



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2021 00276

(22) Data de depozit: 25/05/2021

(41) Data publicării cererii:
29/10/2021 BOPI nr. 10/2021

(71) Solicitant:

- DELEANU DIANA-MIHAELA,
STR.ONISIFOR GHIBU, NR.19,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- MUNTEAN IOANA- ADRIANA,
STR.SCORTĂRILOR, NR.9, BL.D9, SC.1,
ET.3, AP.10, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- MOLDOVAN ADINA-RAMONA,
STR.ALVERNA, NR.75, AP.28,
CLUJ- NAPOCA, CJ, RO;
- PINTEA IRENA, STR. PORȚELANULUI,
NR.3, ET.6, AP.40, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- DOBRICAN CARMEN-TEODORA,
SAT ILIȘUA, NR.32, COMUNA URIU, BN,
RO;
- BOCȘAN IOANA- CORINA,
STR.ALEXANDRU VLAHUȚĂ, BL.LAMA C,
AP.55, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:

- DELEANU DIANA- MIHAELA,
STR.ONISIFOR GHIBU, NR.19,
CLUJ- NAPOCA, CJ, RO;

- MUNTEAN IOANA-ADRIANA,
STR. SCORTĂRILOR, NR.9, BL.D9, SC.1,
ET.3, AP.10, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- MOLDOVAN ADINA-RAMONA,
STR.ALVERNA, NR.75, AP.28,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- PINTEA IRENA, STR.PORȚELANULUI,
NR.3, ET.6, AP.40, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
- DOBRICAN CARMEN-TEODORA,
SAT ILIȘUA, NR.32, COMUNA URIU, BN,
RO;
- BOCȘAN IOANA-CORINA,
STR. ALEXANDRU VLAHUȚĂ, BL.LAMA C,
AP.55, CLUJ- NAPOCA, CJ, RO

(74) Mandatar:

WEIZMANN ARIANA & PARTNERS
AGENȚIE DE PROPRIETATE
INTELECTUALĂ S.R.L., STR.11 IUNIE
NR.51, SC.A, ET.1, AP.4, SECTOR 4,
BUCUREȘTI

Această publicație include și modificările descrierii,
revendicărilor și desenelor depuse conform art. 35 alin.
(20) din HG nr. 547/2008

(54) METODA DE TESTARE DIAGNOSTICĂ ÎN ALERGIILE
ALIMENTARE PRIN TEST DE PROVOCARE ORALĂ
CONTROLATĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o metodă de obținere a cantităților de alimente necesare efectuării testelor de provocare orală controlată la un aliment alergen (TPOA) pentru diagnosticul pacienților cu alergii alimentare. Metoda, conform invenției, constă în etapele de: prepararea unui vehicul alimentar sub formă de pastă prin fierbere a 100 g orez în 100 ml apă cu 5 g sare și mixare, adăugarea alimentului alergen de tip ou, carne de mamifer, grâu, semințe, lapte, cu omogenizare completă, administrarea dozei placebo constând în 10 g vehicul terci de orez după 30 min, administrarea de vehicul cu aliment alergen încorporat, în doze de pornire constând în 9 g vehicul cu 1 g, respectiv, 0,1 g și 1 g aliment alergen, după 30 min, la pacienții cu valori Ig E speci-

fice la alimentul alergen sub 7 kU/l/ml, sau cu doze constând în 9 g vehicul cu 0,1 g, respectiv, 0,5 g și 1 g aliment alergen, după 30 min, pentru valori IgE specifice peste 7 kU/l/ml, după care se efectuează un test simplu orb la intervale de timp de 30 min cu doze în creștere de aliment alergen, cu monitorizarea reacțiilor alergice, astfel că se păstrează doza la care pacientul nu are reacție 1...2 săptămâni până la 1 lună, după care se trece la următoarea doză cu monitorizarea simptomelor alergice obiective subtile/severe.

Revendicări inițiale: 2
Revendicări amendate: 2



| | |
|--|-------------|
| OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI | |
| Cerere de brevet de invenție | |
| Nr. | a 2021 0276 |
| Data depozit | 25-05-2021 |

44

Metoda de testare diagnostică în alergiile alimentare prin test de provocare orală controlată

Prezenta invenție se referă la o metoda de testare diagnostică în alergiile alimentare prin test de provocare orală controlată, o metodă nouă de obținere a cantitațiilor de alimente necesare efectuării testelor de provocare orală cu alimentul/alimentele incriminate în producerea simptomatologiei specifice, teste ce sunt utilizate ca metodă de diagnostic în alergiile alimentare. Testul de provocare orală simplu-orb, controlat prin placebo, este o metodă optimă de investigare a toleranței la un aliment, cu aplicabilitate în practica clinică curentă, elaborarea acestuia bazându-se pe o experiență de 10 ani în acest domeniu.

Alergiile alimentare sunt în continuă creștere la nivel mondial și european, constituind o problemă importantă de sănătate publică. Diagnosticul unei alergii alimentare nu este facil, iar frecvența de auto-raportare a alergiilor alimentare este mult mai mare decât cea reală. Istoricul clinic (anamneza) și testele de laborator validate până în prezent au o precizie diagnostică scăzută și nu pot stabili cu exactitate diagnosticul corect de alergie alimentară în toate cazurile. Astfel, testul de provocare orală cu aliment (TPOA) este metoda cea mai sigură pentru diagnosticul unei alergii alimentare.

Metodele de efectuare ale provocării sunt nestandardizate, iar pentru verificarea reactivității pacienților este obligatoriu o doză placebo de aliment. Această doză placebo nu include alimentul incriminat ca posibil inductor de alergie, dar are aceleași proprietăți organoleptice cu acesta.

Metoda propusă intenționează să aducă un test diagnostic optimizat pentru populația din România, întrucât fiecare țară, prin particularitățile din stilul



43

de viață și dietă, are anumite alimente implicate în reactivitate și alimente tolerate chiar și atunci când există sensibilizare.

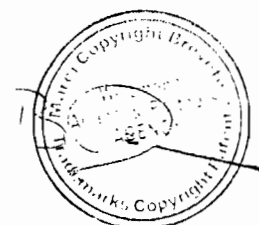
Diagnosticul pacienților cu alergii alimentare se face în mai multe etape, care includ: istoricul clinic, testele de laborator, testele cutanate și testul de provocare orală controlat cu placebo.

Anamneza exactă și un istoric clinic amănunțit sunt esențiale pentru a defini ce investigații ulterioare sunt necesare și cum le interpretăm.

Anamneza își propune să identifice:

- cazurile de alergii alimentare prin investigarea simptomelor,
- posibilia alergeni,
- relația temporală dintre ingestia de alimentelor și apariția simptomelor,
- doza ingerată,
- bolile intercurrente,
- potențiali co-factori care agravează reacția alergică,
- reactivitatea încrucișată a unor alimente,
- alte alergii,
- rolul alergenului suspectat în dietă și
- posibilele efecte ale dietelor anterioare.

Scopul anamnezei este de a identifica mecanismul imunologic care stă la baza alergiei la aliment. Unele afecțiuni pot indica reacții alergice mediate de imunoglobulina E (IgE), cum ar fi afectarea cutanată (urticarie, angioedem, erupție eritematoasă), afectarea respiratorie (conjunctivită, rinită, tuse, dispnee sau criza de astm), afectare gastro-intestinală (prurit la nivelul mucoasei orale, greață, vărsături, dureri abdominale și diaree) sau afectarea cardio-vasculară cu stare de rău și hipotensiune arterială care apar în decurs de 2 ore după ingestia unui probabil alergen alimentar.

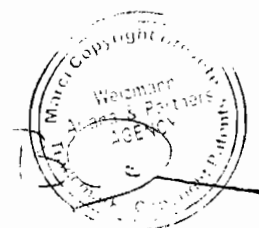


Anafilaxia indusă de efort dependentă de aliment (FDEIA) este o formă particulară a alergiei la aliment deoarece apare după o latență de timp mai mare. Cele mai lungi intervale între consum și simptome au fost de 3,5 ore, în timp ce între începutul exercițiului și debutul simptomelor au fost de 50 de minute. Pacienții afectați de FDEIA sunt sensibilizați la alimentele responsabile de anafilaxie, chiar dacă nivelurile serice ale IgE specifice la alimente au o valoare mai mică decât în alte alergii alimentare. Ingerarea alimentelor suspectate provoacă manifestări clinice numai atunci când consumul este urmat de exerciții fizice. În același timp, activitatea fizică nu induce reacții adverse dacă nu este precedată de ingestia de alimente. În FDEIA este importantă sensibilizarea la alergenul specific, dar rolul exercițiului (sau a altor co-factori precum aspirina, alcoolul, infecțiile, inhibitorii pompei de protoni, etc.) este crucial, deoarece determină dezvoltarea clinică a reacției la un aliment care este consumat în mod obișnuit de pacient, fără nicio manifestare clinică în absența cofactorilor.

Există și alergii alimentare în care simptomele apar tardiv, acestea afectând în special tractul gastro-intestinal, și se datorează unui mecanism patogenetic care nu este mediat de IgE sau unei reacții mixte mediate IgE și non-IgE. Din această categorie fac parte: dermatita atopică, FPIES (sindromul enterocolitei induse de proteine alimentare), FPIAP (proctocolită indusă de proteinele alimentare) și esofagita eozinofilică.

Evoluția naturală a unei alergii alimentare este variată (în funcție de aliment), mergând către toleranță spontană (30-80% din copiii cu alergii alimentare vor dezvolta toleranță față de alimentul incriminat până la vârsta de 3-6 ani).

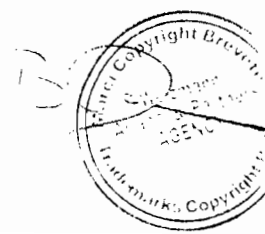
Testele cutanate prick cu alergene standardizate și prick-to prick cu alimentul crud sau preparat termic sunt cea mai rapidă, sensibilă și cea mai rentabilă modalitate de testare pentru detectarea bolilor mediate de IgE. Procedura durează mai puțin de o oră cu un disconfort minim pentru



pacient. Dacă dimensiunea papulei la testare este peste 8 mm-specificitatea testului este de 98%.

