

BALOGH ÁDÁM DR.,
MEZEI GYÖRGYI DR.SEMMEIWEIS EGYETEM,
I. SZ. GYERMEK-
GYÓGYÁSZATI KLINIKA,
BUDAPEST

ÉTELPROVOKÁCIÓK

AZ ÉTELALLERGIA DIAGNÓZISÁNAK FELÁLLÍTÁSÁHOZ SZÜKSÉGES AZ ÉTELALLERGIÁK EPIDEMIOLOGIÁJÁNAK ALAPOS ISMERETE, VALAMINT A PÁCIENS RÉSZLETES, ALLERGIA-KÖZPONTÚ KÖRELŐZMÉNYE ÉS AZ ALLERGIA-TESTVIZSGÁLATOK EREDMÉNYE. AMENNYIBEN EZEK ALAPJÁN AZ ÉTELALLERGIA DIAGNÓZISA NEM ÁLLTHATÓ FEL, SZÜKSÉG LEHET ÉTELPROVOKÁCIÓS PRÓBÁRA. ANNAK ELLENÉRE, HOGY AZ ELMÚLT ÉVTIZEDEKBEN AZ ÉTELALLERGIÁK DIAGNOSZTIKÁJA, ELSŐSORBAN A MOLEKULÁRISALLERGIA-TESTZETEKNEK KÖSZÖNHETŐEN, LÁTVÁNYOSAN FEJLŐDÖTT, AZ ÉTELPROVOKÁCIÓS VIZSGÁLAT TOVÁBBRA IS A „GOLD STANDARDJA” AZ ÉTELALLERGIÁK DIAGNÓZISÁNAK. AZ ÉTELPROVOKÁCIÓS VIZSGÁLATOK NEMCSAK A DIAGNÓZIS MEGÁLLAPÍTÁSÁRA ALKALMAZHATÓK, HANEM SEGÍTSÉGÜKKEL ELDÖNTHETŐ, HOGY MIKOR SZÜNTETHETŐ MEG AZ ELIMINÁCIÓS DIÉTA, ILLETVE MEGÁLLAPÍTHATÓ A KÜSZÖBDÓZIS.

Az ételallergiák jelentős (köz)egészségügyi problémát jelentenek, egyelőre elsősorban a nyugati világban – nemcsak azért, mert az előfordulásuk folyamatosan emelkedik, vagy mert a diagnosztizálásuk sokszor komoly kihívást jelent mind az orvos, mind a beteg számára, hanem azért is, mert az ételfeldolgozás és az ételkészítés-gyártás gyakorlati bevonása az ételallergiába alapvető jelentőségű. Az ételallergiákba nem tartoznak bele a nem immunmediált adverz ételreakciók.

Az ételallergiák a populáció 2-10%-át érintik amerikai (1), míg 3-5%-át angol (2) adatok szerint. Gyermekknél a prevalencia nagyobb, mint felnőtteknél. Az ételallergiások száma világszerte is folyamatosan nő. Pontos hazai adat az ételallergiák prevalenciájára vonatkozólag nem áll rendelkezésre. Egy 2017-ben készült, kérdőívalapú tanulmány szerint a válaszadók 4,8%-ának volt valamilyen táplálékallergiája a 6-12 éves korosztályban (3).

Bár a főbb ételallergének (tej, tojás és földimogyoró) specifikus immunterápiájának fejlesztése folyamatosan zajlik, jelenleg még mindig az eliminációs diétán alapszik az ételallergiák kezelése. Ezért az ételallergiában szenvedő gyermekek és felnőttek is éveket, akár élethosszig tartó diétára szorulnak. Az eliminációs diéta betartása sokszor jelentős nehézséget okoz a mindennapi életben, ugyanis életmódváltást igényel. Ez, valamint az esetleges diétahiba miatt bekövetkező reakcióktól való félelem, illetve az időnként beszűkült, megváltozott szociális élet jelentősen csökkenti az ételallergiában szenvedők életminőségét. A hazai ételallergia-gyakorlatot tovább nehezíti az emelt összegű családi pótlék kapcsolódása a diagnózishoz.

