

# ABC - doustnych prób prowokacyjnych

## – jak, gdzie, kiedy

ABC - oral food challenge - how, where, when?



Dr n. med.

Natalia

Ukleja-Sokolowska

Prof. dr hab. n. med.

Zbigniew Bartuzi

Katedra i Klinika  
Alergologii, Immunologii  
Klinicznej  
i Chorób Wewnętrznych  
Collegium Medicum  
im. L. Rydygiera  
Bydgoszcz

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Zbigniew Bartuzi

### S U M M A R Y

Recent years have resulted in enormous progress in the diagnosis of food allergies. Diagnosis based on allergen components is slowly becoming available and affordable for more patients. Currently we can choose from three multiplex platforms (ALEX, ImmunoCap ISAC and FABER), what means that it is possible to decide on a diagnostic tool well suited for the needs of a particular patient.

Regardless of this, there is still no safe and available diagnostic method, whether in vitro or in vivo, that would give the opportunity to determine whether symptoms will occur after exposure to a given allergen, and if so, how severe will be the presentation of symptoms. An oral provocative test still remains the most reliable method to confirm or exclude food allergies. It is a biological test in which the patient is given orally subsequent portions of food containing increasing doses of an allergen suspected of causing clinical symptoms. It is also an effective method to access occurrence of tolerance, for example, to milk and egg in children.

This publication presents indications, methods and difficulties related to conducting oral challenge tests.

Ostatnie lata zaowocowały ogromnym postępem w diagnostyce alergii pokarmowej. Diagnostyka oparta o komponenty alergenowe staje się powoli dostępna dla coraz szerszej grupy pacjentów. Wprowadzenie na rynek komercyjny aż trzech platform multipleksowych (ALEX, ImmunoCap ISAC i FABER) powoduje, że istnieje możliwość dobrania narzędzia diagnostycznego dobrze dopasowanego do potrzeb konkretnego pacjenta.

Pomimo to nadal nie istnieje ogólnodostępna i nieinwazyjna metoda diagnostyczna, czy to in vitro czy in vivo, która dałaby możliwość określenia, czy po ekspozycji na dany alergen wystąpią objawy, a jeśli tak to o jakim nasileniu. Doustna próba prowokacyjna wciąż pozostaje najbardziej wiarygodną metodą umożliwiającą potwierdzenie lub wykluczenie alergii pokarmowej. Jest to próba biologiczna, w której pacjentowi podawane są doustnie kolejne porcje pokarmu zawierającego narastające dawki alergenu podejrzanego o wywoływanie objawów klinicznych. Stanowi skuteczną metodę umożliwiającą monitorowanie pojawienia się ewentualnej tolerancji, przykładowo na mleko i jajko u dzieci. W pracy przedstawiono wskazania, metody i trudności związane z przeprowadzeniem doustnych prób prowokacji.

Ukleja-Sokolowska N.: ABC - doustnych prób prowokacyjnych – jak, gdzie, kiedy. *Alergia*, 2020, 1; 14-18

### Rodzaje doustnych prób prowokacyjnych i sposób ich wykonania

Próby prowokacji możemy podzielić na otwarte i zaślepienie, a te na pojedynczo zaślepienie i podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo.

**Podwójnie zaślepienie próba kontrolowana placebo, zwana DBPCFC (ang. Double blind placebo controlled food challenge), jest złotym standardem w diagnostyce alergii pokarmowej [1, 2].**

#### Próba prowokacyjna otwarta

Najłatwiejsza w wykonaniu jest próba otwarta, w której zarówno osoba wykonująca próbę jak i pacjent wiedzą jaka substancja jest zastosowana w prowokacji. Sposób ten stosowany jest najczęściej i w wielu przypadkach jest wystarczający do ustalenia właściwej diagnozy.

Ujemny wynik otwartej próby prowokacyjnej świadczy o braku nadwrażliwości na badany pokarm,

natomiast wynik dodatni jest diagnostyczny o ile wystąpią obiektywne objawy. Wystąpienie subiektywnych, niejasnych objawów wskazuje na konieczność wykonania próby zaślepieniej [3].

