

Ocena testu prowokacji i neutralizacji

Raport Komisji d/s Weryfikacji Niekonwencjonalnych Metod Diagnostycznych i Lecznicych Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Opracował: prof. dr hab. med. WOJCIECH SILNY

Test prowokacji - neutralizacji należy do testów diagnostyczno - leczniczych i polega na śródskórnym, podskórnym lub doustnym podawaniu alergenu oraz rejestracji wszelkich odczuć subiektywnych lub obiektywnych u badanej osoby. Wystąpienie powyższych objawów ma być dowodem nadwrażliwości. Dalsze podawanie badanego alergenu w różnych dawkach wyższych lub niższych do momentu ustąpienia uprzednio zarejestrowanych odczuć lub objawów nazwane jest neutralizacją i traktowane jako metoda leczenia.

Pojęcie testu prowokacji i neutralizacji do medycyny jako pierwszy wprowadził Rinkel i wsp. [2]. Technika proponowana przez Rinkela i wsp. odnosi się do alergenów pokarmowych i obejmuje takie pojęcia jak reakcja kończąca testu prowokacji i rozpoczęcie leczenia zwanego neutralizacją. Rinkel był przedstawicielem grupy lekarzy zwanych „kliniknymi ekologami”, którzy zajmowali się rejestracją i obserwacją objawów ubocznych występujących po kontakcie z alergenami pokarmowymi, wziewnymi i związkami chemicznymi. Pierwsza publikacja na temat powyższych testów ukazała się w 1961r. i została napisana przez Lee [1], bliskiego współpracownika Rinkela. Dalsze doniesienia „kliniknych ekologów” były rozszerzeniem klasycznej techniki Rinkela w modyfikacji Lee i wsp [4,5], Willoughby [3] oraz innych [6,7].

Opis testu prowokacji i neutralizacji według twórców metody

Prowokację przeprowadza się przez śródskórne lub podskórne, bądź podjęzykowe podanie oznaczonej dawki testowanego alergenu (pokarmu, ekstraktu pyłku roślin lub naskórka zwierząt, związku chemicznego) i określenie tzw. dawki prowokującej, czyli takiej ilości antygeny, która jest zdolna wywołać dolegliwości i objawy subiektywne lub obiektywne u danego osobnika. Do nich zaliczamy: katar, ból głowy, „zaburzenia żołądkowo-jelitowe” i oskrzelowo-płucne, zmęczenie, ogólne osłabienie, „uderzenia ciepła”, świąd, rumień skóry, obrzęk, pokrzywkę, „dolegliwości gardłowe”, zapalenie

spojówek, bóle stawowe itp. Wszelkie objawy podawane przez pacjenta uważane są za dodatni wynik testu. Następnie w celach leczniczych stosuje się ten sam „alergen” w różnych rozcieńczeniach wyższych lub niższych do momentu ustąpienia objawów.

Klasyczna technika testu prowokacji i neutralizacji zastosowana przez Rinkela i wsp. [2] odnosi się do alergenów pokarmowych. W pierwszym etapie badań dochodzi do ustalenia dawki prowokującej wystąpienie w/w objawów subiektywnych lub obiektywnych. Dokonuje się tego przez serię wstrzyknień śródskórnych rozcieńczonych „ekstraktów pokarmowych” najczęściej w skórę bocznej powierzchni ramienia powyżej łokcia. Zazwyczaj pierwszą serię testów dokonuje się przez wstrzyknięcie 0.05 cm³ badanego „ekstraktu pokarmowego” w rozcieńczeniu 1:5 w dwóch miejscach skóry ramienia. Jeżeli po 10 min. od czasu podania „ekstraktu pokarmowego” nie obserwuje się indukcji objawów ogólnych, to podaje się ten sam „preparat pokarmowy” w rozcieńczeniu większym w stosunku 1:125. Przy braku reakcji u badanego wskazane jest powtórzenie testu, który przeprowadzamy po 4 godzinach z tym samym „ekstraktem”, w tej samej okolicy skóry, podając go śródskórnie w ilości 0.05cm³ w rozcieńczeniu 1:125 w trzech miejscach. Zdaniem autorów tylko u niewielu pacjentów nadwrażliwych na dany alergen nie dochodzi do rozwoju reakcji. Dowodem wykluczenia nadwrażliwości na pokarm jest brak reakcji ogólnych na podanie 0.05cm³ tego ekstraktu rozcieńczonego w stosunku 1:125 w czterech miejscach skóry ramienia.

