

Alergologia w roku 2009 Ważniejsze wydarzenia

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Kruszewski

Kierownik Kliniki Chorób
Infekcyjnych i Alergologii, WIM
w Warszawie

W Y D A R Z E N I A

Kruszewski J.: Alergologia w roku 2009 Ważniejsze wydarzenia w 2009 r. . Alergia, 2010, 1: 6-11

Rok 2009 był wyjątkowo bogaty w ważne dla alergologów spotkania rangi zarówno światowej jak i krajowej.

Dla polskich alergologów najważniejszy był Kongres Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI), który po raz pierwszy w historii odbył się w Polsce – w dn. 6-10.06.2010 r. w Warszawie. W kongresie, który otworzył Prezydent RP Lech Kaczyński udział wzięło ponad 6 500 alergologów i sympatyków alergologii z całego Świata. Uczestnicy Kongresu zgodnie podkreślali, że można go uznać nie tylko za sukces merytoryczny, ale również organizacyjny. Miejsce obrad – Pałac Kultury i Nauki w Warszawie zachwylił wszystkich. Na kolejne wydarzenie tej rangi przyjdzie polskim alergologom długo poczekać. Ważnym polskim akcentem na kongresie były doniesienia zespołu pod kierunkiem prof. Bolesława Samolińskiego analizujące szczegółowo wyniki zakończonego w 2008 r. badania – Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), z których wnioski, jak się okazuje, mają nie tylko regionalne znaczenie (1).

W dn. 7-10.10.2009 r. odbył się w Bydgoszczy X Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, na którym nastąpiło przekazanie przewodniczenia naszego towarzystwa prof. Barbarze Rogali i wybrano nowego przewodniczącego elekta, którym został prof. Bolesław Samoliński. Na kongresie tym udostępniono uczestnikom Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące anafilaksji (2). Z innych spotkań 2009 r., które miały znaczący wpływ na kształtowanie się poglądów polskich alergologów warto wymienić:

- V Akademię Dermatologii i Alergologii, zorganizowana przez Sekcję Dermatologiczną PTA pod kierunkiem prof. Romana Nowickiego, która odbyła się w dn. 4-8.02.2009 w Słupsku i Uście.

- I Kliniczne Forum Ekspertów „Asthma oskrzelowe – problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny, zorganizowane pod kierunkiem prof. Piotra, Kuny które odbyło się 25-28.03.2009 r. w Wiśle

- II Konferencję: Praktyczna Aerozoloterapia Chorób Układu Oddechowego zorganizowaną przez prof. Ryszarda Kurzawę w dn 15-19.11.2009 r. w Krakowie.

W grudniu 2009 r. w Buenos Aires odbył się 21 Kongres Światowej Organizacji Alergii (WAO). Jak zwykle w tego typu kongresach nie pominięto żadnego istotnego problemu współczesnej alergologii (3). Przedstawiono wyniki kilku dużych, wielośrodkowych badań klinicznych, jak również wykłady omawiające uaktualnienia stanowisk, m.in. roboczej grupy WHO w sprawie definicji ciężkiej/niekontrolowanej astmy, raportu zespołu ekspertów NHLBI-NIH o znaczeniu fenotypów astmy itp. Zgodnie ze współczesnym trendem, istotną częścią kongresu WAO były prezentacje wtórnej wiedzy uzyskiwanej z przetworzenia informacji opublikowanej przez innych autorów. Ten typ działalności naukowej jest coraz bardziej popularny. Powstaje coraz więcej ośrodków, o różnej nazwie (np. Center of Excellence for Research Transfer of Research and High Education, University of Florence) zajmujących się taką działalnością, m.in. w obszarze alergologii.

Wytyczne z 2009 r.

Tylko sygnał w tym przeglądzie wspomnę o najważniejszych stanowiskach dotyczących astmy i POChP, których internetowe wersje jak co roku zostały zaktualizowane również pod koniec 2009 r. z uwzględnieniem najnowszego piśmiennictwa (4, 5). Zmiany są niewielkie, a zapewne będą przedmiotem wielu polskich publikacji i wykładów w br., dlatego w tym miejscu ograniczę się tylko do podsumowania zmian w GINA.