Dozarea IgE specifice la alimente este o metodă de diagnostic de laborator care arată sensibilizarea la alimente, nu neapărat aratăși legătura dintre simptome și manifestările clinice. Valorile IgE specifice crescute peste valoarea de 5-15 kU/l, în funcție de aliment și vârstă, pot avea valoare predictivă și pentru provocarea clinică controlată cu alimentul incriminat. Dozarea IgE specifice la alergeni recombinati constituie o metodă nouă de diagnostic, care aduce un plus de diagnostic, pacienții cu sensibilizări reale fiind mai ușor de identificat. Această metodă poartă denumirea de diagnostic rezolvat de componentele alergene (CRD), fiind propusă pentru prima dată de cercetătorul austriac Rudolf Valenta; este o metodă capabilă să dozeze IgE specifice pentru mai mulți alergeni purificați sau obținuți prin recombinare, pentru identificarea anumitor molecule care provoacă sensibilizare sau alergie clinic manifestă. CRD poate fi realizat fie în formatul unui test unic, fie prin tehnica microarray, care permite testarea simultană a unei game mai largi, de peste 100 de alergeni purificați. A fost demonstrată că CRD poate crește precizia diagnosticului de alergie, atât în bolile alergice respiratorii, cât și în alergiile alimentare. Metoda este însă scumpă și valorile IgE specifice obținute au fost validate și standardizate doar pentru un număr limitat de alimente.

Testele cutanate prick-to-prick cu aliment și dozarea IgE specifice nu sunt suficiente pentru a diagnostica o alergie alimentară, deoarece în 50 % din cazuri alimentele incriminate sunt tolerate. Evitarea alimentului incriminat sau a mai multor alimente înrudite este abordarea frecvent observată în practica clinică după evaluarea pacientului cu suspiciune de alergie prin dozarea IgE specifice la alimente multiple. Există paneluri de IgE specifice care permit evaluarea a 20 sau mai multe alimente frecvent implicate în alergii alimentare. Dietele de eliminare sunt uneori nejustificate în condițiile unei sensibilizări fără manifestare clinică certă la alimentul sensibilizant.



Testele de provocare orală cu alimente (TPOA) îndeplinesc două roluri importante în gestionarea alergiilor alimentare:

1. Confirmă diagnosticul unei alergii alimentare specifice și
2. Determină dacă o alergie identificată persistă sau s-a rezolvat

În aceste situații (incertitudini diagnostice și terapeutice) se impune o altă metodă diagnostică, respectiv TPOA.

1. TPOA confirmă diagnosticul de alergie alimentară

Există mai multe indicații în care TPOA controlat și supravegheat este necesar pentru diagnosticarea alergiilor alimentare. TPOA trebuie efectuat de către medici cu pregătire în specialitatea de alergologie și imunologie clinică, în secții speciale unde există posibilitatea intervenției de urgență a unei echipe ATI. TPOA se indică:

- Pentru a permite extinderea dietei atunci când mai multe alimente sunt luate în considerare ca posibile cauze ale simptomelor (pe baza istoricului, testelor pozitive de IgE specifice și rezolvarea simptomelor după eliminarea alimentelor suspectate).

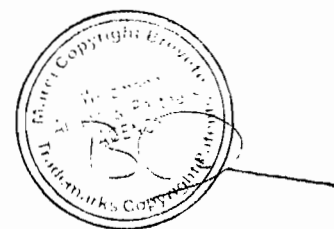
- Evaluarea alimentelor care au fost scoase din dietă sau care nu au fost introduse în dietă pe baza testelor alergologice pozitive.

- Atunci când un aliment este suspectat că a provocat o reacție alergică acută semnificativă, dar testarea prin IgE specifice și testarea cutanată prick sunt negative.

- Când un aliment este suspectat ca fiind alergen incriminat în patologia pacientului însă eliminarea lui din dietă nu a dus la rezolvarea simptomelor.

- Dacă testele pentru IgE specifice nu sunt relevante (de exemplu, sindromul enterocolitei la proteine alimentare) sau doar parțial relevante (de exemplu, dermatita atopică sau esofagita eozinofilică) pentru boală.

2. TPOA efectuat pentru evaluarea rezoluției:

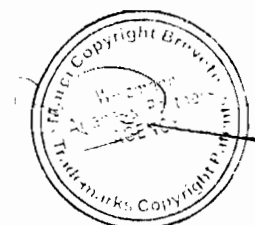


La copiii cu alergii alimentare cunoscute, TPOA se efectuează în mod obișnuit pentru a determina momentul în care reintroducerea în dietă a alimentului alergen este sigură atunci când se suspectează că alergiile s-au rezolvat. Variabilele luate în considerare atunci când încercăm să stabilim dacă s-a rezolvat o alergie alimentară sunt: IgE specifice, teste cutanate prick cu soluții standardizate, teste cutanate prick-to-prick cu alimentul preparat termic și crud, vârsta pacientului, timpul de la ultima reacție și rezultatele după expuneri accidentale recente (dacă există).

În general, TPOA sunt contraindicate în scop diagnostic dacă a existat anafilaxie severă recentă la o ingestie izolată de aliment cu potențial alergen, cu un test pozitiv IgE specific confirmat pentru alimentul incriminat în reacție. În plus, un TPOA poate să nu fie relevant atunci când alimentele sau familia de alimente care sunt eliminate din dietă nu sunt importante pentru nutriția sănătoasă a individului alergic și pot fi evitate pur și simplu (de exemplu, un fruct rar ingerat).

Există și limitări ale TPOA: este posibil ca acesta să nu reflecte cu acuratețe reacțiile pe care pacientul le are în mod natural, în afara setării provocării, deoarece TPOA utilizează o administrare treptată a alimentelor testate, iar provocarea este întreruptă dacă apar simptome. Uneori severitatea unei reacții poate fi influențată de diverși co-factori care țin de statusul organismului în momentul ingerării alimentului incriminat cum sunt: temperaturi extreme, perioada premenstruală, deprivarea de somn, infecții concomitente, modificări hormonale etc. Astfel, TPOA nu trebuie efectuat pentru a documenta severitatea unei alergii alimentare, ci doar pentru a dovedi implicarea alimentului în simptomatologia unui pacient.

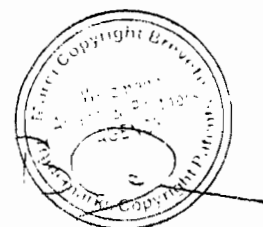
Există anumiți factori care trebuie luați în considerare atunci când se ia decizia unui TPOA: risc de alergie continuă, severitatea potențială a unei reacții (siguranța pacientului este primordială), importanța



nutrițională a alimentelor evitate, calitatea vieții asociată cu includerea / excluderea alimentelor care trebuie evitate, abilitatea de a coopera în timpul procedurilor de provocare (de exemplu, vârsta, temperamentul), motivația personală pentru a adăuga mâncarea la dietă, factori psihologici, șansa de ingestie intenționată a unui aliment deoarece pacientul / familia crede că alergია s-a rezolvat (de exemplu, se reduce riscul unei reacții severe dacă alergია persistă). Preferințele și preocupările pacientului sunt important de luat în considerare și ar trebui discutate cu pacientul / familia. TPOA trebuie efectuate numai atunci când se așteaptă ca alimentele să devină parte a dietei, deoarece reapariția alergiilor alimentare după o provocare negativă, deși mai puțin frecventă, este asociată cu evitarea continuă sau ingestia mai puțin frecventă a alimentelor provocate.

Riscul de reacție la TPOA este o problemă importantă de evaluat la fiecare pacient. Astfel se va ține cont de istoricul medical, rezultatele testelor cutanate și rezultatele testelor în vitro, toate putând fi utilizate pentru a estima riscul de alergie curentă. Datele din literatură sunt însă contradictorii în ceea ce privește valorile absolute ale IgE specifice la aliment și mărimea papulei de la testarea cutanată. Nu există o corelație direct proporțională între aceste valori și severitatea unei reacții în timpul testului de provocare, posibil din cauza factorilor suplimentari care afectează severitatea manifestărilor, cum ar fi doza ingerată și comorbiditățile (astmul necontrolat).

Importanța TPOA rezidă din importanța nutrițională a alimentelor incriminate și care sunt evitate în dietă. TPOA poate fi indicat pentru a permite clarificarea dietei, în ciuda șanselor slabe de a obține toleranță, la un copil a cărui stare nutrițională este afectată negativ din cauza evitării mai multor alimente suspicionate, dar care nu au relevanță clinic manifestă.



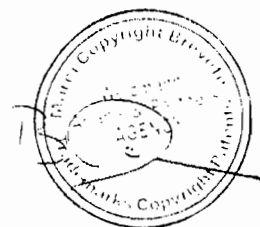
34

Datorită intervenției factorului psihologic, este de preferat o primă administrare de aliment placebo, astfel încât reacțiile psihosomatice ale pacientului să nu interfereze cu rezultatul testării. Există 3 tipuri de TPOA: test de provocare simplu (deschis), test simplu-orb controlat placebo și test dublu-orb controlat placebo. Acestea din urmă se folosesc mai ales în scop de cercetare, dar sunt mult mai greu de folosit în practica clinică curentă.

Un TPOA deschis implică administrarea treptată a alimentelor de evaluat, în stare naturală (de exemplu, unt de arahide) pacienților, care știu identitatea alimentului. Această metodă este potențial predispusă la subiectivism din partea pacientului și a observatorului. Există puține motive de îngrijorare cu privire la părtinire dacă pacientul tolerează ingestia alimentelor, iar testul este negativ. Cu toate acestea, părtinirea trebuie luată în considerare atunci când simptomele, care sunt manifestări subiective, apar și sunt dificil de cuantificat, cum ar fi pruritul, cefaleea, dispneea.

Provocările deschise sunt o opțiune bună pentru screening atunci când sunt luate în considerare mai multe alimente sau există o preocupare minimă cu privire la părtinirea observatorului sau a pacientului. Testul poate fi repetat în modul placebo-controlat, dacă există o reacție clinică la un test de o provocare deschisă și există îngrijorarea că reacția ar fi fost mai degrabă legată de anxietatea pacientului și nu indusă de aliment. Provocarea deschisă este, de asemenea, utilizată pentru a urmări un TPOA dublu-orb, controlat cu placebo (TPADOCP), pentru a se asigura că o porție de mâncare de dimensiunea mesei este tolerată în starea sa naturală.

Provocările de tip simplu-orb (pacientul nu cunoaște alimentul primit, dar medicul este informat) controlate placebo necesită ca alimentele să fie mascate într-un vehicul sau ascunse în capsule opace, pentru a nu

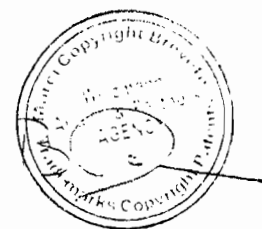


le detecta gustul. Această procedură ajută la atenuarea unor prejudecăți ale pacientului, dar nu elimină subiectivismul observatorului. Provocarea simplu-orb poate fi efectuată cu un braț placebo sau medicul poate decide să utilizeze doze inițiale de placebo pentru a observa simptomele subiective înainte de a continua testul de provocare.