W przypadku wystąpienia objawów ogólnych po podaniu dawki prowokującej należy natychmiast rozpocząć neutralizację reakcji poprzez podawanie słabszych stężeń tego samego „ekstraktu” antygeny. Na podstawie własnych doświadczeń autorzy uważają, że nie można ustalić stałej dawki neutralizującej, lecz u większości chorych objawy ustępują przy zastosowaniu rozcieńczeń 1:2.000.000 lub większych. Tak więc postępowanie neutralizacyjne najlepiej rozpocząć przez podanie śródskórne 0.01 cm³ „ekstraktu pokarmowego” w rozcieńczeniu 1:2.000.000 powyżej

miejsca poprzednich wstrzyknięć antygeny. Jeżeli po 10 min. objawy ogólne nie ustępują, dawka podana uważana jest za nieefektywną i należy choremu wstrzyknąć jej mniejsze rozcieńczenie (1:400.000, 1:78.125, 1:15.625 itd.). Najczęściej takie postępowanie powoduje ustąpienie objawów ogólnych. W przypadku, gdy pierwsza dawka neutralizująca (1:2.000.000) powoduje zaostrenie objawów w przeciagu 4-5min., należy natychmiast podać 0.01cm³ większego rozcieńczenia (1:10.000.000) i zmienić „kierunek postępowania” stosując kolejne, słabsze dawki „ekstraktu pokarmowego” (1:10.000.000, 1:50.000.000, 1:250.000.000 itd.).

Od czasu opublikowania klasycznej prowokacji i neutralizacji na temat tych metod ukazało się wiele doniesień będących jedynie tylko rozszerzeniem klasycznej techniki Rinkela. Lee i wsp. [4] opisują prowokacyjny test z alergenami wziewnymi, który polega na śródskórnym podaniu ekstraktu alergenów wziewnych w ilości wystarczającej do wywołania przede wszystkim reakcji miejscowej oraz także słabo nasilonych objawów ogólnych. Lee i wsp. [4] wprowadzili pojęcie tzw. „reaktywnego” rozcieńczenia antygeny, to znaczy rozcieńczenia alergenu wziewnego, którego podanie powoduje powstanie bąbla o średnicy co najmniej 7mm. Powstanie takiego odczynu skórny (7mm bąbla) miało być dowodem na nadwrażliwość na dany alergen. Postępowanie w trakcie neutralizacji nie różni się w zarysach od wcześniej przedstawionego opisu z zastosowaniem „ekstraktów pokarmowych”.

Ocena wartości testu prowokacji i neutralizacji opracowana na podstawie publikacji

Rinkel i wsp. [2] oceniają test prowokacji jako spełniający wymogi pod względem bezpieczeństwa. Według w/w autorów jest to test wartościowy w diagnostyce alergii pokarmowej, a jego dokładność jest porównywalna z testem ekspozycji pokarmowej. Autorzy podkreślają fakt, że żaden ze znanych testów nie jest w 100% testem wybiórczym i czułym. Należy w diagnostyce stosować różne metody, które uzupełniając się dają podstawy diagnostyczne. Również Lee i wsp. [4,5] oceniają wysoko test prowokacji z alergenami wziewnymi, szczególnie technikę seryjnych rozcieńczeń. Jednak przy jego wykonywaniu z alergenami wziewnymi zalecają ostrożność, gdyż może być niebezpieczny dla chorego. Podobnego zdania są Rea i wsp. [8], którzy uważają, iż fenomen podskórnej neutralizacji pokarmowej może być przydatny klinicznie w leczeniu reakcji pokarmowych. King i wsp. [10,11] twierdzą, że test prowokacji śródskórnej alergenami pokarmowymi jest pomocny w diagnostyce nadwrażliwości pokarmowej. Dostarcza on dużo danych dotyczących objawów i jest bardziej wartościowy w porównaniu z doustnym testem ekspozycji. Z kolei neutralizacja jako metoda leczenia jest efektywnym wariantem leczenia nadwrażliwości na pokarmy, dającym efekt w 75%, a nawet w większym odsetku przypadków gdy dołączy się odpowiednią dietę.