Mindezért a pontos diagnózisra való törekvés esszenciális. Ugyan a diagnosztikának fontos eleme

a pontos anamnézis, illetve az allergiateszt (prick-teszt, specifikus IgE-teszt, illetve molekuláris tesztek), a diagnózis alappillére az ételprovokációs vizsgálat. Ennek oka elsősorban az, hogy bár a prickteszt és a specifikus IgE-teszt szenszitivitása jó, specifitásuk kevésbé, ráadásul ez sokszor jelentősen változik a tesztelt allergénnel. A két teszt kombinációja, illetve újabban a molekuláris (komponens-) tesztek növelhetik a szenzitivitást és a specifitást, de ez egyelőre nem éri el az ételprovokációs vizsgálatok megbízhatósági szintjét. Az ételprovokációs vizsgálatok annak ellenére még mindig a „gold standardjai” az ételallergia diagnosztikájának, hogy szerepük a jelentős idő- és költségigényük, valamint a velejárási kockázat miatt rendszeresen megkérdőjeleződik.

Az ételprovokációs vizsgálatok indikációi

Az ételprovokációs vizsgálatokat elsősorban az ételallergia diagnózisának felállítására használjuk. Tekintettel arra, hogy az ételallergiák főleg gyermekkorban spontán regrediálhatnak, az ételprovokációs próbák alkalmazhatók arra is, hogy megállapítsuk, mikor szüntethető meg az eliminációs diéta. Ritkább esetekben használhatók az ételprovokációs vizsgálatok a küszöbdózis megállapítására, illetve kutatási célból például diagnosztikai határérték megállapításhoz (4).

Az 1. ábra mutatja a Niggemann és munkatársai által javasolt algoritmust az ételallergiák diagnosztizálásához, amelynek jelentős eleme az ételprovokációs vizsgálat. A diagnosztikus folyamat tartalmazza a gyakran használt allergiavizsgálatokat is (prickteszt, specifikus IgE) (5). Az eredetileg

javasolt diagnosztikus algoritmus még nem tartalmazta a molekulárisallergia-teszteket, de tekintettel gyors elterjedésükre, azok az algoritmusba beépíthetők. Egyes vélemények szerint a jövőben a molekulárisallergia-tesztek kiválthatják, vagy legalábbis jelentősen csökkenthetik az ételprovokációs vizsgálatok szükségességét. Az ételprovokációs vizsgálat elméletileg elkerülhető, amennyiben a pozitív allergiatesztek elérik a diagnosztikus határértéket. Többek között *Sampson és munkatársai* javasoltak diagnosztikai határértéket (6). Tanulmányukban javaslatot tettek határértékekre, amelyek 90, illetve 95%-os valószínűséggel jelzik előre az ételprovokációs vizsgálat pozitivitását a 4 leggyakoribb ételallergénnel (tej, tojás, földimogyoró, hal) kapcsolatban. Például a tej esetén a specifikus IgE-szintje 32, míg a tojásnál 6 kUA/L a határérték. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy ha egy gyermeknek a kórtörténete alapján felmerül a tejallergia valószínűsége, és a tejspecifikus IgE-szintje 32 kUA/L-nél magasabb, akkor annak a gyermeknek 95% valószínűséggel lesz objektív tünete az ételprovokációs vizsgálat során. Ugyanez az érték tojás esetében 6 kUA/L.

A diagnosztikai határértékek jelentősen függenek a vizsgált populációtól, a végzett allergiavizsgálat típusától, illetve az érintett ételtől is, ezért a határértékeket ideális esetben az adott populációra, ételre és az elérhető vizsgálatra kell meghatározni (7). Diagnosztikus határértékek magyar populációra egyelőre nem érhetők el. A határértékek megfelelő használata segíthet lecsökkenteni az ételprovokációs vizsgálatok számát.