TPADOCP este considerat standardul de aur pentru diagnosticarea alergiilor alimentare și este preferat mai ales în scop de cercetare. Alimentul testat este ascuns într-un alt aliment tip vehicul. Riscul de interpretare eronată este redus, deoarece există cel puțin două hrăniri și nici pacientul, nici medicul nu știu ce conțin mesele testate. Procedura pentru TPADOCP necesită mai mult personal medical decât provocarea deschisă sau testul simplu-orb, dar este mai sigură din punct de vedere al diagnosticului. TPADOCP necesită personal instruit (medic și dietetician); în plus este nevoie și de o terță persoană pentru a pregăti alimentele necesare testelor de provocare. Ordinea de administrare a alimentului incriminat și a placebo-ului sunt stabilite de o terță persoană prin randomizare. Însă există problema oferirii unui aliment în porție integrală de dimensiunea mesei normale, deoarece alimentul este mascat.

Rata testelor fals-negative pentru TPADOCP este de 0,7%, iar rata testelor fals-pozitive este de 2,8%- 3,2%. Aceste date se bazează în principal pe studii efectuate la copii cu dermatită atopică. Agravarea eczemelor a fost cea mai frecventă reacție clinică dintr-o serie de cazuri, iar reacțiile la placebo au fost mai frecvente la copii cu vârsta $\leq 1,5$ ani comparativ cu copiii mai mari (4 versus 1,5%).

Brațul placebo și brațul activ pot fi efectuate într-o singură zi la pacienții cu antecedente de reacții mediate de IgE. Ar trebui să existe câteva ore între provocări. Practicarea intercalării proteinelor placebo și a



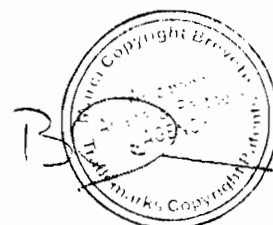
35

alimentelor active în timpul unei singure provocări (de exemplu, ordonarea aleatorie a dozelor secvențiale de placebo și aliment suspectat) ar trebui descurajată, deoarece poate fi dificil să se diferențieze dacă o reacție după o doză placebo s-a datorat placebo sau altui factor sau a fost o reacție întârziată la alergenul suspectat. De aceea, se face o singură administrare în prima zi, astfel că testul este consumator de timp. Așa cum s-a menționat mai sus, o hrănire deschisă a unei porțiuni de mărimea mesei din alimentele testate preparate în modul său obișnuit este adesea efectuată după TPADOCP. Un TPADOCP poate fi necesar să fie repetat folosind doze mai mari sau diferite metode de preparare a alimentelor dacă o astfel de hrănire deschisă induce o reacție. Deși TPADOCP includ de obicei doar două provocări separate (un singur placebo și o singură componentă activă de hrănire), creșterea numărului de provocări atât pentru placebo, cât și pentru alergenul activ ajută la diminuarea posibilității unei reacții întâmplătoare, mai degrabă decât a alergiei adevărate; cu toate acestea, această abordare necesită mult timp și muncă.

Impactul unei reacții pozitive la TPOA poate avea o influență psihologică negativă din cauza reacțiilor severe din trecut, și poate justifica o evaluare și un tratament psihologic înainte de TPOA, iar unii pacienți evită multe alimente nejustificat din cauza fricii. Unele studii sugerează că un TPOA, indiferent dacă prezintă toleranță sau test pozitiv, poate duce la îmbunătățirea calității vieții și poate chiar să scadă, mai degrabă decât să crească, anxietatea.

ETAPELE METODEI DE TESTARE PRIN TEST DE PROVOCARE ORALĂ CONTROLATĂ LA ALIMENT

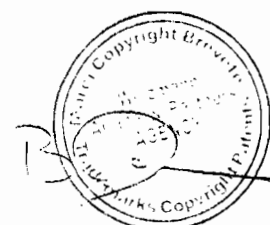
În toate provocările, alimentul este administrat în cantități progresiv crescânde treptat, la un interval de timp prestabilit. Nu există un consens privind un protocol internațional uniform pentru efectuarea



TPOA. Protocolul pentru TPOA (de exemplu: vehicul folosit, dozare, timpul dintre doze) poate fi modificat pentru a se potrivi cu problemele clinice (de exemplu, istoricul modului de reacție).

TPOA se realizează după un program prestabilit, pe bază de programare întrucât necesită o pregătire minuțioasă atât pentru pacient cât și pentru echipa medicală.

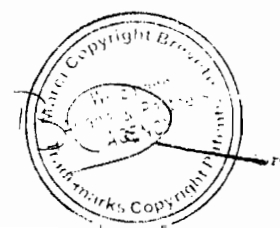
Pregătirea pacientului - Consimțământul informat trebuie obținut de la pacient sau tutore și documentat înainte de a începe provocarea. Pacienții trebuie să evite alimentele suspectate cel puțin două săptămâni înainte de TPOA pentru suspiciunea de alergie IgE-mediată și timp de câteva săptămâni pentru reacțiile care nu sunt mediate de IgE. Pacienții nu trebuie să mănânce sau să bea cel puțin două ore înainte de provocare. Antihistaminicele H1, beta-agoniștii, beta-blocantele adrenergice (inclusiv cele sub formă de administrare topică, cum ar fi picăturile pentru ochi) și alte medicamente care pot altera simptomele unei reacții sau pot interfera cu tratamentul acesteia trebuie întrerupte înainte de provocare (intervalul de întrerupere necesar fiind specific fiecărui medicament). Timpul de întrerupere este 7-10 zile pentru antihistaminicele H1 nesedative, 6 ore pentru beta-agoniștii cu durată scurtă de acțiune, 48 ore pentru beta-agoniștii cu durată lungă de acțiune și 5-7 zile pentru beta-blocante (inclusiv pentru picăturile pentru ochi). Pacienții ar trebui să fie instruiți să aibă asupra lor epinefrina autoinjector când se prezintă pentru efectuarea TPOA, astfel încât tratamentul de urgență să poată fi disponibil pe drumul de întoarcere spre casă după test, în cazul unei reacții întârziate. Pacienții sunt sfătuiți să anuleze TPOA dacă prezintă simptome alergice acute sau este prezentă o altă boală acută în momentul în care este programat testul de provocare. Pacienții cu astm ar trebui să fie controlați și să fie stabili sub terapia curentă, fără să aibă exacerbări recente. Spirometria poate fi efectuată anterior testului de provocare



pentru a asigura o evaluare bazală mai bună dacă pacientul este astmatic. Rar, spitalizarea poate fi necesară pentru tratarea unei boli alergice severe sau acute și stabilirea unei linii de bază stabilă înainte de începerea unui test de provocare.

Locația – TPOA sunt întotdeauna efectuate sub supraveghere medicală directă, fie într-un cabinet special din clinică, fie în spital. Opțiunile includ: cabinete clinice, centre de ambulatoriu concepute pentru proceduri invazive, unități de spitalizare și unități de terapie intensivă monitorizate. În circumstanțe neobișnuite, alimentele pot fi adăugate treptat înapoi în dietă acasă. Acest lucru poate fi întreprins atunci când testele specifice IgE sunt negative, simptomele sunt ușoare sau cronice și nu există risc pentru anafilaxia potențială. Copiii pot fi mai cooperanți dacă li se oferă videoclipuri, jocuri și alte modalități de distragere a atenției. Selectarea unui cadru adecvat necesită o evaluare din partea clinicianului cu privire la riscurile existente și disponibilitatea tratamentului avansat al anafilaxiei. Provocările orale pot genera reacții anafilactice severe în orice context. Centrul unde se efectuează TPOA trebuie să aibă o pregătire adecvată: personal, medicamente și echipamente de urgență pentru a trata cu promptitudine o reacție severă. Evaluarea prealabilă a riscului poate determina dacă un TPOA este adecvat pentru un cabinet clinic sau este necesară efectuarea sa în spital. Abordul venos insuit înainte de inițierea TPOA este esențial pentru cei care au istoric de anafilaxie, pentru a permite administrarea rapidă a fluidelor.

Siguranță - rata și severitatea reacțiilor la TPOA depind de mulți factori, inclusiv de criteriile utilizate pentru a decide dacă se începe sau se continuă provocarea (de exemplu, rezultatele testelor de sânge și / sau cutanate, severitatea reacțiilor anterioare, timpul de la ultima reacție), precum și de prezența comorbidităților, cum ar fi astmul bronșic. Reacțiile fatale în urma TPOA sunt un risc, care ar trebui să fie redus



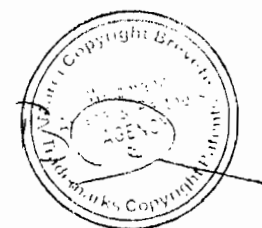
la minim prin abordările descrise aici și prezentate în diferite rapoarte și orientări. Au fost raportate două decese din cauza unui TPOA, la nivel mondial. În centru nostru nu am raportat astfel de evenimente. Trusa de medicamente disponibile în România, necesare pentru intervenția de urgență sunt: antihistaminicele H1 nesedative orodispersabile, soluții saline pentru administrarea intravenoasă, adrenalină fiole, glucocorticosteroidi cu administrare sistemică.

Pregătirea alimentelor - În provocările placebo controlate, alimentele alergice sunt ascunse într-un alt aliment vehicul. În centrul nostru folosim ca vehicul terciul de orez. În România nu există sensibilizare la orez ca și în țările asiatice, din acest considerent orezul este considerat un bun vehicul, care este folosit inclusiv ca placebo. Pregătirea alimentelor are loc în Departamentul de Nutriție al IRGH „Octavian Fodor” și se face de către personal calificat.

Alimentele vehicul (terci orez) se prepară astfel: 100 g orez + 100 ml apă + 1 vârf cuțit de sare se fierb și apoi se face o pastă în blender. Se adaugă alimentul incriminat conform rețetei de mai jos și se continuă omogenizarea pastei, în blender pentru cel puțin încă 10 minute pentru omogenizare completă, blenderul fiind spălat înainte de fiecare utilizare.