#### Próba prowokacyjna zaślepienie

Próba prowokacyjna zaślepienie wymaga przygotowania wersji pokarmu stanowiącej placebo, które nie uczula pacjenta i które będzie w smaku, oraz konsystencji możliwie podobne do próby zawierającej badany alergen, zwanej verum lub próbka aktywna (ang. active sample). Wymaga to przygotowania merytorycznego ze strony zespołu badającego chorego, a także poświęcenia czasu i środków na prawidłowe przygotowanie próby.

W próbie pojedynczo zaślepieniej (ang. Single-blind challenge) pacjent nie wie która porcja podawanego pokarmu stanowi placebo, natomiast lekarz prowadzący badanie wie która porcja zawiera badany produkt.

#### Słowa kluczowe:

próba prowokacji, alergia, anafilaksja, podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo, IgE

#### Key words:

provocation test, allergy, anaphylaxis, double-blind placebo-controlled food challenge, IgE



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 [4, 5].

Z tego powodu 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, a próbki, kolejno podawane pacjentowi przygotowane są przez inną osobę, optymalnie dietetyka. Przygotowanie próby prowokacyjnej jest technicznie trudne, jednak w przypadku najczęściej uczulających alergenów można znaleźć w literaturze sprawdzone „przepisy”, które umożliwiają skuteczne ukrycie danego alergenu. Warunkiem koniecznym oczywiście jest dobra tolerancja składników, które stanowią placebo. Przykładowe, walidowane przepisy, umożliwiające wykonanie DBPCFC, opublikowane przez Vlieg-Boerstra BJ i wsp., zaprezentowano w Tabeli 1 [6].

**Warunki badania**

Decyzja odnośnie wyboru metody przeprowadzenia doustnej próby prowokacji zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej, alergenu, który ma być poddany diagnostyce, wywiadu klinicznego oraz możliwości danego ośrodka. Niezależnie od stosowanej metody, priorytetem jest bezpieczeństwo chorego. Z tego powodu niezbędne jest wykonywanie prób prowokacyjnych w ośrodkach posiadających zaplecze sprzętowe i personel doświadczony w wykonywaniu badań tego typu, a także odstąpienie od badania w przypadkach chorych, u których potencjalna korzyść z przeprowadzenia badania nie jest adekwatna do ryzyka możliwej reakcji anafilaktycznej. Ballmer-Weber BK i wsp. w 2018 roku, na podstawie dostępnej literatury, zaproponowali wykaz podstawowych wymagań dotyczących sprzętu i personelu, które powinny być spełnione przed podjęciem się doustnych prób prowokacyjnych (Tabela 2) [1].

Greive J. opisał charakterystykę doustnych prób prowokacyjnych u niemowląt i małych dzieci. Wykazano, że ze względu na duży wpływ czynników psychologicznych na wynik

**1** Przykładowe przepisy umożliwiające przygotowanie verum i placebo, wg Vlieg-Boerstra BJ i wsp., *Allergy* 2011 rok [6]

Przepis	Próbka aktywna	Placebo
Jajo kurze w pierniku	50,5 g drobnego białego cukru 8,5 g margaryny (bez produktów mlecznych) 42 g mąki pszennej 8,4 g suszonego proszku z całego jajka 42 ml mleka ryżowego 0,08 g soli 8,5 g mieszanki przypraw piernikowych 6,7 g suszonego kokosa 6,7 g syropu z cukru	42 g drobnego białego cukru 8,5 g margaryny (bez produktów mlecznych) 59 g mąki pszennej 8,5 ml kremu sojowego (w oryginalnym przepisie Alpro Soja) 34 ml mleka ryżowego 0,17 g soli 3,4 g mieszanki przypraw piernikowych 8,4 g suszonego kokosa 10,1 g syropu z cukru
Orzeszki ziemne w daniu dla dzieci (marchewka – ryż – kurczak) – w oryginale Olvarit Baby	152 g dania dla dzieci Olvarit Baby food: (marchew, kurczak, ryż) 39 g tłuczonych ziemniaków (zawierający 5% mleka ryżowego) 48 g sosu jabłkowego 8,6 g odtuszczonej mąki orzechowej 6,4 g drobnego białego cukru	152 g dania dla dzieci Olvarit Baby food: (marchew, kurczak, ryż) 39 g tłuczonych ziemniaków (zawierającego 5% mleka ryżowego) 27 g sosu jabłkowego 0,54 ml smaku orzechowego QL 35189 6,5 g drobnego białego cukru
Protifar Plus w Nutramigen AA	250 ml Nutramigen AA (34 g proszku + 225 ml wody) 3.1 g Protifar Plus (Nutricia)	250 ml Nutramigen AA (34 g proszku + 225 ml wody) 9.5 ml mleka kokosowego

