawkę powodującą 20% obniżenie FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej, to widzimy, że proces tworzenia jednolitego standardu nie został zakończony. Wg mnie największe zasługi w tworzeniu obecnie obowiązującego standardu nieswoistego testu prowokacji oskrzelowej ma American Thoracic Society, ale wkład europejski także jest niebagatelny [3,11].

Należy pamiętać, że wprawdzie nadreaktywność oskrzeli występuje głównie u chorych na astmę, to może być także wykazana u osób z różnymi chorobami układu oddechowego, krążenia i w pewnym odsetku ludzi zdrowych, a przynajmniej w momencie badania uważanych za zdrowych [26,28].

Swoiste oskrzelowe testy prowokacyjne

Jak wyżej wspomniano do oskrzelowych testów prowokacyjnych wielu badaczy, w tym również autorzy niniejszego artykułu, używało i nadal używa wyciągów alergenowych. Skurcz oskrzeli pojawiający się po inhalacji alergenu występuje jedynie u osób uczulonych na badany alergen, stąd testy te nazwano swoistymi. Prekursorem ich wykonywania był Charles Blackley, który ponad 130 lat temu opisał związek inhalacji alergenu z wywoływaniem objawów astmy u chorych na gorączkę sienną, nazywaną dzisiaj pyłkownicą [5]. Zwrócił uwagę na to, że sprowokowane objawy trwają kilka godzin, a u niektórych osób nawet kilka dni [5]. W latach trzydziestych ubiegłego wieku, tj. prawie 50 lat później Stevens i wsp. potwierdzili taki związek, a Herxheimer w latach pięćdziesiątych zajął się dokładniej problemem swoistych oskrzelowych testów prowokacyjnych i scharakteryzował różne typy odpowiedzi oskrzelowej po inhalacji alergenu u chorych na astmę [15,27].

- Obecnie wiemy, że większość osób uczulonych na wdychany alergen w ciągu 10 – 15 minut reaguje skurczem oskrzeli ustępującym zazwyczaj po upływie 1 -2 godzin, co określa się mianem wczesnej reakcji astmatycznej (EAR – early asthmatic reaction) [7,15].
- U części prowokowanych osób (25-30%) jest to jedyna reakcja, po ustąpieniu której pacjent nie odczuwa już żadnych dolegliwości. Znacznie częściej bo aż u 50-75% badanych obserwowana jest dodatkowo tzw. późna reakcja astmatyczna (LAR – late asthmatic reaction), zaczynająca się zazwyczaj po upływie 4-8 godzin od zakończenia inhalacji alergenu i trwająca od kilku do kilkudziesięciu godzin [4,25].
- Wyjątkowo rzadko, obecnie wiadomo, że u ok. 3-6 % badanych występuje izolowana późna reakcja astmatyczna. Badacze, którzy rzadko przeprowadzają testy prowokacyjne z alergenem mogli w ogóle jej nie obserwować, stąd zdarzają się wypowiedziane opinie, że nie spotyka się izolowanych reakcji późnych (taką opinię wypowiedzianą przez jednego z autorytetów osobiście słyszał autor tego artykułu).

Prof. dr hab. n med.
Zenon Siergiejko¹

dr n med.

Ewa Świebocka²

lek.

Grzegorz Siergiejko³

lek.

Adam Leoniuk⁴

¹ Samodzielna Pracownia Diagnostyki Układu Oddechowego i Bronchoskopii AM w Białymstoku,