Protocolul și timpii de administrare sunt importanți, ei au fost elaborați după o experiență de 9 ani în acest domeniu. Pot fi uneori individualizați în funcție de reacțiile pacientului. Prima administrare este placebo, nu conține alimentul incriminat, apoi se continuă cu administrarea de vehicul cu aliment incriminat.

I. Pentru pacienții care au manifestări cutanate și IgE specifice la alimentul incriminat sub 7 kUI/ml:



1. Placebo: 10 g terci orez după 30 min,
2. Doza : 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, dupa 30 minute se continuă cu test simplu orb conform Tabel 1 și Tabel 2.

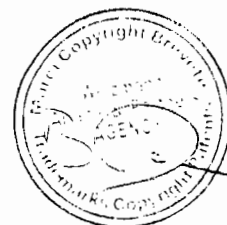
II. Pentru pacienții care au manifestări de tipul anafilaxiei cu implicare atât cutanată, digestivă și respiratorie, cu valori ale IgE specifice la alimentul incriminat sub 7 kUI/ml:

1. Placebo: 10 g terci orez după 30 min,
2. Doza 1': 9 g terci orez + 0.1 g (0.05 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute
3. Doza 2': 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, dupa 30 minute se continuă cu test simplu orb conform Tabel 1 și Tabel 2.

III. Pentru pacienții care au manifestări de tipul anafilaxiei cu implicare cutanată, digestivă și respiratorie, cu valori ale IgE specifice la alimentul incriminat peste 7 kUI/ml, se ia în considerare testul de provocare doar dacă se are în vedere terapia de inducere a toleranței orale la alimentul implicat, pentru stabilirea dozei de pornire.

1. Placebo: 10 g terci orez după 30 min,
2. Doza 1'': 9 g terci orez + 0.1 g (0.05 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute
3. Doza 2'': 9 g terci orez +0.5 g (0.1 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute
4. Doza 3'': 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute se continuă cu test simplu orb conform Tabel 1 și Tabel 2.

În tabelele 1 și 2 sunt redați pașii de urmat, cantitățile de aliment administrate și intervalele de timp propuse în protocolul utilizat de echipa noastră. Dacă pacientul prezintă reacții alergice, se



pastrează doza la care pacientul nu are reacție 1-2 săptămâni până la 1 lună și doar apoi se trece la următoarea doză.

Tabel 1. PROVOCARE alimente solide (ou, grâu, carne, semințe)

| Nr. crt | Tip Aliment | Cantitate administrată | | Reacție adversă (oră, tablou clinic, medicație administrată) |
|---------|-------------|------------------------|--------|--|
| | | | | |
| 1. | | 1 g | la 30' | |
| 2. | | 2 g | la 30' | |
| 3. | | 4 g | la 30' | |
| 4. | | 8 g | la 30' | |
| 5. | | 16 g | la 30' | |
| 6. | | 32 g | la 30' | |
| 7. | | 64 g | la 30' | |
| 8. | | 125 g | la 30' | |

Tabel 2. PROVOCARE alimente lichide (lapte)

| Nr. crt | Tip Aliment | Cantitate administrată | | Reacție adversă (oră, tablou clinic) |
|---------|-------------|------------------------|--------|--------------------------------------|
| | | | | |
| 1. | | 0.5 ml | la 30' | |
| 2. | | 1 ml | la 30' | |
| 3. | | 2 ml | la 30' | |
| 4. | | 4 ml | la 30' | |
| 5. | | 8 ml | la 30' | |



| | | | | |
|-----|--|--------|--------|--|
| 6. | | 16 ml | la 30' | |
| 7. | | 25 ml | la 30' | |
| 8. | | 50 ml | la 30' | |
| 9. | | 100 ml | la 30' | |
| 10. | | 200 ml | la 30' | |

Monitorizare - Pacienții trebuie examinați cu atenție înainte de un TPOA pentru a determina starea inițială și pentru a confirma că nu au orice semne / simptome alergice semnificative actuale sau o boală care ar interfera cu evaluarea și / sau tratamentul unei reacții în timpul provocării. Semnele vitale sunt măsurate, iar semnele și simptomele sunt înregistrate la momentul inițial, înainte și la 25 minute după fiecare doză și la intervale stabilite după doza finală (30 minute, 1 oră, 2 ore). Se fac evaluări pentru simptomele care afectează pielea, sistemul cardiovascular, tractul gastro-intestinal și respirator. Cel care supraveghează un test de provocare trebuie să fie extrem de atent să poată surprinde precoce orice schimbare a stării pacienților. Copiii pot deveni liniștiți brusc sau pot lua o poziție fetală înainte de a prezenta simptome mai evidente. Pot apare semne subtile, cum ar fi mișcarea limbii în gură în cazul apariției senzației de mâncărime a palatului sau tragerea urechii ca indicație a pruritului. Pruritul orofaringian sau durerea precede adesea simptomele obiective mai severe. Copiii cu dermatită atopică pot prezenta o exacerbare de tip înroșire a leziunilor de eczemă.

Întreruperea unei provocări - Provocările sunt încheiate atunci când observăm o reacție evidentă. Este necesară o judecată atentă realizată de către experți cu privire la întreruperea sau nu a unei provocări dacă simptomele nu sunt clare. În general, o provocare este întreruptă dacă simptomele subiective sunt repetitive sau prelungite. După un TPOA negativ în care alergenul a fost administrat într-o formă care nu a fost



consumată în mod normal (de exemplu, făină de arahide sau ouă pudră), este esențial pentru a efectua o provocare deschisă cu o porție de mâncare de dimensiunea mesei în starea în care este ingerată în mod normal (de exemplu, unt de arahide sau ou fiert). Acest lucru se face pentru a se asigura că prelucrarea alimentelor alergenică pentru provocare nu a modificat structura alergenului și pentru confirmarea rezultatului negativ.

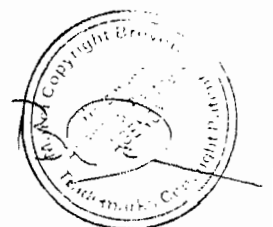
Tratamentul unei reacții. Dacă apare o reacție clinică se oprește imediat TPOA. Medicamentele sunt administrate după cum este necesar pentru tratarea reacțiilor alergice sau anafilactice. În general, antihistaminicele sunt administrate precoce la cel mai rapid semn al unei reacții. Epinefrina este rapid administrată dacă există o progresie asimptomelor sau dacă sunt prezente simptome care pot pune viața pacientului în pericol. Glucocorticosteroizii orali sunt administrați pentru prevenirea unei reacții bifazice, ce apare mai tardiv, deși în cazul TPOA, acestea sunt rare.

Monitorizarea după TPOA negativ. Observăm de obicei un pacient timp de una până la două ore. Este posibil să existe simptome cu debut ulterior și prelungim această perioadă dacă istoricul sugerează reacții întârziate (în special pentru reacții suspectate întârziate la carne de mamifer care pot justifica până la șase ore de observare) sau dacă reacțiile anterioare au fost severe. Pacientul nu trebuie să mănânce din alimentele testate în acea zi și să raporteze și să trateze orice simptom care poate apărea mai târziu. Mâncarea este adăugată în dieta zilei următoare, dacă nu sunt raportate simptome tardive. În urma unei provocări pozitive, observăm pacienții timp de cel puțin două ore după rezolvarea simptomelor ușoare care necesitau tratament minim și cel puțin patru ore pentru reacții mai severe.

Consilierea ulterioară a pacientului după provocare - Pacienții care tolerează o provocare necesită consiliere cu privire la modul de introducere sau reintroducere a alimentelor. De obicei, mâncarea va fi introdusă în dietă în porții normale, tolerate la testul de provocare chiar de a doua zi



după provocare. Unii pacienți și părinți pot continua să le fie teama să mănânce mâncarea sau nu o preferă, în ciuda unei provocări negative, iar acest lucru poate duce la evitarea continuă a alimentului. Pacienții și părinții trebuie informați că reacțiile întârziate pot apărea la câteva zile, la o masă de dimensiune normală din alimentul pentru care s-a făcut TPOA, dar acestea sunt extrem de rare. Pacienții ar trebui să fie întrebați la vizitele ulterioare despre ingestia regulată a acestor alimente alergene. O provocare repetată poate fi necesară la pacienții care au continuat să evite alimentele. Unii pacienți ar putea dori să continue să poarte adrenalină chiar și atunci când nu mai există alergii alimentare, este bine să încurajăm acest lucru până când este clar că alimentele sunt tolerate și pot fi incluse de rutină în dietă.

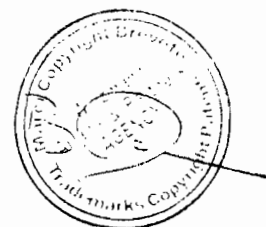


REVENDICĂRI

1. Metoda de testare diagnostică în alergiile alimentare prin test de provocare orală controlată, **caracterizată prin aceea că** este utilizată pentru a stabili dacă un pacient prezintă sau nu sensibilizare clinic manifestă la un aliment, și pentru evaluarea unui răspuns susținut la administrare, unde vehicul folosit este terciul de orez, orezul fiind considerat un bun vehicul care poate fi folosit inclusiv ca și placebo, consta în: pregătirea alimentelor, fiind astfel evitate contaminările, rețeta unui vehicul alimentar care poate fi folosit în siguranță la majoritatea pacienților cu alergii alimentare fiind: 100 g orez + 100 ml apă + 1 vârf cuțit de sare se fierb, apoi se mixează în blender, până la consistența unei paste; se adaugă alimentul incriminat conform rețetei de mai jos și se continuă omogenizarea pastei prin menținere în blender 10 minute pentru omogenizare completă, blenderul fiind spălat înainte de fiecare utilizare și unde fiecare pacient are întocmită o fișă cu date de identificare, consimțământ informat și date medicale.

Pregătirea pacientului - consimțământul informat trebuie obținut de la pacient sau tutore și documentat înainte de a începe provocarea; pacienții trebuie să evite alimentele suspectate cel puțin două săptămâni înainte de TPOA pentru suspiciunea de alergie IgE-mediată și timp de câteva săptămâni pentru reacțiile care nu sunt mediate de IgE. Pacienții nu trebuie să mănânce sau să bea cel puțin două ore înainte de provocare.; antihistaminicele H1, beta-agoniștii, beta-blocantele adrenergice (inclusiv cele sub formă de administrare topică, cum ar fi picăturile pentru ochi) și alte medicamente care pot altera simptomele unei reacții sau pot interfera cu tratamentul acesteia trebuie întrerupte înainte de provocare; pacienții cu astm ar trebui să fie controlați și să fie stabili sub terapia curentă, fără să aibă exacerbări recente.