1. Personel medyczny przeszkolony w zakresie oceny reakcji alergicznych i ich leczenia, w tym leczenia anafilaksji
2. Umiejętność zakładania wkłuć do żył obwodowych oraz sprzęt niezbędny do przetoczenia płynów i leków dożylnie
3. Zespół przeszkolony w zakresie resuscytacji krążeniowo - oddechowej
4. Możliwość hospitalizacji pacjenta, monitorowania, sala do dziennej obserwacji chorego
5. Odpowiednie wyposażenie: niezbędny laryngoskop, rurka intubacyjna, worek wentylacyjny, tlen, defibrylator serca, spirometr
6. Leki dostępne w razie potrzeby: Adrenalina, B2-sympatykomimetyki wziewne, leki przeciwhistaminowe, sterydy systemowe, płyny infuzyjne
7. Zaplecze do przygotowywania prób prowokacyjnych, wyposażone w sposób umożliwiający higieniczne przygotowywanie i dokładne odmierzenie porcji pokarmu, którymi prowokowany jest pacjent

za Ballmer-Weber BK i wsp., J Allergy Clin Immunol. 2018, [1] w modyfikacji własnej

badania, dopuszczalne, a wręcz korzystne jest prowadzenie prowokacji u większej liczby dzieci naraz. Sala obserwacyjna w takim przypadku zawiera kilka stanowisk dla pacjentów, a w trakcie prowokacji dzieci mogą się ze sobą bawić, natomiast ich opiekunowie rozmawiać. Jeśli stan któregoś dziecka budzi niepokój, zostaje ono wyprowadzone do innego pomieszczenia, gdzie udzielana jest mu pomoc [16].

**Pacjent przed badaniem nie powinien przyjmować innych pokarmów przez minimum 4 godziny.**

Celem zachowania niezbędnego poziomu bezpieczeństwa konieczne jest także przestrzeganie właściwego

schematu dawkowania pokarmu, którym prowokowany jest chory. Istnieje kilka schematów dawkowania poszczególnych porcji testowanego pokarmu.

**Wydaje się, że najbardziej właściwy 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 zwykle stosowanej, średniej porcji danego pokarmu.**

Preferowany schemat zakłada stosowanie pokarmu zawierającego substancję badaną innego dnia niż placebo. Po osiągnięciu bez objawów dawki kumulatywnej, można kolejnego dnia wykonać otwartą próbę prowokacyjną z docelową objętością badanego alergenu w jednej dawce [7]. Odstępny 30 minutowy mają duże walory praktyczne, jednak nie zapewniają całkowitego bezpieczeństwa pacjentowi, z czego warto zdawać sobie sprawę. W badaniach Blumchen K. i wsp, w których 63 pacjentom podawano narastające dawki białka orzeszków ziemnych (od 3 do 4500 mg). Okazało się, że 66% pacjentów wykazała reakcje po czasie dłuższym niż 30 minut od przyjęcia alergenu, mediana czasu wystąpienia reakcji wynosiła 55 minut. Co szczególnie ciekawe, w cytowanej pracy autorzy oceniali też u pacjentów stężenie IgE swoistych dla orzeszków ziemnych, IgE Ara h 2, wyniki testów skórnych punktowych, test aktywacji bazofili i produkcję cytokin Th2 zależnych. Stwierdzono, że wyniki oznaczeń wyżej wymienionych markerów biologicznych reakcji alergicznej korelują z dawką orzeszków ziemnych wywołującą objawy, jednak nie z nasileniem objawów [8].