kierownik: prof. dr hab. n med. Zenon Siergiejko

² Zakład Alergologii Dziecięcej AM w Białymstoku,

kierownik: prof. dr hab. n med. Jerzy Hofman

³ III Klinika Chorób Dzieci AM w Białymstoku,

kierownik: prof. dr hab. n med. Maciej Kaczmarski

⁴ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii WSZ w Białymstoku,

kierownik: lek. Julian Przybytko

Z obserwacji własnych autorów dotyczących prowokacji alergenowej u chorych na pyłkowicę wynika, że u ok. połowy badanych po upływie 24 godzin utrzymuje się jeszcze obniżenie wskaźników spirometrycznych poniżej 80% wartości wyjściowej [24,31,33,34]. Nasze najnowsze dane wykazują, że do 72 godziny od zakończenia prowokacji nadal wzrastają stężenia eNO w powietrzu wydychanym [30]. Lie i wsp. przed 8 laty opublikowali pracę na temat uwrażliwiania granulocytów zasadochłonnych 24 godziny po oskrzelowym teście prowokacyjnym [19]. Jak z powyższego wynika, oskrzelowy test prowokacyjny z alergenem jest metodą pracochłonną, co jest jednym z czynników przyczyniających się do rzadkiego stosowania tej procedury. Dodatkowo rozpowszechniona opinia o niebezpieczeństwie tej metody badawczej, co według nas nie jest prawdą, także nie sprzyja jej upowszechnieniu [13]. Z naukowego punktu widzenia oskrzelowy test prowokacyjny z alergenem jest źródłem nowych informacji na temat roli jednorazowej stymulacji alergenowej.

Bezpieczeństwo

Poniżej spróbujemy przedstawić dowody o niesłuszności tej tezy, że oskrzelowe testy prowokacyjne z alergenami wziewnymi są niebezpieczne. W wielu ośrodkach na świecie są one wykonywane w warunkach ambulatoryjnych, a osoby badane obserwowane około 6-8 godzin. Miarą bezpieczeństwa wg autorów duńskich jest fakt, że po badaniu pacjenci nie wymagają hospitalizacji [23]. Z naukowego punktu widzenia takie podejście powoduje utratę cennych danych, jak zachowują się parametry nie tylko spirometryczne w godzinach późniejszych. Nasze własne badania pozwalają poprzeć tezę, że oskrzelowe testy prowokacyjne są bezpieczne, a także wartościowe nie tylko dla naukowca.

Przeprowadziliśmy ponad 1000 testów u chorych na astmę lub pyłkowicę i nigdy nie obserwowaliśmy reakcji anafilaktycznej, która mogłaby być potencjalnie niebezpieczna.

Jeżeli jednak przyjmiemy założenie, że metoda jest podobna do immunoterapii gdyż alergen jest wprowadzany do organizmu, to reakcje anafilaktyczne w czasie SIT zdarzają się także bardzo rzadko [20]. Jako zwolennik testów prowokacyjnych muszę dodać, że nie znaleziono w literaturze doniesień na temat reakcji anafilaktycznych w trakcie oskrzelowych testów prowokacyjnych z alergenami pyłków, roztozczy, sierści zwierząt. Ponadto jeden ze współautorów tego artykułu przygotowując swoją rozprawę doktorską badał wpływ prowokacji oskrzelowej z alergenem na następujące parametry: SO₂, RR, HR, zaburzenia rytmu serca badane metodą holterowską w trakcie inhalacji, a także w ciągu 8 godzin później i nie znalazł poważnych zaburzeń w zakresie wyżej wymienionych parametrów, które mogłyby stwarzać inne niż anafilaksja zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta [18, rozprawa doktorska w przygotowaniu]. Należy pamiętać, że nie każda osoba ze swoistą nadreaktywnością reaguje skurczem oskrzeli na inhalację histaminą lub metacholiną. Według wyników naszych badań aż 80% uczulonych na pyłki traw co wykazano za pomocą punktowych testów skórnych ma dodatni wynik testu prowokacyjnego z alergenem, podczas gdy nadreaktywność oskrzeli, tj. PC20FEV₁ <16mg/ml w stosunku do histaminy lub metacholiny stwierdzana jest jedynie u 16,6% badanych [32]. Nieco inaczej wypadają podobne stosunki u chorych na pyłkowicę, a uczulonych na alergen pyłku brzozy. W tej grupie dodatni wynik testu prowokacyjnego z alergenem wypada u połowy badanych, a nadreaktywność oskrzeli stwierdza się w podobnym odsetku, jak w poprzedniej grupie [29].

W bazie Medline poszukiwano prac, które mogłyby potwierdzić tezę, że oskrzelowe testy prowokacyjne z alergenem są niebezpieczne. Nie udało się znaleźć ani jednego raportu dotyczącego śmierci osoby badanej w przebiegu oskrzelowego testu prowokacyjnego z alergenem. Opisano natomiast reakcje anafilaktyczne pojawiające się w czasie pokarmowych testów prowokacyjnych oraz testów z alergenem lateksu [16,22].