Locația – TPOA sunt întotdeauna efectuate sub supraveghere medicală directă, fie într-un cabinet special din clinică, fie în spital;

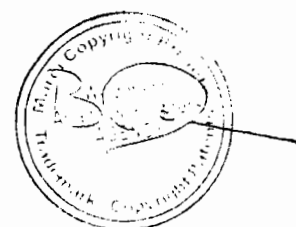


25

selectarea unui cadru adecvat necesită o evaluare din partea clinicianului cu privire la riscurile existente și disponibilitatea tratamentului avansat al anafilaxiei; provocările orale pot genera reacții anafilactice severe în orice context; centrul unde se efectuează TPOA trebuie să aibă o pregătire adecvată: personal, medicamente și echipamente de urgență pentru a trata cu promptitudine o reacție severă; abordul venos insituit înainte de inițierea TPOA este esențial pentru cei care au istoric de anafilaxie, pentru a permite administrarea rapidă a fluidelor.

Siguranță - rata și severitatea reacțiilor la TPOA depind de mulți factori, inclusiv de criteriile utilizate pentru a decide dacă se începe sau se continuă provocarea (de exemplu, rezultatele testelor de sânge și / sau cutanate, severitatea reacțiilor anterioare, timpul de la ultima reacție), precum și de prezența comorbidităților, cum ar fi astmul bronșic; reacțiile fatale în urma TPOA sunt un risc, care ar trebui să fie redus la minim prin abordările descrise aici și prezentate în diferite rapoarte și orientări; trusa de medicamente disponibile în România, necesare pentru intervenția de urgență sunt: antihistaminicele H1 nesedative orodispersabile, soluții saline pentru administrarea intravenoasă, adrenalină fiole, glucocorticosteroizi cu administrare sistemică.

2. Metoda de testare diagnostică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** dozele (cantitățile) de aliment administrate după doza Placebo sunt diferite în funcție de categoria de pacient, administrate la 30 minute de la placebo, astfel :
- doza 1 pentru pacienții care au manifestări cutanate și IgE specifice la alimentul incriminat sub 7 kUI/ml: 9 g terci orez + 1g (0,2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat;
 - doza 1' pentru pacienții care au manifestări de tipul anafilaxiei cu implicare cutanată, digestivă și respiratorie, cu valori ale IgE specifice la alimentul incriminat sub 7 kUI/ml: 9 g terci orez + 0.1 g (0.05 ml aliment lichid) din alimentul incriminat ;



24

- doza 2: 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, la 30 minute de la doza 1';
- doza 1'' pentru pacienții care au manifestări de tipul anafilaxiei cu implicare cutanată, digestivă și respiratorie, cu valori ale IgE specifice la alimentul incriminat peste 7 kUI/ml, la care se ia în considerare testul de provocare doar dacă se are în vedere terapia de inducere a toleranței orale la alimentul implicat, pentru stabilirea dozei de pornire: 9 g terci orez + 0.1 g (0.05 ml aliment lichid) din alimentul incriminat;
- doza 2': 9 g terci orez +0.5 g (0.1 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute de la doza 1'';
- Doza 3: 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, la 30 minute după Doza 2'.

Reintroducerea alimentelor conform Tabel 1 și Tabel 2 la 30 minute după dozele finale ascunse în vehicul, valabil la toți pacienții, dar se individualizează timpii de administrare, dacă prezintă reacții (se pastrează doza la care pacientul nu are reacție 1-2 săptămâni până la 1 lună și doar apoi se trece la următoarea doză).



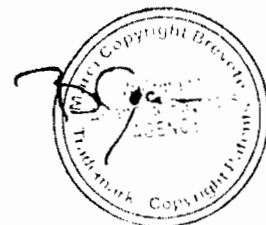
**Metoda de obținere a cantităților de alimente optime necesare
efectuării testelor de provocare orală controlată la un aliment
alergen**

Prezenta invenție se referă la o metoda de obținere a cantităților de alimente optime necesare efectuării testelor de provocare orală controlată la un aliment alergen , metodă destinată diagnosticului pacienților cu alergii alimentare cunoscute, pentru extinderea dietei nutriționale. Testul de provocare orală simplu-orb, controlat prin placebo, este o metodă optimă de investigare a toleranței la un aliment, cu aplicabilitate în practica clinică curentă, elaborarea acestuia bazându-se pe o experiență de 10 ani în acest domeniu.

Alergiile alimentare sunt în continuă creștere la nivel mondial și european, constituind o problemă importantă de sănătate publică. Diagnosticul unei alergii alimentare nu este facil, iar frecvența de auto-raportare a alergiilor alimentare este mult mai mare decât cea reală. Istoricul clinic (anamneza) și testele de laborator validate până în prezent au o precizie diagnostică scăzută și nu pot stabili cu exactitate diagnosticul corect de alergie alimentară în toate cazurile. Astfel, testul de provocare orală cu aliment (TPOA) este metoda cea mai sigură pentru diagnosticul unei alergii alimentare.

Metodele de efectuare ale provocării sunt nestandardizate, iar pentru verificarea reactivității pacienților este obligatoriu o doză placebo de aliment. Această doză placebo nu include alimentul incriminat ca posibil inductor de axzVAQE45`2`lergie, dar are aceleași proprietăți organoleptice cu acesta.

Metoda propusă intenționează să aducă un test diagnostic optimizat pentru populația din România, întrucât fiecare țară, prin particularitățile din stilul



de viață și dietă, are anumite alimente implicate în reactivitate și alimente tolerate chiar și atunci când există sensibilizare.

Diagnosticul pacienților cu alergii alimentare se face în mai multe etape, care includ: istoricul clinic, testele de laborator, testele cutanate și testul de provocare orală controlat cu placebo.

Anamneza exactă și un istoric clinic amănunțit sunt esențiale pentru a defini ce investigații ulterioare sunt necesare și cum le interpretăm. Anamneza își propune să identifice:

- cazurile de alergii alimentare prin investigarea simptomelor,
- posibili alergeni,
- relația temporală dintre ingestia de alimentelor și apariția simptomelor,
- doza ingerată,
- bolile intercurente,
- potențiali co-factori care agravează reacția alergică,
- reactivitatea încrucișată a unor alimente,
- alte alergii,
- rolul alergenului suspectat în dietă și
- posibilele efecte ale dietelor anterioare.

Scopul anamnezei este de a identifica mecanismul imunologic care stă la baza alergiei la aliment. Unele afecțiuni pot indica reacții alergice mediate de imunoglobulina E (IgE), cum ar fi afectarea cutanată (urticarie, angioedem, erupție eritematoasă), afectarea respiratorie (conjunctivită, rinită, tuse, dispnee sau criza de astm), afectare gastro-intestinală (prurit la nivelul mucoasei orale, greață, vărsături, dureri abdominale și diaree) sau afectarea cardio-vasculară cu stare de rău și hipotensiune arterială care apar în decurs de 2 ore după ingestia unui probabil alergen alimentar.



Anafilaxia indusă de efort dependentă de aliment (FDEIA) este o formă particulară a alergiei la aliment deoarece apare după o latență de timp mai mare. Cele mai lungi intervale între consum și simptome au fost de 3,5 ore, în timp ce între începutul exercițiului și debutul simptomelor au fost de 50 de minute. Pacienții afectați de FDEIA sunt sensibilizați la alimentele responsabile de anafilaxie, chiar dacă nivelurile serice ale IgE specifice la alimente au o valoare mai mică decât în alte alergii alimentare. Ingerarea alimentelor suspectate provoacă manifestări clinice numai atunci când consumul este urmat de exerciții fizice. În același timp, activitatea fizică nu induce reacții adverse dacă nu este precedată de ingestia de alimente. În FDEIA este importantă sensibilizarea la alergenul specific, dar rolul exercițiului (sau a altor co-factori precum aspirina, alcoolul, infecțiile, inhibitorii pompei de protoni, etc.) este crucial, deoarece determină dezvoltarea clinică a reacției la un aliment care este consumat în mod obișnuit de pacient, fără nicio manifestare clinică în absența cofactorilor.

Există și alergii alimentare în care simptomele apar tardiv, acestea afectând în special tractul gastro-intestinal, și se datorează unui mecanism patogenetic care nu este mediat de IgE sau unei reacții mixte mediate IgE și non-IgE. Din această categorie fac parte: dermatita atopică, FPIES (sindromul enterocolitei induse de proteine alimentare), FPIAP (proctocolită indusă de proteinele alimentare) și esofagita eozinofilică.

Evoluția naturală a unei alergii alimentare este variată (în funcție de aliment), mergând către toleranță spontană (30-80% din copiii cu alergii alimentare vor dezvolta toleranță față de alimentul incriminat până la vârsta de 3-6 ani).

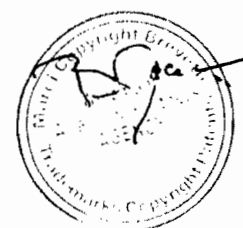
Testele cutanate prick cu alergene standardizate și prick-to prick cu alimentul crud sau preparat termic sunt cea mai rapidă, sensibilă și cea mai rentabilă modalitate de testare pentru detectarea bolilor mediate de IgE. Procedura durează mai puțin de o oră cu un disconfort minim pentru



pacient. Dacă dimensiunea papulei la testare este peste 8 mm- specificitatea testului este de 98%.

Dozarea IgE specifice la alimente este o metodă de diagnostic de laborator care arată sensibilizarea la alimente, nu neapărat arată și legătura dintre simptome și manifestările clinice. Valorile IgE specifice crescute peste valoarea de 5-15 kU/l, în funcție de aliment și vârstă, pot avea valoare predictivă și pentru provocarea clinică controlată cu alimentul incriminat. Dozarea IgE specifice la alergenii recombinati constituie o metodă nouă de diagnostic, care aduce un plus de diagnostic, pacienții cu sensibilizări reale fiind mai ușor de identificat. Această metodă poartă denumirea de diagnostic rezolvat de componentele alergene (CRD), fiind propusă pentru prima dată de cercetătorul austriac Rudolf Valenta; este o metodă capabilă să dozeze IgE specifice pentru mai mulți alergeni purificați sau obținuți prin recombinare, pentru identificarea anumitor molecule care provoacă sensibilizare sau alergie clinic manifestă. CRD poate fi realizat fie în formatul unui test unic, fie prin tehnica microarray, care permite testarea simultană a unei game mai largi, de peste 100 de alergeni purificați. A fost demonstrată că CRD poate crește precizia diagnosticului de alergie, atât în bolile alergice respiratorii, cât și în alergiile alimentare. Metoda este însă scumpă și valorile IgE specifice obținute au fost validate și standardizate doar pentru un număr limitat de alimente.