Przykładowe przeliczenie masy podawanych porcji pokarmu do próby prowokacyjnej została przedstawiona w Tabeli 3.

Warto podkreślić, że głównym ograniczeniem w wykonywaniu doustnych prób prowokacyjnych jest ich czasochłonność. Nowak-Wegrzyn A. i wsp. w raporcie z 2009 roku sugerowała zastosowanie jedynie 3 dawek alergenu oraz odstępów 15 minutowych pomiędzy porcjami pokarmu u pacjentów z grup niskiego ryzyka [13]. Co więcej,

Kolejno podawane porcje	Białko (g)	Świeże mleko krowie (g)	Mączka z orzeszków ziemnych (g)
1	0,003	0,1	0,006
2	0,01	0,3	0,02
3	0,03	1	0,06
4	0,1	3	0,2
5	0,3	10	0,6
6	1	30	2
7	3	100	6
Dawka całkowita	4,4	144	9



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 w 2% przypadków, a 86% przeprowadzonych prowokacji nie wywołało objawów u pacjentów [14]. Bird A. i wsp. sugerują, że model prowokacji powinien być dobrany indywidualnie do konkretnego pacjenta, a ściśle przestrzeganie schematu zaaprobowanego przez Sampson H. i wsp. [7] może zmniejszyć ilość wykonywanych prób prowokacyjnych, właśnie ze względu na wydłużony czas badania [15].

### Interpretacja wyników

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 próbie aktywnej, a nie wystąpiły po próbie zawierającej placebo.
- Ujemny, jeśli obie testowane mieszanki nie wywołały objawów.
- Interpretacja jest trudniejsza, jeśli obie próbki spowodowały objawy lub jeśli objawy spowodowało tylko placebo.

W takim przypadku badanie wymaga powtórzenia. Jeżeli nie było objawów po próbie aktywnej, a były po placebo można zdecydować o wykonaniu otwartej próby prowokacyjnej [5].

### Wskazania do wykonania prób prowokacyjnych

Opisana powyżej metodologia wykonania doustnych prób prowokacyjnych wskazuje, że są to badania czasochłonne, stanowiące obciążenie dla chorego, zwłaszcza zagrożonego reakcją anafilaktyczną, a także generujące koszty wynikające z hospitalizacji. Nie każdy pacjent kwalifikuje się do tak prowadzonej diagnostyki. W wielu przypadkach szczegółowo zebrany wywiad w połączeniu z wynikami testów skórnych punktowych, testów punktowo-punktowych, czy oceną stężenia swoistych IgE, zwykle skierowanych przeciwko ekstraktom alergenowym, ale coraz częściej też przeciwko pojedynczym komponentom alergenowym, wystarczy do ustalenia rozpoznania i wydania pacjentowi zaleceń. Niejednokrotnie, celem podwyższenia skuteczności diagnostycznej tych metod, szczególnie w zakresie przewidywania faktycznego nasilenia objawów, stosuje się indywidualnie dobrane do poszczególnych alergenów punkty odcięcia, charakteryzujące się najwyższą czułością i swoistością. Przykładowo Hong X i wsp. ocenili, że IgE Ara h 2 oznaczanego metodą półilościową ImmunoCap ISAC, z punktem odcięcia 0,65 ISU-E, ma 99,1% czułość i 98,3% swoistość w ocenie przewidywaniu objawowej alergii na orzeszki ziemne i było lepszym markerem od IgE swoistego dla ekstraktu alergenowego orzeszków ziemnych. Z drugiej strony autorzy podkreśliли, że żadna metoda diagnostyczna nie umożliwiła różnicowania przypadków alergii pokarmowej nie związanej z anafilaksją z tymi obciążonymi anafilaksją [9]. W przypadku alergii na mleko u dzieci IgE swoiste dla kazeiny > 6,6 kU/l (ImmunoCap) praktycznie zawsze świadczy o klinicznie istotnej alergii [10].