Oskrzelowe testy prowokacyjne z alergenem pyłkowym u pewnego odsetka badanych wywołują objawy zespołu alergii jamy ustnej, co nie jest jednak podstawą do przerwania procedury. Dzięki stopniowemu zwiększaniu stężenia alergenu używanego do testu prowokacyjnego maksymalne spadki wartości FEV₁ nie są duże. U osób o już znanej reaktywności oskrzeli na dany alergen jednorazowe podanie od razu dawki prowokującej nie wywołuje reakcji zmiennie różnej od obserwowanej po podawaniu dawek wzrastających. Fakt ten usprawiedliwia taką skróconą procedurę w przypadku powtarzania prowokacji z tym samym alergenem [2,17].

Wniosek:

Oskrzelowe testy prowokacyjne z alergenem przeprowadzane w wyspecjalizowanych ośrodkach są bezpieczne dla pacjenta, a badaczkowi dają wiele cennych informacji.

Piśmiennictwo:

1. Aas K.: Bronchoprovocative tests (BPT) in clinical and experimental allergy. *Ann. Allergy* 1974, 33, 320. 2. Arshad S.H.: Bronchial allergen challenge: a model for chronic allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, 30, 12-15. 3. ATS – Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 161, 309. 4. Bentley A.M., Kay A.B., Durham S.R.: Human late asthmatic reactions. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, 27, suppl. 1, 71-86. 5. Blackley C.H., Experimental researches on the causes and nature catarrhus aestivus. (Hay fever or hay asthma). Oxford Historical Books, Abingdon 1988. (First published 1873 by Bailliere Tindl and Cox). 6. Boushey H.A., Holtzman M.J., Sheller J.R., Nadel J.A.: Bronchial hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981, 121, 389. 7. Brooij-Nord H., De Vries K., Sluiter H.J., Orië N.G.M.: Late bronchial obstructive reaction to experimental inhalation of house dust extract. *Clin. Allergy* 1972, 2, 43-61. 8. Cockcroft D.W., Berscheid B.A.: Standardization of inhalation provocation tests: Dose versus concentration of histamine. *Chest* 1982, 82, 572-575. 9. Cropp G.J.A., Berstein I.L., Boushey H.A., Hyde R.W., Rosenthal R.R., Spector S.L., Townley R.G.: Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *ATS News*, Spring 1980, 11-19. 10. Droszcz W., Ajewski Z.: Prowokacja acetylocholinowa w stanach bronchospastycznych i jej ocena na podstawie wskaźnika skurczu oskrzeli. *Pol. Tyg. Lek.*, 1963, 18, 769-772. 11. Eiser N.M., Kerrebijn K.F., Quanjor P.H.: Guidelines for standardization of bronchial challenges with (nonspecific) bronchoconstricting agents. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 1983, 19, 495-514. 12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBJ/WHO Workshop Report National Hart, Lung, and Blood Institute. Publication, No. 95 3659, 1995. 13. Górski P., Szmied M.: Standardy w alergologii. Część III. Testy prowokacyjne w alergii wziewnej. 14. Hargreave F.E., Ryan N.C., O'Byrne P.M., Lalimer K., Juniper E.F.: Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *Eur. Respir. J. Dis.* 63 (Suppl. 121), 79, 1982. 15. Herxheimer H.: The late bronchial reaction in induced asthma. *Int. Arch. Allergy*, 1952, 3, 323-328. 16. Kibby T., Akl M.: Prevalence of latex sensitization in a hospital employee population. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1997, 78, 41-44. 17. Kopferschmitt-Kubler M.C., Bigot H., Pauli G.: Allergen bronchial challenge test: variability and reproducibility of the early response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80, 730-740. 18. Leoniuk A., Świebocka E., Siergiejko G., Siergiejko Z.: Safety of bronchial provocation tests (BPT) with an allergen – chosen aspects. *Polish J. Environ. Stud.*, 2008 (w druku). 19. Lie W.J., Van der Ven M.J., Knoll E.F., Mul F.P.J., Jansen H.M., Roos D., Van der Zee J.S.: Influence of bronchial allergen challenge on histamine release by human basophils. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, 30, 882-890. 20. Mehl A., Wahn U., Niggemann B.: Anaphylactic reaction in children – a questionnaire – based survey in Germany, 2005. *Allergy*, 60, 1440-1445. 