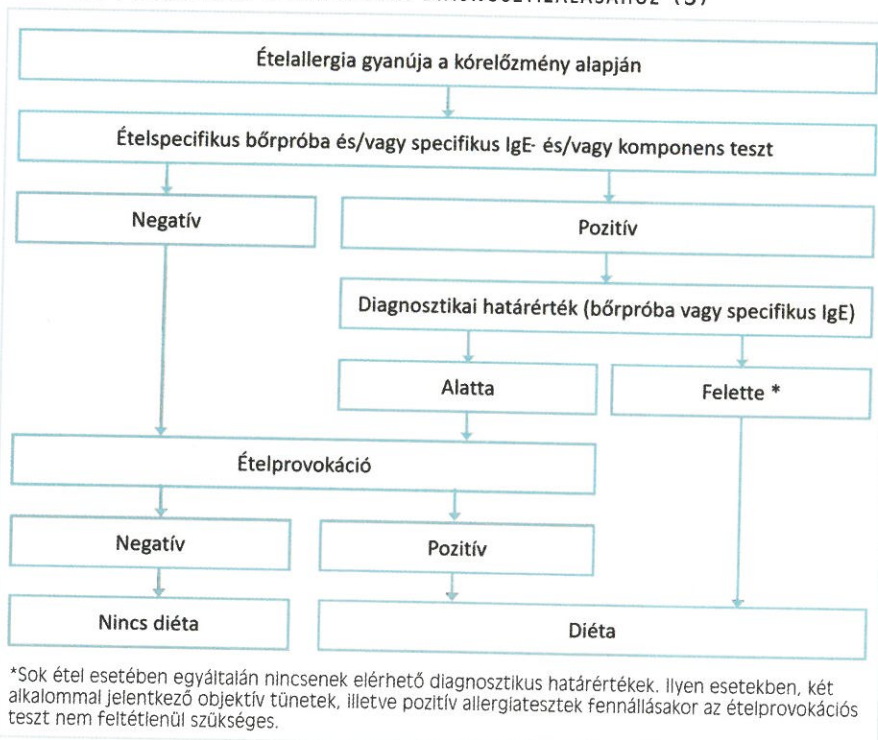
Az ételprovokációs vizsgálatok típusai

Az ételprovokációs vizsgálatok „gold standardja” a kettős vak, placebokontrollált ételprovokáció, amely során sem a beteg, sem az orvos nincs tisztában azzal, hogy a két egymást követő provokáció közül melyik történik placebóval, és melyik a kérdéses étellel. Ez kifejezetten munka-, költség- és időigényes, ezért gyakran egyszerűbb nyílt ételprovokációs vizsgálatokat végeznek a mindennapi gyakorlatban. Létezik egyszeres vak ételprovokációs vizsgálat is, amely jelentősen nem csökkenti a munka-, költség- és időigényt. A nyílt provokációs vizsgálatok sokkal egyszerűbbek és praktikusabbak a placebokontrollált változatoknál, amely miatt a gyakorlatban gyakrabban alkalmazottak. A nyílt provokációk kimenetelét viszont befolyásolhatja mind a megfigyelő, mind a páciens (szülő) elfoglaltsága, ezért gyakoribbak a fals pozitív eredmények.

Rendszeres vita tárgya, hogy nyílt vagy kettős vak, placebokontrollált ételprovokációs vizsgálat végzendő-e. *Niggemann és társai* erre is állítottak fel algoritmust, amelyet a 2. ábra mutat (5). Ezt a javaslatot később a PRACTALL-megegyezésben az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia (EAACI) és az Amerikai Asztma Allergia és Immunológiai Akadémia (AAAAI) is átvette (8). Az algoritmus segítséget nyújt, hogy minden ételallergia miatt vizsgált páciens esetében személyre szabott döntést lehessen hozni az étel-