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 [1].
- po zastosowaniu immunoterapii alergenowo swoistej, np. doustnej z zastosowaniem orzeszków ziemnych, gdy chce się ocenić skuteczność interwencji [11]
- jeżeli planowane jest rozszerzenie diety u chorego z alergią wieloważną, stosującego dietę eliminacyjną [5]
- u niemowląt i małych dzieci, u których często jest to jedyna adekwatna metoda diagnostyczna, np. w ocenie czynników zaostrzających przebieg zmian skórnych [1]
- celem wykluczenia lub potwierdzenia alergii u pacjentów, u których wyniki badań w kierunku alergii są niezgodne z wywiadem dotyczącym przebytych reakcji [12]

Przeciwwskazania do prób prowokacji to:

- przyjmowanie leków mogących mieć wpływ na interpretację wyniku badania, np. sterydy, leki przeciw-histaminowe (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 [1]

### Próby prowokacyjne z zastosowaniem kofaktorów reakcji alergicznych

Istnieją przypadki, w których standardowa doustna próba prowokacyjna może być ujemna pomimo tego, że pacjent faktycznie po spożyciu danego pokarmu przeżył w przeszłości reakcje anafilaktyczną. Są to przypadki, które dodatkowo utrudniają i tak skomplikowaną i czasochłonną diagnostykę alergologiczną. Dobrym przykładem jest opisana przez nas pacjentka uczulona na białka transportujące lipidy (LTP) brzoskwini – Pru p 3. U opisanej chorej występowały nawracające reakcje anafilaktyczne po pokarmach. Diagnostyka wykazała uczulenie na brzoskwinię, a konkretnie na komponentę brzoskwini Pru p 3, będącą markerem uczulenia na reagujące krzyżowo białka transportujące lipidy. W trakcie diagnostyki w Klinice przeprowadzono doustną próbę prowokacji z zastosowaniem owocu świeżej brzoskwini 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 na uznanie jej za wybitnie dodatnią [17].

Przypadki tego typu związane są z obecnością czynników wzmacniających przebieg reakcji alergicznej, tak zwanych kofaktorów reakcji alergicznych. 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 duże go doświadczenia prowadzącego je ośrodka [18].

Bardzo ciekawe badanie, szeroko traktujące problem zastosowania kofaktorów w próbach prowokacji, opublikowali w 2019 roku Christansen i wsp. przebadali 25 pacjentów uczulonych na  $\omega$ -5-gliadynę. U wszystkich pacjentów prowadzono prowokacje doustne przez kilka dni pod rząd – pierwszego dnia w spoczynku, kolejnego z dodatkową ekspozycją na wysiłek fizyczny, aspirynę, alkohol i kombinację aspiryny i wysiłku, wg następującego protokołu: pieczone bułki glutenowe podawano w narastających dawkach co 60 minut (8, 16, 24, 32 g) w spoczynku. Następnego dnia stosowano prowokację pokarmem w dawce zredukowanej, po 30 minutach eksponowano chorego na wybrany kofaktor (odpowiednio aspiryna 1000 mg, alkohol do stężenia alkoholu 0,5 promila w surowicy lub 15 minut ćwiczeń aerobowych

na rowerze stacjonarnym). Dodatni wynik próby prowokacji w spoczynku otrzymano u 48% pacjentów, w połączeniu z wysiłkiem u 92%, z aspiryną u 84%, z alkoholem u 56%, a z kombinacją wysiłku i aspiryny u 82%. Ponadto zaobserwowano, że kofaktory reakcji alergicznych zmniejszają ilość pokarmu niezbędnego do wywołania objawów, a także powodują nasilenie objawów klinicznych u chorych [19].