Oprócz zwolenników testu prowokacji i neutralizacji istnieje duża grupa badaczy oceniająca krytycznie tę metodę diagnozowania i leczenia chorób alergicznych. Zdaniem Crawforda i wsp. [15] omawiany test jest mało przydatny w związku z podobnymi wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu alergenów pokarmowych i placebo. Wyniki nie są powtarzalne, a test mało czuły. Jeszcze dobitniej przedstawił swój punkt widzenia Van Metre [9]. Jego zdaniem zarówno śródskórna, podskórna jak i podjęzykowa prowokacja i neutralizacja są nieudowodnionymi procedurami i powinny być ograniczone tylko do badań eksperymentalnych. Selner i Condemi [12] przeanalizowali szereg prac dotyczących testu prowokacji i neutralizacji stwierdzając, iż żadne z nich nie zawierały podstaw naukowych, czy też hipotez mogących wyjaśnić uzyskiwane wyniki. Według doświadczenia autorów, reakcjom IgE niezależnym zawsze towarzyszą objawy subiektywne. Jawett i wsp. [13] przedstawili w swojej pracy wyniki badań ustalania nadwrażliwości na pokarmy w warunkach próby podwójnie ślepej. Badania były prowadzone w 7 klinicznych ośrodkach przez osoby z 5-letnim doświadczeniem, które były zwolennikami tych testów. Do badań zakwalifikowano pacjentów, u których w warunkach próby otwartej test ten wypadł dodatnio. Po przeprowadzonych badaniach Jawett i wsp. [13] stwierdzili, że test prowokacji jak również leczenie oparte na „neutralizacji” objawów, wykazują brak podstaw naukowych. Przy podawaniu aktywnych roztworów ustąpienie objawów uzyskano u 27 % osób, a przy stosowaniu placebo w 24% przypadków. Częstość występowania dodatnich reakcji na podawane ekstrakty ich zdaniem wydaje się być spowodowana sugestią lub dziełem przypadku. Duże znaczenie dla oceny testu prowokacji i neutralizacji ma raport Komisji Ekspertów Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii [14] opracowany w 1994 roku: „Zostało zaproponowanych szereg teorii aby wyjaśnić test neutralizacji, ale żadna nie ma uzasadnienia immunologicznego ani farmakologicznego. Nie przeprowadzono żadnych badań wskazujących na skuteczność proponowanej metody leczenia. Uzyskiwana poprawa u pacjentów „wierzących” w to leczenie może być wynikiem sugestii”.

Podsumowanie

W świetle współczesnej wiedzy immunologicznej pozytywna ocena testu prowokacji i neutralizacji jest trudna. Istnieje pewna grupa zwolenników w Stanach Zjednoczonych, która jednak nie zdołała wypracować jednolitego postępowania i jednolitej techniki przeprowadzania testów. Poszczególne prace różnią się między sobą dość istotnie w szczegółach technicznych i w interpretacjach wyników. Opis zastosowanych metod jest niejasny, pozbawiony testów kontrolnych oraz grupy kontrolnej. W jednych pracach stosuje się kilka dawek prowokujących, w innych jedną. W niektórych pracach ocenia się tylko objawy ogólne, a w innych odczyn skórny z objawami ogólnymi. Żadna z tych prac nie zawiera

określonych sposobów oceny objawów naukowo zaakceptowanych. Głównym mankamentem testu prowokacji i neutralizacji jest brak teoretycznych podstaw naukowych. Istnieją co prawda różne próby „naukowego” wytłumaczenia zachodzących zjawisk, jednak ich naukowe podstawy bardziej odpowiadają ich twórcom, niż immunologii czy też farmakologii. Ostatnie badania prowadzone przez Jewetta i wsp. [13] oraz Crawforda i wsp. [15] przy zastosowaniu dobrze

zaplanowanego testu wykazały, że reakcje na testowane alergeny nie różniły się od reakcji na placebo. Ponadto badania Fergusona [16] podkreślają fakt, że wyniki testu prowokacji-neutralizacji są podobne do testów opartych wyłącznie na sugestii.

Z uwagi na powyższe proponuję zakwalifikować test prowokacji i neutralizacji do testów niewłaściwych i niepolecanych.