Testele cutanate prick-to-prick cu aliment și dozarea IgE specifice nu sunt suficiente pentru a diagnostica o alergie alimentară, deoarece în 50 % din cazuri alimentele incriminate sunt tolerate. Evitarea alimentului incriminat sau a mai multor alimente înrudite este abordarea frecvent observată în practica clinică după evaluarea pacientului cu suspiciune de alergie prin dozarea IgE specifice la alimente multiple. Există paneluri de IgE specifice care permit evaluarea a 20 sau mai multe alimente frecvent implicate în alergii alimentare. Dietele de eliminare sunt uneori nejustificate în condițiile unei sensibilizări fără manifestare clinică certă la alimentul sensibilizant.



Testele de provocare orală controlată la un aliment alergen (TPOA) îndeplinesc două roluri importante în gestionarea alergiilor alimentare:

1. Confirmă diagnosticul unei alergii alimentare specifice și
2. Determină dacă o alergie identificată persistă sau s-a rezolvat

În aceste situații (incertitudini diagnostice și terapeutice) se impune o altă metodă diagnostică, respectiv TPOA.

1. TPOA confirmă diagnosticul de alergie alimentară

Există mai multe indicații în care TPOA controlat și supravegheat este necesar pentru diagnosticarea alergiilor alimentare. TPOA trebuie efectuat de către medici cu pregătire în specialitatea de alergologie și imunologie clinică, în secții speciale unde există posibilitatea intervenției de urgență a unei echipe ATI. TPOA se indică:

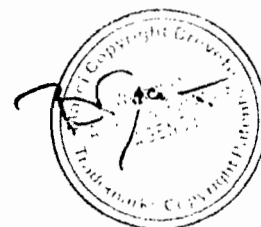
- Pentru a permite extinderea dietei atunci când mai multe alimente sunt luate în considerare ca posibile cauze ale simptomelor (pe baza istoricului, testelor pozitive de IgE specifice și rezolvarea simptomelor după eliminarea alimentelor suspectate).

- Evaluarea alimentelor care au fost scoase din dietă sau care nu au fost introduse în dietă pe baza testelor alergologice pozitive.

- Atunci când un aliment este suspectat că a provocat o reacție alergică acută semnificativă, dar testarea prin IgE specifice și testarea cutanată prick sunt negative.

- Când un aliment este suspectat ca fiind alergen incriminat în patologia pacientului însă eliminarea lui din dietă nu a dus la rezolvarea simptomelor.

- Dacă testele pentru IgE specifice nu sunt relevante (de exemplu, sindromul enterocolitei la proteine alimentare) sau doar parțial relevante (de exemplu, dermatita atopică sau esofagita eozinofilică) pentru boală.



2. TPOA efectuat pentru evaluarea rezoluției:

La copiii cu alergii alimentare cunoscute, TPOA se efectuează în mod obișnuit pentru a determina momentul în care reintroducerea în dietă a alimentului alergen este sigură atunci când se suspectează că alerggia s-a rezolvat. Variabilele luate în considerare atunci când încercăm să stabilim dacă s-a rezolvat o alergie alimentară sunt: IgE specifice, teste cutanate prick cu soluții standardizate, teste cutanate prick-to-prick cu alimentul preparat termic și crud, vârsta pacientului, timpul de la ultima reacție și rezultatele după expuneri accidentale recente (dacă există).

În general, TPOA sunt contraindicate în scop diagnostic dacă a existat anafilaxie severă recentă la o ingestie izolată de aliment cu potențial alergen, cu un test pozitiv IgE specific confirmat pentru alimentul incriminat în reacție. În plus, un TPOA poate să nu fie relevant atunci când alimentele sau familia de alimente care sunt eliminate din dietă nu sunt importante pentru nutriția sănătoasă a individului alergic și pot fi evitate pur și simplu (de exemplu, un fruct rar ingerat).

Există și limitări ale TPOA: este posibil ca acesta să nu reflecte cu acuratețe reacțiile pe care pacientul le are în mod natural, în afara setării provocării, deoarece TPOA utilizează o administrare treptată a alimentelor testate, iar provocarea este întreruptă dacă apar simptome. Uneori severitatea unei reacții poate fi influențată de diverși co-factori care țin de statusul organismului în momentul ingerării alimentului incriminat cum sunt: temperaturi extreme, perioada premenstruală, deprivarea de somn, infecții concomitente, modificări hormonale etc. Astfel, TPOA nu trebuie efectuat pentru a documenta severitatea unei alergii alimentare, ci doar pentru a dovedi implicarea alimentului în simptomatologia unui pacient.

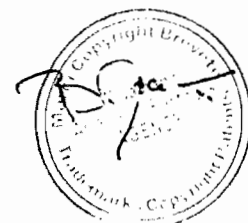
Există anumiți factori care trebuie luați în considerare atunci când se ia decizia unui TPOA: risc de alergie continuă, severitatea potențială a



unei reacții (siguranța pacientului este primordială), importanța nutrițională a alimentelor evitate, calitatea vieții asociată cu includerea / excluderea alimentelor care trebuie evitate, abilitatea de a coopera în timpul procedurilor de provocare (de exemplu, vârsta, temperamentul), motivația personală pentru a adăuga mâncarea la dietă, factori psihologici, șansa de ingestie intenționată a unui aliment deoarece pacientul / familia crede că alergია s-a rezolvat (de exemplu, se reduce riscul unei reacții severe dacă alergია persistă). Preferințele și preocupările pacientului sunt important de luat în considerare și ar trebui discutate cu pacientul / familia. TPOA trebuie efectuate numai atunci când se așteaptă ca alimentele să devină parte a dietei, deoarece reapariția alergiilor alimentare după o provocare negativă, deși mai puțin frecventă, este asociată cu evitarea continuă sau ingestia mai puțin frecventă a alimentelor provocate.

Riscul de reacție la TPOA este o problemă importantă de evaluat la fiecare pacient. Astfel se va ține cont de istoricul medical, rezultatele testelor cutanate și rezultatele testelor în vitro, toate putând fi utilizate pentru a estima riscul de alergie curentă. Datele din literatură sunt însă contradictorii în ceea ce privește valorile absolute ale IgE specifice la aliment și mărimea papulei de la testarea cutanată. Nu există o corelație direct proporțională între aceste valori și severitatea unei reacții în timpul testului de provocare, posibil din cauza factorilor suplimentari care afectează severitatea manifestărilor, cum ar fi doza ingerată și comorbiditățile (astmul necontrolat).

Importanța TPOA rezidă din importanța nutrițională a alimentelor incriminate și care sunt evitate în dietă. TPOA poate fi indicat pentru a permite clarificarea dietei, în ciuda șanselor slabe de a obține toleranță, la un copil a cărui stare nutrițională este afectată negativ din cauza evitării mai multor alimente suspicinate, dar care nu au relevanță clinică manifestă.

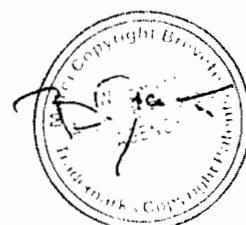


Datorită intervenției factorului psihologic, este de preferat o primă administrare de aliment placebo, astfel încât reacțiile psihosomatice ale pacientului să nu interfereze cu rezultatul testării. Există 3 tipuri de TPOA: test de provocare simplu (deschis), test simplu-orb controlat placebo și test dublu-orb controlat placebo. Acestea din urmă se folosesc mai ales în scop de cercetare, dar sunt mult mai greu de folosit în practica clinică curentă.

Un TPOA deschis implică administrarea treptată a alimentelor de evaluat, în stare naturală (de exemplu, unt de arahide) pacienților, care știu identitatea alimentului. Această metodă este potențial predispusă la subiectivism din partea pacientului și a observatorului. Există puține motive de îngrijorare cu privire la părtinire dacă pacientul tolerează ingestia alimentelor, iar testul este negativ. Cu toate acestea, părtinirea trebuie luată în considerare atunci când simptomele, care sunt manifestări subiective, apar și sunt dificil de cuantificat, cum ar fi pruritul, cefaleea, dispneea.

Provocările deschise sunt o opțiune bună pentru screening atunci când sunt luate în considerare mai multe alimente sau există o preocupare minimă cu privire la părtinirea observatorului sau a pacientului. Testul poate fi repetat în modul placebo-controlat, dacă există o reacție clinică la un test de o provocare deschisă și există îngrijorarea că reacția ar fi fost mai degrabă legată de anxietatea pacientului și nu indusă de aliment. Provocarea deschisă este, de asemenea, utilizată pentru a urmări un TPOA dublu-orb, controlat cu placebo (TPADOCP), pentru a se asigura că o porție de mâncare de dimensiunea mesei este tolerată în starea sa naturală.

Provocările de tip simplu-orb (pacientul nu cunoaște alimentul primit, dar medicul este informat) controlate placebo necesită ca alimentele să



fie mascate într-un vehicul sau ascunse în capsule opace, pentru a nu le detecta gustul. Această procedură ajută la atenuarea unor prejudecăți ale pacientului, dar nu elimină subiectivismul observatorului. Provocarea simplu-orb poate fi efectuată cu un braț placebo sau medicul poate decide să utilizeze doze inițiale de placebo pentru a observa simptomele subiective înainte de a continua testul de provocare.

TPADOCP este considerat standardul de aur pentru diagnosticarea alergiilor alimentare și este preferat mai ales în scop de cercetare. Alimentul testat este ascuns într-un alt aliment tip vehicul. Riscul de interpretare eronată este redus, deoarece există cel puțin două hrăniri și nici pacientul, nici medicul nu știu ce conțin mesele testate. Procedura pentru TPADOCP necesită mai mult personal medical decât provocarea deschisă sau testul simplu-orb, dar este mai sigură din punct de vedere al diagnosticului. TPADOCP necesită personal instruit (medic și dietetician); în plus este nevoie și de o terță persoană pentru a pregăti alimentele necesare testelor de provocare. Ordinea de administrare a alimentului incriminat și a placebo-ului sunt stabilite de o terță persoană prin randomizare. Însă există problema oferirii unui aliment în porție integrală de dimensiunea mesei normale, deoarece alimentul este mascat.