## Podsumowanie

Doustne próby prowokacyjne są z całą pewnością niezbędną częścią diagnostyki alergologicznej. Trudności techniczne związane z ich wykonaniem nie powinny zniechęcać alergologów do ich stosowania. Jednocześnie opisywana częstość wystąpienia reakcji anafilaktycznych w trakcie prób prowokacyjnych na poziomie 2% wskazuje, że badania powinny być wykonywane w warunkach umożliwiających szybką interwencję, także z możliwością hospitalizacji.

Najprostsze w wykonaniu są otwarte próby prowokacyjne, ze względu na brak konieczności przygotowania wersji pokarmu zawierającej placebo. Jednak w przypadku wątpliwości diagnostycznych lub subiektywnych objawów konieczne jest wykonanie prób zaślepionych.

Kluczem do sukcesu w wykonywaniu prób prowokacji jest indywidualne podejście do chorego, szczegółowo zebrany wywiad chorobowy i wybranie metody przeprowadzenia badania, która jest najbardziej korzystna dla chorego, łącząc bezpieczeństwo z efektywnością. Konieczne są dalsze badania nad standaryzacją przepisów niezbędnych do przygotowywania placebo i verum, oraz nad standaryzacją prób prowokacyjnych z zastosowaniem kofaktorów. ■

Adres do korespondencji:  
Natalia Ukleja-Sokołowska  
Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Ujejskiego 75 85-168 Bydgoszcz ukleja@10g.pl

Prace nadesłano 24.02.2020  
Zaakceptowano do druku 08.05.2020

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo:** 1. 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. 2. Sampson, H.A.; Aceves, S.; Bock, S.A.; James, J.; Jones, S.; Lang, D.; Nadeau, K.; Nowak-Węgrzyn, A.; Oppenheimer, J.; Perry, T.T.; et al. Joint Task Force on Practice Parameters. Food allergy: A practice parameter update—2014. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014, 134, 1016–1025. 3. Nowak-Węgrzyn, A.; Assa'ad, A.H.; Bahna, S.L.; Bock, S.A.; Sicherer, S.H.; Teuber, S.S. 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. 4. 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. 5. Bartuzi Z, Kaczmarski M, Czerwonka-Szaflarska M, Małaczynska T, Krogulska A., The diagnosis and management of food allergies. Position paper of the Food Allergy Section the Polish Society of Allergy, *Adv Dermatol Allergol* 2017; XXXIV (5): 391–404 DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2017.71104>. 6. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, van der Heide S, Kukler J, Jansink C, Vaessen W, Beusekamp BJ, Dubois AE., 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. 7. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, BurksAW, 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. 8. Blumchen K, Beder A, Beschoner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, Niggemann B, Wahn U, Beyer K., 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. 9. Hong X, Caruso D, Kumar R, Liu R, Liu X, Wang G, Pongracic JA, Wang X., IgE, but not IgG4, antibodies to Ara h 2 distinguish peanut allergy from asymptomatic peanut sensitization., *Allergy.* 2012 Dec;67(12):1538-46. doi: 10.1111/all.12047. Epub 2012 Oct 25. 10. Ito K, Futamura M, Movérare R, et al. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Mol Allergy* 2012, 10: 1-7. 11. 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. 12. 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, Luccioli 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. 13. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6 Suppl):S365-83. 14. 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. 15. Bird JA, Fleischer DM, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer S, Young MC., 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. 16. Greiwe J, OralFoodChallenges in Infants and Toddlers., *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019 Nov;39(4):481-493. doi: 10.1016/j.iac.2019.07.003. 17. Ukleja-Sokołowska N, Zacniwski R, Gawrońska-Ukleja E, Żbikowska-Gotz M, Lis K, Sokołowski Ł, Adamczak R, Bartuzi Z., Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in a patient allergic to peach., *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018 Jan-Dec; 32:2058738418803154. doi: 10.1177/2058738418803154. 18. Ukleja-Sokołowska N: Patomechanizm alergii indukowanej przez kofaktory – co wiemy obecnie. *Alergia*, 2019, 2; 37-40. 19. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C., 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