Piśmiennictwo

1. Lee C.H.: A new test for detection of food allergies, pollen and mold incompatibilities. *Buchanan Co. Med.Bull.*, 1961, 25: 9.
2. Rinkel R.J., Lee C.H., Brown D.W. i wsp.: The diagnosis of food allergy. *Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1964, 79: 71.
3. Willoughby J.W.: Provocative food test technique. *Ann.Allergy*, 1965, 23: 543.
4. Lee C.H., Williams R.J., Binkely E.L.: Provocative testing and treatment. *Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1969, 90: 87.
5. Lee C.H., Williams R.J., Binkely E.L.: Provocative inhalant testing and treatment. *Arch. Otolaryng.*, 1969, 90: 81.
6. Missal S.C.: Food allergy in ear, nose and throat disease. *Otolaryngol.Clin.North.Am.*, 1971, 4: 479.
7. Miller J.B.: Food allergy, provocative testing and injection therapy. *Springfield, Ill: Charles C. Thomas*, 1972: 33.
8. Rea W.J., Podell R.N., Williams M.L. i wsp.: Elimination of oral food challenge reaction by injection of food extracts. A double-blind evaluation. *Arch.Otolaryngol.* 1984, 110: 248.
9. Van-Metre T.E. Jr.: Unproven procedures for diagnosis and treatment of food allergy. *N.Engl.Reg.Allergy Proc.* 1987, 8: 17.
10. King W.P., Rubin W.A., Fadal R.G. i wsp.: Provocation - neutralization: A two-part study. Part I. The intracutaneous provocative food test: A multi-center comparison study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1988, 99: 263.
11. King W.P., Rubin W.A., Fadal R.G. i wsp.: Provocation - neutralization: A two-part study. Part II. Subcutaneous neutralization therapy: A multi-center comparison study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1988, 99: 272.
12. Selner J.C., Codemi J.: Unproven diagnostic and therapeutic techniques for allergy in *Allergy and principles and practice*. Middleton E. Jr., C.V. Mosby company, Toronto, 1988: 1571.
13. Jewett D.L., Fein G., Greenberg M.H.: A double blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *New Engl. J.Med.* 1990, 323, 429.
14. Committee report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, 93: 955.
15. Crawford L.V., Lieberman P., Harfi H.A. i wsp.: A double-blind study of subcutaneous food testing sponsored by the Food Committee of the American Academy of Allergy. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1976, 57: 236.
16. Ferguson A.: Food sensitivity or self-deception? *N.Engl.J.Med.* 1990, 323: 476.

Ocena testu prowokacji i neutralizacji

Raport Komisji d/s Weryfikacji Niekonwencjonalnych Metod Diagnostycznych i Lecznicych

ZG Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

opracował dr hab. med. WOJCIECH SILNY

Test prowokacji i neutralizacji został oparty na obserwacjach, iż zastosowanie dawki alergenu nieco mniejszej lub większej od dawki prowokującej wystąpienie objawów skórnych względnie ogólnych, spowoduje ustąpienie sprowokowanych objawów. Prowokację przeprowadza się przez śródskórne lub podskórne, bądź podjęzykowe podanie dawki testowej antygeny. Do przeprowadzenia testów używa się zwykle „ekstraktów” określonych alergenów, najczęściej pokarmowych i wziewnych w odpowiednich rozcieńczeniach. W trakcie prowokacji lekarz i pacjent rejestrują wszelkie objawy skórne i ogólne po upływie 10-20 min. od czasu podania alergenu. Następnie stosuje się ten sam „ekstrakt alergenu” w różnych dawkach (wyższych i niższych) do momentu ustąpienia objawów. Postępowanie to zostało nazwane neutralizacją.

Teoretyczne podstawy omawianych testów nie są wyjaśnione i z punktu widzenia immunologicznego nie stwierdzono, jakie mechanizmy biorą w nich udział. Występowanie dodatnich reakcji na podawane „ekstrakty” wydaje się być spowodowane sugestią lub dziełem przypadku. Test prowokacji i neutralizacji zakwalifikowano do grupy testów niewłaściwych i niepolecanych.

Evaluation of the provocation and neutralization test

edited by WOJCIECH SILNY

Summary

The provocation and neutralization test has been based on clinical observations. It has been reported that administration of allergens in slightly lower or higher doses than doses causing systemic or skin symptoms may neutralize them. The provocation procedure consists of intradermal, subdermal or sublingual applications of the allergens test dose and extracts of alimentary and inhalant allergens in appropriate solutions are used for testing. All possible systemic and skin symptoms are being registered by the patients and physician 10-20 minutes after the provocation. Later on, in the neutralization phase the same extracts of allergens in various doses (lower or higher) are administered until the provoked symptoms disappear.

Theoretical basis of the tests and possible participation of immunological mechanisms are unclear and practically unknown. Positive reactions after administration of allergen extracts seem to be partly due to personal suggestion or coincidence. The provocation and neutralization test has been classified to the unreliable and unrecommended group of tests.