provokációs vizsgálat típusáról. Az EAACI részletesebb állásfoglalása alapján gyermekkorban a kettős vak, placebokontrollált ételprovokációs vizsgálat tudományos célból elvégzett provokációknál javasolt, valamint olyan esetben, amikor pozitív kimenetelre, késői reakciókra, illetve szubjektív panaszokra számítunk (9). Kettős vak, placebokontrollált ételprovokációs vizsgálat javasolt immunterápia elkezdése előtt is. Végezhető viszont nyílt provokációs vizsgálat fiatal gyermekeknél (3 évnél fiatalabb) objektív tünetek esetén, orális allergiás szindróma esetén, illetve azokban az esetekben, amelyekben nagyon magas az ételprovokáció várható negatív eredménye. Ennek megfelelően a nyílt ételprovokációk szélesebb körben elterjedtek.

1. ÁBRA: ALGORITMUS ÉTELALLERGIA DIAGNOSZTIZÁLÁSÁHOZ (5)



*Sok étel esetében egyáltalán nincsenek elérhető diagnosztikus határértékek. Ilyen esetekben, két alkalommal jelentkező objektív tünetek, illetve pozitív allergiatesztek fennállásakor az ételprovokációs tesztet nem feltétlenül szükséges.

Az ételprovokációs vizsgálatok kockázatai, kontraindikációi, előkészületei

Az ételprovokációs vizsgálatok nem kockázatmentesek. A vizsgálatok ebből a szempontból két fő csoportba oszthatók: az alacsony kockázatú csoportba, illetve a nem alacsony kockázatú csoportba (itt elkülönítik azokat, akik egyértelműen az alacsony kockázati kategóriába tartoznak, mindenki más, aki nem az, a másik csoportba kerül).

Tekintettel arra, hogy az ételprovokációs vizsgálatok idő-, munka- és költségigényesek, ezért az alacsony kockázatú eseteknél szóba jönnek úgynevezett egyszerűsített vizsgálatok, mint például az ambulánsan, felügyelet melletti etetés (supervised feed), illetve otthoni ételpróba (home challenge). Ezek ugyan hazánkban nem elterjedtek, de nyugati országokban rendszeresen alkalmazzák őket, csökkentve ezzel azon intézmények terheit, ahol az ételprovokációs vizsgálatokat amúgy végeznék.

A nem alacsony kockázatú csoportba tartozó vizsgálatok kivitelezése során enyhe vagy komolyabb allergiás reakció, akár anafilaxia is előfordulhat. Leggyakrabban bőrtünetek fordulnak elő a vizsgálatok során, ezt követik a légúti, majd a gasztrointesztinális tünetek. A szisztémás reakció előfordulása a legkritikább, akár a 28%-ot is elérheti, bár ez jelentősen függ attól, hogy milyen pácienseket válogatnak ki provokációra. A reakciók lehetnek azonnaliak, de későiek is. Ezek miatt a nem alacsony kockázatú csoportba

tartozó pácienseken végzett ételprovokációs vizsgálatokat arra felkészült, akut betegek ellátására alkalmas, intenzív osztályos háttérrel rendelkező fekvőbeteg-intézményekben javasolt elvégezni. Reakció esetén hosszabb monitorozásra, akár kórházi felvételre is szükség lehet.