Rata testelor fals-negative pentru TPADOCP este de 0,7%, iar rata testelor fals-pozitive este de 2,8%- 3,2%. Aceste date se bazează în principal pe studii efectuate la copii cu dermatită atopică. Agravarea eczemelor a fost cea mai frecventă reacție clinică dintr-o serie de cazuri, iar reacțiile la placebo au fost mai frecvente la copii cu vârsta $\leq 1,5$ ani comparativ cu copiii mai mari (4 versus 1,5%).

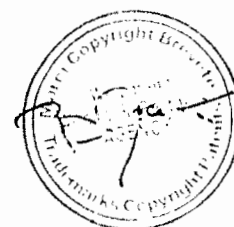
Brațul placebo și brațul activ pot fi efectuate într-o singură zi la pacienții cu antecedente de reacții mediate de IgE. Ar trebui să existe câteva ore



între provocări. Practicarea intercalării proteinelor placebo și a alimentelor active în timpul unei singure provocări (de exemplu, ordonarea aleatorie a dozelor secvențiale de placebo și aliment suspectat) ar trebui descurajată, deoarece poate fi dificil să se diferențieze dacă o reacție după o doză placebo s-a datorat placebo sau altui factor sau a fost o reacție întârziată la alergenul suspectat. De aceea, se face o singură administrare în prima zi, astfel că testul este consumator de timp. Așa cum s-a menționat mai sus, o hrănire deschisă a unei porțiuni de mărimea mesei din alimentele testate preparate în modul său obișnuit este adesea efectuată după TPADOCP. Un TPADOCP poate fi necesar să fie repetat folosind doze mai mari sau diferite metode de preparare a alimentelor dacă o astfel de hrănire deschisă induce o reacție. Deși TPADOCP includ de obicei doar două provocări separate (un singur placebo și o singură componentă activă de hrănire), creșterea numărului de provocări atât pentru placebo, cât și pentru alergenul activ ajută la diminuarea posibilității unei reacții întâmplătoare, mai degrabă decât a alergiei adevărate; cu toate acestea, această abordare necesită mult timp și muncă.

Impactul unei reacții pozitive la TPOA poate avea o influență psihologică negativă din cauza reacțiilor severe din trecut, și poate justifica o evaluare și un tratament psihologic înainte de TPOA, iar unii pacienți evită multe alimente nejustificat din cauza fricii. Unele studii sugerează că un TPOA, indiferent dacă prezintă toleranță sau test pozitiv, poate duce la îmbunătățirea calității vieții și poate chiar să scadă, mai degrabă decât să crească, anxietatea.

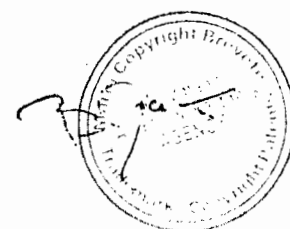
ETAPELE METODEI DE OBȚINERE A CANTITĂȚILOR DE ALIMENTE NECESARE EFECTUĂRII TESTELOR DE PROVOCARE ORALĂ CONTROLATĂ LA ALIMENT



În toate provocările, alimentul este administrat în cantități progresiv crescânde treptat, la un interval de timp prestabilit. Nu există un consens privind un protocol internațional uniform pentru efectuarea TPOA. Protocolul pentru TPOA (de exemplu: vehicul folosit, dozare, timpul dintre doze) poate fi modificat pentru a se potrivi cu problemele clinice (de exemplu, istoricul modului de reacție).

TPOA se realizează după un program prestabilit, pe bază de programare întrucât necesită o pregătire minuțioasă atât pentru pacient cât și pentru echipa medicală.

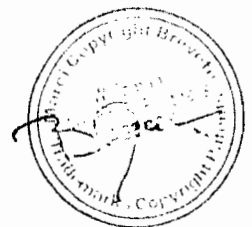
Înainte de TPOA se pregătește pacientul obținând consimțământul de la pacient sau tutore și documentat înainte de a începe provocarea. Pacienții trebuie să evite alimentele suspectate cel puțin două săptămâni înainte de TPOA pentru suspiciunea de alergie IgE-mediată și timp de câteva săptămâni pentru reacțiile care nu sunt mediate de IgE. Pacienții nu trebuie să mănânce sau să bea cel puțin două ore înainte de provocare. Antihistaminicele H1, beta-agoniștii, beta-blocantele adrenergice (inclusiv cele sub formă de administrare topică, cum ar fi picăturile pentru ochi) și alte medicamente care pot altera simptomele unei reacții sau pot interfera cu tratamentul acesteia trebuie întrerupte înainte de provocare (intervalul de întrerupere necesar fiind specific fiecărui medicament). Timpul de întrerupere este 7-10 zile pentru antihistaminicele H1 nesedative, 6 ore pentru beta-agoniștii cu durată scurtă de acțiune, 48 ore pentru beta-agoniștii cu durată lungă de acțiune și 5-7 zile pentru beta-blocante (inclusiv pentru picăturile pentru ochi). Pacienții ar trebui să fie instruiți să aibă asupra lor epinefrina autoinjector când se prezintă pentru efectuarea TPOA, astfel încât tratamentul de urgență să poată fi disponibil pe drumul de întoarcere spre casă după test, în cazul unei reacții întârziate. Pacienții sunt sfătuiți să anuleze TPOA dacă prezintă simptome alergice acute sau este prezentă o altă boală acută în momentul în care este programat testul de provocare. Pacienții cu astm ar trebui să fie



controlați și să fie stabili sub terapia curentă, fără să aibă exacerbări recente. Spirometria poate fi efectuată anterior testului de provocare pentru a asigura o evaluare bazală mai bună dacă pacientul este astmatic. Rar, spitalizarea poate fi necesară pentru tratarea unei boli alergice severe sau acute și stabilirea unei linii de bază stabilă înainte de începerea unui test de provocare.

TPOA sunt întotdeauna efectuate sub supraveghere medicală directă, fie într-un cabinet special din clinică, fie în spital. Opțiunile includ: cabinete clinice, centre de ambulatoriu concepute pentru proceduri invazive, unități de spitalizare și unități de terapie intensivă monitorizate. În circumstanțe neobișnuite, alimentele pot fi adăugate treptat înapoi în dietă acasă. Acest lucru poate fi întreprins atunci când testele specifice IgE sunt negative, simptomele sunt ușoare sau cronice și nu există risc pentru anafilaxia potențială. Copiii pot fi mai cooperanți dacă li se oferă videoclipuri, jocuri și alte modalități de distragere a atenției. Selectarea unui cadru adecvat necesită o evaluare din partea clinicianului cu privire la riscurile existente și disponibilitatea tratamentului avansat al anafilaxiei. Provocările orale pot genera reacții anafilactice severe în orice context. Centrul unde se efectuează TPOA trebuie să aibă o pregătire adecvată: personal, medicamente și echipamente de urgență pentru a trata cu promptitudine o reacție severă. Evaluarea prealabilă a riscului poate determina dacă un TPOA este adecvat pentru un cabinet clinic sau este necesară efectuarea sa în spital. Abordul venos insituit înainte de inițierea TPOA este esențial pentru cei care au istoric de anafilaxie, pentru a permite administrarea rapidă a fluidelor.

Siguranță - rata și severitatea reacțiilor la TPOA depind de mulți factori, inclusiv de criteriile utilizate pentru a decide dacă se începe sau se continuă provocarea (de exemplu, rezultatele testelor de sânge și / sau cutanate, severitatea reacțiilor anterioare, timpul de la ultima reacție),

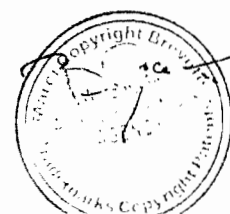


precum și de prezența comorbidităților, cum ar fi astmul bronșic. Reacțiile fatale în urma TPOA sunt un risc, care ar trebui să fie redus la minim prin abordările descrise aici și prezentate în diferite rapoarte și orientări. Au fost raportate două decese din cauza unui TPOA, la nivel mondial. În centru nostru nu am raportat astfel de evenimente. Trusa de medicamente disponibile în România, necesare pentru intervenția de urgență sunt: antihistaminicele H1 nesedative orodispersabile, soluții salină pentru administrarea intravenoasă, adrenalină fiole, glucocorticosteroizi cu administrare sistemică.

Pregătirea alimentelor - În provocările placebo controlate, alimentele alergice sunt ascunse într-un alt aliment vehicul. În centrul nostru folosim ca vehicul terciul de orez. În România nu există sensibilizare la orez ca și în țările asiatice, din acest considerent orezul este considerat un bun vehicul, care este folosit inclusiv ca placebo. Pregătirea alimentelor are loc în Departamentul de Nutriție al IRGH „Octavian Fodor” și se face de către personal calificat.

Alimentele vehicul (terci orez) se prepară astfel: 100 g orez + 100 ml apă + 5g (1 vârf cuțit) de sare se fierb și apoi se face o pastă în blender. Se adaugă alimentul incriminat conform rețetei de mai jos și se continuă omogenizarea pastei, în blender pentru cel puțin încă 10 minute pentru omogenizare completă, blenderul fiind spălat înainte de fiecare utilizare.

Protocolul și timpii de administrare sunt importanți, ei au fost elaborați după o experiență de 9 ani în acest domeniu. Pot fi uneori individualizați în funcție de reacțiile pacientului. Prima administrare este placebo, nu conține alimentul incriminat, apoi se continuă cu administrarea de vehicul cu aliment incriminat.



I. Pentru pacienții care au manifestări cutanate și IgE specifice la alimentul incriminat sub 7 kUI/ml:

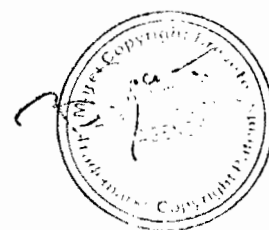
1. Placebo: 10 g terci orez după 30 min,
2. Doza : 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, dupa 30 minute se continuă cu test simplu orb conform Tabel 1 și Tabel 2.

II. Pentru pacienții care au manifestări de tipul anafilaxiei cu implicare atât cutanată, digestivă și respiratorie, cu valori ale IgE specifice la alimentul incriminat sub 7 kUI/ml:

1. Placebo: 10 g terci orez după 30 min,
2. Doza 1': 9 g terci orez + 0.1 g (0.05 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute
3. Doza 2: 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, dupa 30 minute se continuă cu test simplu orb conform Tabel 1 și Tabel 2.

III. Pentru pacienții care au manifestări de tipul anafilaxiei cu implicare cutanată, digestivă și respiratorie, cu valori ale IgE specifice la alimentul incriminat peste 7 kUI/ml, se ia în considerare testul de provocare doar dacă se are în vedere terapia de inducere a toleranței orale la alimentul implicat, pentru stabilirea dozei de pornire.