21. Mellillo G., Aas K., Cartier A., Guidelines for the standardization of bronchial provocation tests with allergens. *Allergy*, 1991, 46, 321-329. 22. Morrow Brown H: Allergies explained. 2007. www.allergiesexplained.com. 23. Nielsen J.P., Mathiasen T.: Safety of bronchial allergen provocation in a children's out-patient clinic. *Allergy* 1991, 46, 644-646. 24. Price I.F., Hey E.N., Soothill J.F.: Antigen provocation to the skin, nose and lung in children with asthma; immediate and dual hypersensitivity reactions. *Clin. Exp. Immunol.*, 1982, 47, 587-594. 25. Siergiejko Z., Chyrek-Borowska S.: The evaluation of the specific bronchial provocation test with powder allergens and allergen solution in allergic asthma patients. *J. Aerosol Med.*, 1993, 6, 287-294. 26. Siergiejko Z.: Farmakologiczna modulacja reaktywności oskrzeli u chorych na astmę. Rozprawa habilitacyjna, Białystok, 1997 27. Stevens S.A.: A comparison of pulmonary and dermal sensitivity to inhaled substances. *J. Allergy*, 1934, 5, 285-288. 28. Szmied M., Izdebski J., Rożniecki J.: Póhiperwentylacyjny skurcz oskrzeli, a reaktywność oskrzeli na wziewną histaminę u chorych na atopową astmę oskrzelową. *Pol. Arch. Med. Wew.*, 1981, 66, 289-295. 29. Świebocka E., Siergiejko Z., Siergiejko G., Leoniuk A., Hofman J.: Połowa chorych na pyłkowicę, uczulonych na pyłek brzozy, reaguje skurczem oskrzeli w trakcie oskrzelowego testu prowokacyjnego z alergenem. *Pol. Merk. Lek.*, 2008 (w druku). 30. Świebocka E., Siergiejko Z., Siergiejko G., Leoniuk A., Hofman J.: Połowa chorych na pyłkowicę, uczulonych na pyłek brzozy, reaguje skurczem oskrzeli w trakcie oskrzelowego testu prowokacyjnego z alergenem. [KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Siergiejko+Piotr](http://biblioteka.amb.edu.pl/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Siergiejko+Piotr) Siergiejko P., HYPERLINK [KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=%A6wiebocka+Ewa](http://biblioteka.amb.edu.pl/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=%A6wiebocka+Ewa) HYPERLINK [KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Siergiejko+Zenon](http://biblioteka.amb.edu.pl/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=Siergiejko+Zenon) Siergiejko Z.: Almost all pollinosis patients challenged with an allergen demonstrate an increase in exhaled nitric oxide lasted at least 72 h. HYPERLINK [KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=%A6wiebocka+Ewa](http://biblioteka.amb.edu.pl/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=%A6wiebocka+Ewa) HYPERLINK [KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=06&V_00=Allergy%2C+2007+Vol.+62+suppl.+83+%3A+XXVI+Congress+of+the+European+Academy+of+All](http://biblioteka.amb.edu.pl/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=06&V_00=Allergy%2C+2007+Vol.+62+suppl.+83+%3A+XXVI+Congress+of+the+European+Academy+of+All) Allergy, 2007, 62 suppl. 83: XXVI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Goteborg, Sweden, 9 - 13 June 2007. Abstract Book HYPERLINK [KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=%A6wiebocka+Ewa](http://biblioteka.amb.edu.pl/cgi-bin/expertus.cgi?KAT=%2Fhome%2Fexpertus%2Fpar%2Fp%2F&FST=data.fst&FDT=data.fdt&ekran=ISO&lnkmsk=2&cond=AND&mask=2&F_00=02&V_00=%A6wiebocka+Ewa) s. 119-120. 31. Świebocka E., Siergiejko Z., Siergiejko P., Sidorcuk M., Leoniuk A., Hofman J.: Bronchial allergen challenge – how often late asthmatic reaction lasts at least 24 hours? *Polish J. Environ. Stud.*, 2006, 15 (2a), 852-854. 32. Świebocka E.: Nadreaktywność oskrzeli u chorych na pyłkowicę. Rozprawa doktorska, Białystok, 2002. 33. Van Lookem Campagne J.G., Knoll K., De Vries K.: House dust provocation in children. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1969, 50, 76-85. 34. Warner J.O.: Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite. *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 905-910.