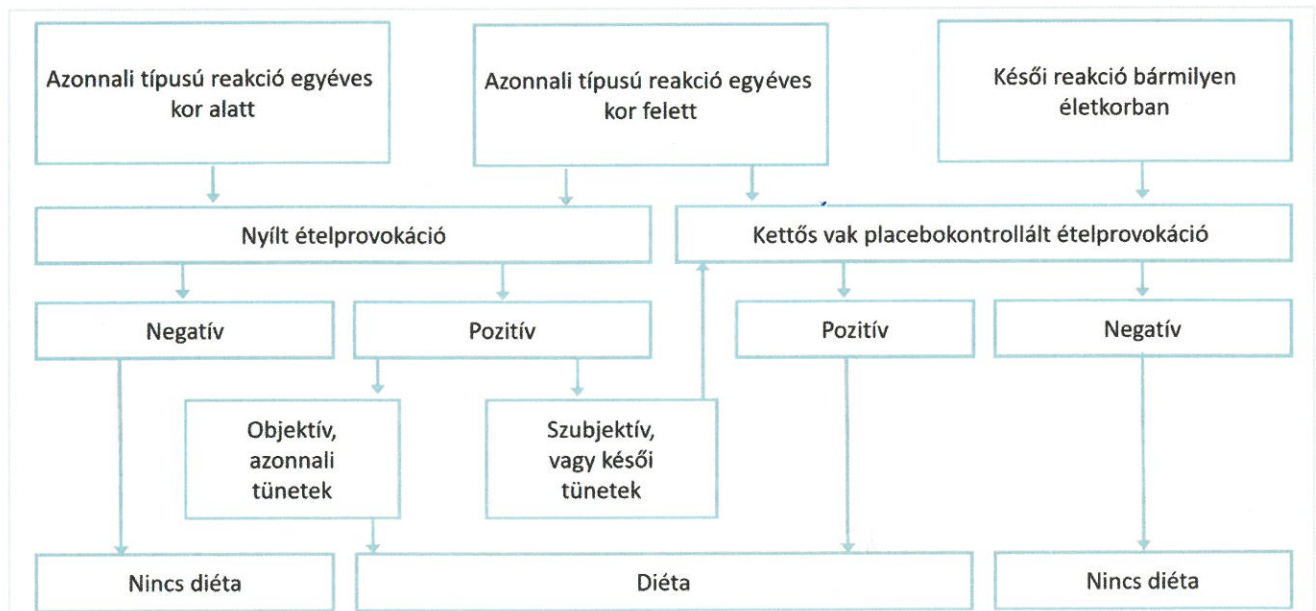
Az ételprovokációs tesztek kontraindikációi közé tartozik a súlyos, nem kontrollált asztma, olyan gyógyszer rendszeres szedése, amely akadályozhatja egy esetlegesen fellépő, súlyos allergiás reakció kezelését (például béta-blokkolók), súlyos ekcéma, akut infekció, masztocitózis vagy immunoszuppresszív kezelés (4). Olyan esetekben, amikor a közelmúltban zajlott le étel kiváltotta anafilaxiás reakció, és az ételnek megfelelő allergiatesztek pozitívak, ételprovokációs vizsgálat nem javasolt.

Ételprovokációs vizsgálatok

Adagolás

Jelenlegi evidenciák szerint az ételprovokációk során alkalmazott magas kezdődózis összefügg a súlyosabb reakciókkal, ezért alacsony kezdődózis és fokozatos emelés javasolt. A legtöbb protokoll szemilogaritmusos emelést javasol. A gyakorlatban ez dózisonként körülbelül háromszoros emelkedést jelent. A PRACTALL-konszenzus 3 mg ételfehérjét javasol kezdő adagként, majd 6 dózisémelés során jut el 3 g végső dóziséig (8). Ez, tekintettel egyes ételek alacsony fehérjetartalmára, nem minden étel esetében kivitelezhető. Az ételprovokáció során alkalmazott teljes ételadagnak

2. ÁBRA: ALGORITMUS AZ ÉTELPROVOKÁCIÓS VIZSGÁLAT TÍPUSÁNAK MEGVÁLASZTÁSÁHOZ (5)



el kell érnie az adott étel életkorra vonatkoztatott, egy étkezés alkalmával elfogyasztott adagját. Egy másik javaslat szerint a teljes adagnak 8-10 gramm száraz ételnek, 16-26 g húsfélének (halnak), illetve 100 ml folyékony ételnek kell lennie (10).

A dózisok között 15-20 perc megfigyelési idő javasolt. A túl alacsony dózisemelés, illetve a hosszabb

várakozási idő a dózisok között, jelentősen megnyújthatja a vizsgálatokat.