1. Placebo: 10 g terci orez după 30 min,
2. Doza 1'': 9 g terci orez + 0.1 g (0.05 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute
3. Doza 2': 9 g terci orez +0.5 g (0.1 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute
4. Doza 3: 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute se continuă cu test simplu orb conform Tabel 1 și Tabel 2.



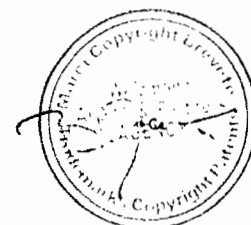
În tabelele 1 și 2 sunt redați pașii de urmat, cantitățile de aliment administrate și intervalele de timp propuse în protocolul utilizat de echipa noastră. Dacă pacientul prezintă reacții alergice, se pastrează doza la care pacientul nu are reacție 1-2 săptămâni până la 1 lună și doar apoi se trece la următoarea doză.

Tabel 1. PROVOCARE alimente solide (ou, grâu, carne, semințe)

| Nr. crt | Tip Aliment | Cantitate administrată | | Reacție adversă (oră, tablou clinic, medicație administrată) |
|---------|-------------|------------------------|--------|--|
| | | | | |
| 1. | | 1 g | la 30' | |
| 2. | | 2 g | la 30' | |
| 3. | | 4 g | la 30' | |
| 4. | | 8 g | la 30' | |
| 5. | | 16 g | la 30' | |
| 6. | | 32 g | la 30' | |
| 7. | | 64 g | la 30' | |
| 8. | | 125 g | la 30' | |

Tabel 2. PROVOCARE alimente lichide (lapte)

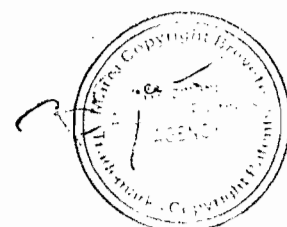
| Nr. crt | Tip Aliment | Cantitate administrată | | Reacție adversă (oră, tablou clinic) |
|---------|-------------|------------------------|--------|--------------------------------------|
| | | | | |
| 1. | | 0.5 ml | la 30' | |
| 2. | | 1 ml | la 30' | |
| 3. | | 2 ml | la 30' | |



| | | | | |
|-----|--|--------|--------|--|
| 4. | | 4 ml | la 30' | |
| 5. | | 8 ml | la 30' | |
| 6. | | 16 ml | la 30' | |
| 7. | | 25 ml | la 30' | |
| 8. | | 50 ml | la 30' | |
| 9. | | 100 ml | la 30' | |
| 10. | | 200 ml | la 30' | |

Monitorizare - Pacienții trebuie examinați cu atenție înainte de un TPOA pentru a determina starea inițială și pentru a confirma că nu au orice semne / simptome alergice semnificative actuale sau o boală care ar interfera cu evaluarea și / sau tratamentul unei reacții în timpul provocării. Semnele vitale sunt măsurate, iar semnele și simptomele sunt înregistrate la momentul inițial, înainte și la 25 minute după fiecare doză și la intervale stabilite după doza finală (30 minute, 1 oră, 2 ore). Se fac evaluări pentru simptomele care afectează pielea, sistemul cardiovascular, tractul gastro-intestinal și respirator. Cel care supraveghează un test de provocare trebuie să fie extrem de atent să poată surprinde precoce orice schimbare a stării pacienților. Copiii pot deveni liniștiți brusc sau pot lua o poziție fetală înainte de a prezenta simptome mai evidente. Pot apare semne subtile, cum ar fi mișcarea limbii în gură în cazul apariției senzației de mâncărime a palatului sau tragerea urechii ca indicație a pruritului. Pruritul orofaringian sau durerea precede adesea simptomele obiective mai severe. Copiii cu dermatită atopică pot prezenta o exacerbare de tip înroșire a leziunilor de eczemă.

Întreruperea unei provocări - Provocările sunt încheiate atunci când observăm o reacție evidentă. Este necesară o judecată atentă realizată de către experți cu privire la întreruperea sau nu a unei provocări dacă simptomele nu sunt clare. În general, o provocare este întreruptă dacă



simptomele subiective sunt repetitive sau prelungite. După un TPOA negativ în care alergenul a fost administrat într-o formă care nu a fost consumată în mod normal (de exemplu, făină de arahide sau ouă pudră), este esențial pentru a efectua o provocare deschisă cu o porție de mâncare de dimensiunea mesei în starea în care este ingerată în mod normal (de exemplu, unt de arahide sau ou fiert). Acest lucru se face pentru a se asigura că prelucrarea alimentelor alergice pentru provocare nu a modificat structura alergenului și pentru confirmarea rezultatului negativ.

Tratamentul unei reacții. Dacă apare o reacție clinică se oprește imediat TPOA. Medicamentele sunt administrate după cum este necesar pentru tratarea reacțiilor alergice sau anafilactice. În general, antihistaminicele sunt administrate precoce la cel mai rapid semn al unei reacții. Epinefrina este rapid administrată dacă există o progresie asimptomelor sau dacă sunt prezente simptome care pot pune viața pacientului în pericol. Glucocorticosteroizii orali sunt administrați pentru prevenirea unei reacții bifazice, ce apare mai tardiv, deși în cazul TPOA, acestea sunt rare.

Monitorizarea după TPOA negativ. Observăm de obicei un pacient timp de una până la două ore. Este posibil să existe simptome cu debut ulterior și prelungim această perioadă dacă istoricul sugerează reacții întârziate (în special pentru reacții suspectate întârziate la carne de mamifer care pot justifica până la șase ore de observare) sau dacă reacțiile anterioare au fost severe. Pacientul nu trebuie să mănânce din alimentele testate în aceea zi și să raporteze și să trateze orice simptom care poate apărea mai târziu. Mâncarea este adăugată în dieta zilei următoare, dacă nu sunt raportate simptome tardive. În urma unei provocări pozitive, observăm pacienții timp de cel puțin două ore după rezolvarea simptomelor ușoare care necesitau tratament minim și cel puțin patru ore pentru reacții mai severe.

Consilierea ulterioară a pacientului după provocare - Pacienții care tolerează o provocare necesită consiliere cu privire la modul de introducere



sau reintroducere a alimentelor. De obicei, mâncarea va fi introdusă în dietă în porții normale, tolerate la testul de provocare chiar de a doua zi după provocare. Unii pacienți și părinți pot continua să le fie teama să mănânce mâncarea sau nu o preferă, în ciuda unei provocări negative, iar acest lucru poate duce la evitarea continuă a alimentului. Pacienții și părinții trebuie informați că reacțiile întârziate pot apărea la câteva zile, la o masă de dimensiune normală din alimentul pentru care s-a făcut TPOA, dar acestea sunt extrem de rare. Pacienții ar trebui să fie întrebați la vizitele ulterioare despre ingestia regulată a acestor alimente alergene. O provocare repetată poate fi necesară la pacienții care au continuat să evite alimentele. Unii pacienți ar putea dori să continue să poarte adrenalină chiar și atunci când nu mai există alergii alimentare, este bine să încurajăm acest lucru până când este clar că alimentele sunt tolerate și pot fi incluse de rutină în dietă.



REVEDICĂRI

1. Metoda de obținere a cantităților de alimente necesare efectuării testelor de provocare orală controlată la un aliment alergen, **caracterizată prin aceea că** constă din următoarele etape :
 - În prima etapă se prepară un vehicul alimentar sub formă de pastă prin fierberea a 100 g orez în 100 ml apă cu 5 g sare.
 - Se mixează și apoi se adaugă alimentul alergen de tip ou, carne de mamifer, grâu, semințe, lapte.
 - Se omogenizează complet timp de 10 minute.
 - Se administrează doza placebo care constă din 10g vehicul terci de orez după 30 minute.
 - Se administrează vehicul cu aliment alergen încorporat. Dozele de pornire constau în 9 g vehicul, cu 1g, respectiv 0,1g și 1g aliment alergen, după 30 minute la pacienții cu valori Ig E specifice la alimentul alergen sub 7 kUI/ml sau cu doze ce constau în 9 g vehicul cu 0,1 g, respectiv 0,5 g și 1 g aliment alergen, după 30 minute, pentru valori IgE specifice peste 7 kUI/ml.
 - Se efectuează un test simplu orb la intervale de 30 min cu doze în creștere de aliment alergen.
 - Se monitorizează reacțiile alergice și se păstrează doza la care pacientul nu are reacție 1...2 săptămâni până la 1 lună.
 - Se trece la următoarea doză cu monitorizarea simptomelor alergice obiective/subtile/severe.
2. Metoda de obținere a cantităților de alimente necesare efectuării testelor de provocare orală controlată la un aliment alergen conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** dozele (cantitățile) de aliment administrate după doza Placebo sunt diferite în funcție de categoria de pacient, administrate la 30 minute de la placebo, astfel:



- doza 1 pentru pacienții care au manifestări cutanate și IgE specifice la alimentul incriminat sub 7 kUI/ml: 9 g terci orez + 1g (0,2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat;
- doza 1' pentru pacienții care au manifestări de tipul anafilaxiei cu implicare cutanată, digestivă și respiratorie, cu valori ale IgE specifice la alimentul incriminat sub 7 kUI/ml: 9 g terci orez + 0.1 g (0.05 ml aliment lichid) din alimentul incriminat ;
- doza 2: 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, la 30 minute de la doza 1';
- doza 1'' pentru pacienții care au manifestări de tipul anafilaxiei cu implicare cutanată, digestivă și respiratorie, cu valori ale IgE specifice la alimentul incriminat peste 7 kUI/ml, la care se ia în considerare testul de provocare doar dacă se are în vedere terapia de inducere a toleranței orale la alimentul implicat, pentru stabilirea dozei de pornire: 9 g terci orez + 0.1 g (0.05 ml aliment lichid) din alimentul incriminat;
- doza 2': 9 g terci orez +0.5 g (0.1 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, după 30 minute de la doza 1'';
- Doza 3: 9 g terci orez +1 g (0.2 ml aliment lichid) din alimentul incriminat, la 30 minute după Doza 2'.

reintroducerea alimentelor conform Tabel 1 și Tabel 2 la 30 minute după dozele finale ascunse în vehicul, valabil la toți pacienții, dar se individualizează timpii de administrare, dacă prezintă reacții (se pastrează doza la care pacientul nu are reacție 1-2 săptămâni până la 1 lună și doar apoi se trece la următoarea doză).