Interpretáció

Annak ellenére, hogy az ételprovokációs vizsgálatok kontrollált körülmények között történnek,

1. TÁBLÁZAT: ÉTELPROVOKÁCIÓ SORÁN FELLÉPŐ TÜNETEK ÉRTÉKELÉSE (8)

I. Bőr	b) Gégetünet
a) erythemás kiütés: %-ban ekkora terület érintett:	0 = nincs
b) Viszketés	1 = enyhe; 3 elkülönült torokköszörülés vagy köhögés, vagy állandó torokszorító érzés, fájdalom
0 = nincs	2 = közepes; rekedt hang, gyakori száraz köhögés
1 = enyhe; ritka vakaródzás	3 = súlyos; stridor
2 = közepes; vakaródzás folyamatosan, legalább egyszerre 2 percig	IV. Gasztrointesztinális
3 = súlyos; folyamatos, súlyos viszketés, kisebesedések	a) Szubjektív tünetek
c) Urtikária/angioödéma	0 = nincs
0 = nincs	1 = enyhe; enyhe hányinger, hasi fájdalom vagy száj-, nyelvviszketés
1 = enyhe; 3-nál kevesebb csalánkiütés vagy enyhe ajaködéma	2 = közepes; gyakori hányinger vagy hasi fájdalom, normál aktivitás mellett
2 = közepes; 3-nál több, 10-nél kevesebb csalánkiütés, kifejezett ajak- vagy arcödéma	3 = súlyos; láthatóan zavaró hasi tünetek, csökkent aktivitás mellett
3 = súlyos; generalizált csalánkiütés vagy angioödéma	b) Objektív tünetek
d) Kiütés	0 = nincs
0 = nincs	1 = enyhe; egy hányás vagy hasmenés
1 = enyhe; kevés, halvány kiütés	2 = közepes; 2-3 hányás vagy hasmenés, vagy 1-1 mindkettőből
2 = közepes; kifejezettebb kiütés	3 = súlyos; 3-nál több hányás vagy hasmenés, vagy 2-2 mindkettőből
3 = súlyos; generalizált jelzett kiütés (a testfelszín több mint 50%-án)	V. Kardiovaszkuláris
II. Felső légúti	0 = korhoz, nemhez viszonyított normál vérnyomás és pulzus
0 = nincs	1 = enyhe; szubjektív tünetek (gyengeség, szédülés) vagy tachycardia
1 = enyhe; ritka tüszögés, időnként orrszívogatás	2 = közepes; a vérnyomás legalább 20%-os esése a kiinduló vérnyomáshoz képest, vagy változás a mentális státusban
2 = közepes; 10-nél kevesebb tüszöntés, időszakos orr- vagy szemvakarás, gyakori orrszívogatás	3 = súlyos; ájulás, eszméletlenség
3 = súlyos; folyamatos, súlyos viszketés, kisebesedések	Színmagyarázat:
III. Alsó légúti	Zöld:
a) Fulladás	- általában nem szükséges az adagolás módosítása
0 = nincs	- általában nem elégséges, hogy a provokáció pozitív legyen
1 = enyhe; fonendoszkóppal hallható kilégzési sípolás	Narancssárga:
2 = közepes; sípolás és bűgás	- vigyázat: az adagolás folytatható, késleltethető vagy megismételhető, mielőtt folytatjuk
3 = súlyos; fonendoszkóp nélkül is hallható sípolás, bűgás, légzési segédizmok használata	- amennyiben klinikailag indokolt, a provokáció befejezhető
	- tünetek, amelyek 3 adag során is jelentkeznek vagy fennállnak (40 percig) valószínűleg valós reakciót tükröznek, mint azok, amelyek vagy átmenetiek, vagy nem reprodukálhatók
	- 3 vagy több területen jelentkező szubjektív tünetek valószínűleg valós reakciót tükröznek
	Vörös:
	- objektív tünet, valószínűleg valós reakció jele
	- általában a provokáció befejezését jelenti

időnként nem egyértelmű, hogy a tünetek ételallergia miatt alakultak-e ki, vagy sem (10). A PRAC-TALL-konszenzus jól átlátható, egyértelmű pontozási rendszert javasolt a tünetek értékelésére (8). A pontozási rendszert a 1. táblázat mutatja. A pontozási rendszer pontosan meghatározza, hogy mely tünetek tartoznak az objektív kategóriába, és melyek nem. Objektív tünetek észlelése esetén az ételprovokációs vizsgálat felfüggesztendő, a vizsgálatot pozitívként kell értékelni. A nem határozottan objektív vagy szubjektív tünetek esetén a megfigyelési intervallum megnövelése, illetve a dózis ismétlése javasolt (emelés helyett). Amennyiben több típusú szubjektív tünet áll fenn egy időben, illetve a dózis ismétlése során is fennállnak a tünetek, a vizsgálatot pozitívként kell értékelni és felfüggeszteni. Ha nyílt provokáció során jelentkeznek nem egyértelmű vagy szubjektív tünetek, akkor a dózis ismétlése helyett akár placebo adása is szóba jön.

Követés negatív ételprovokáció után

Fontos megemlíteni a páciensek/szülők eltérő kooperációját negatív ételprovokációs vizsgálat után. Ismert, hogy nem minden páciens (legyen akár gyermek, akár felnőtt, akinek az ételallergiája regrediált) fogja újra, rendszeresen fogyasztani az érintett ételt. Ez populációtól függően akár 7,3-54% is lehet. Ez azért fontos probléma, mert az ételallergia regrediálásakor megszerzett

toleranciát a páciens elveszítheti, amennyiben nem fogyasztja újra az adott ételt, és az ételallergia kiújulhat. Az érintett páciensek azonosítása csökkentheti az ételprovokációk számát, illetve csökkentheti a várakozási időt. Továbbá felhívja a figyelmet arra is, hogy egyes betegek részletesebb konzultációt és szorosabb követést igényelnek, akár negatív ételprovokációs vizsgálat után is.

Összefoglalás

Az ételprovokációs vizsgálat kiemelkedő eleme az ételallergia diagnosztikájának mind gyermek, mind felnőttkorban. A legtöbb esetben relatíve alacsony kockázattal kivitelezhető. Egyes esetekben a kockázat magas, ezért ilyenkor a vizsgálatot arra felkészült intézményben kell végezni. A standardizált módon végzett ételprovokációs vizsgálatok hozzásegítenek a pontosabb diagnózishoz és a jobb életminőséghez, és általuk elkerülhető a szükségtelen ételelimináció.

Annak ellenére, hogy az ételprovokációs vizsgálatok idő- és költségigényesek, egyelőre nem helyettesíthetők az ételallergiák diagnosztikájában. A jövő kutatási céljai között szerepelnie kell olyan biomarkerek azonosításának, amelyek pontosabban képesek diagnosztizálni az ételallergiákat, illetve megbízhatóan jelezni képesek a kialakult ételtoleranciát ételallergiában szenvedő pácienseknél.

Irodalom

1. Chafen JJ, Newberry S, Riedl MA. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010; 303: 1848-56.
2. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24(2): 195-209.
3. Sultesz M, Balogh I, Katona G, et al. Trends in prevalence and risk factors of allergic rhinitis symptoms in primary schoolchildren six years apart in Budapest. *Allergologia et immunopathologia* 2017; 45: 487-495.
4. Bird JA, Leonard S, Groetch M, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 75-90.
5. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45(4): 399-404.
6. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(5): 891-6.
7. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, et al. Controlled oral food challenges in children, when indicated, when superfluous? *Allergy*. 2005; 60(7): 865-70.
8. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(6): 1260-74.
9. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004; 59(7): 69-7.
10. Yum HY, Yang HJ, Kim KW, et al. Oral food challenges in children. *Korean J Pediatr*. 2011; 54(1):6-10.