W uaktualnieniu GINA 2009 komitet dokonał 17 znaczących modyfikacji tekstu uwzględniających nowe pozycje piśmiennictwa, 7 uzupełnień piśmiennictwa potwierdzających dotychczasowe stwierdzenia i 9 korekt dotychczasowego tekstu (5). Najistotniejsze zmiany dotyczą uzupełnień w zakresie zmian klasyfikacji astmy. Obok stopni kontroli astmy, których zasady pozostały bez zmian (GINA nadal uwzględnia badania czynnościowe płuc), komitet rekomenduje rozważenie brania pod uwagę ryzyka przyszłej utraty kontroli u chorego, co wymaga oceny ryzyka zaostrzeń, stabilności przebiegu, szybkości spadku funkcji płuc, przyjmowanych dawek i działań niepożądanych leków, narażenia na dym tytoniowy, aktualnych wartości FEV1, liczby zaostrzeń wymagających leczenia szpitalnego. Zapowiedziano też w kolejnym uaktualnieniu stanowisko w sprawie skuteczności leczenia ciężkiej astmy atopowej omalizumabem z uwzględnieniem badań kontrolowanych placebo oraz skuteczności siarczanu magnezu podawanego w zaostrzeniach astmy również na podstawie badań kontrolowanych placebo. Uaktualnione stanowisko GINA, w porównaniu do poprzedniego roku nie zwiększyło znacząco swej objętości i liczy obecnie prawie 100 stron, a jego wersja skrócona 25.

W zakresie innych nowych wytycznych warto wspomnieć wytyczne EAACI odnośnie definicji, klasyfikacji, epidemiologii, rozpoznawania, leczenia i konsekwencji socjoekonomicznych zawodowego nieżyty nosa (6). Stanowisko to jest podsumowaniem dotychczasowej wiedzy i nawiązuje do podobnego wcześniejszego stanowiska o astmie zawodowej, która w takim uwarunkowaniu do tej pory bardziej przykuwała uwagę niż nieżyt nosa.

Inne z 2009 r. warte uwagi wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO dotyczyły pokrzywek. W dwuczęściowej publikacji, które były wynikiem 3 Międzynarodowego Spotkania Uzgodnieniowego w sprawie pokrzywek w 2008 r., autorzy omówili wszystkie istotne aspekty tej przykry dla chorych dolegliwości, której występowanie ma dotyczyć obecnie aż 20% populacji (7, 8). Z praktycznego punktu widzenia warto podkreślić, znane już z wcześniejszych stanowisk i publikacji, zalecenie stosowania dużych dawek (4-krotnie wyższych niż rutynowo zalecane) leków przeciwhistaminowych (LP) drugiej generacji w ramach pierwszej linii leczenia przewlekłych pokrzywek. Trwają prace nad doprecyzowaniem szczegółów. Uważa się, że 2 tygodnie nieskutecznego leczenia zalecana dawką jest wskazaniem do jej zwiększenia (do 4 razy), które powinno trwać 1-4 tygodnie. W razie nieskuteczności w dalszej kolejności można dokonać prób stosowania: innego LP, dołączenia leku przeciwleukotrienowego lub krótkotrwałego (3-7 dni) zastosowania glikokortykosteroidów (GKS) systemowych. W takim leczeniu lepsza jest monoterapia dużą dawką jednego leku niż stosowanie kombinacji różnych LP. Pierwsze analizy stosowania większych dawek LP w dużych liczebnie grupach chorych na przewlekłą pokrzywkę są pozytywne tak, że zalecenia te zaaprobowała też Unia Europejskich Lekarzy Specjalistów (UEMS).

Badania kliniczne

Metaanaliza Anandana i wsp. z Allergy & Respiratory Research Group, Centre for Population Health Sciences, Uniwersytetu w Edynburgu jest warta przytoczenia, ponieważ rozwiewa jeden z mitów współczesnej alergologii (9). Pięknie wydedukowana z badań podstawowych i epidemiologicznych koncepcja o chroniącej przed zachorowaniem na

choroby alergiczne roli kwasów omega 3 i 6 nie weryfikuje się w wysokiej jakości badaniach kontrolowanych. A przecież na rynku sprzedaje się sporo preparatów opracowanych wg tej koncepcji, które będąc suplementami diety mają być skuteczne w tak wielu chorobach, że przypominają starożytne panaceum. Autorzy metaanalizy znaleźli w renomowanych bazach publikacji: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS, PsycInfo, AMED, ISI Web of Science i Google Scholar aż 3129 publikacji dotyczących tej problematyki. Temat zatem był i jest bardzo popularny, jednak tylko 10 z tych publikacji dotyczyło badań spełniających współczesne podstawowe kryteria jakości, w tym tylko 4 badania dotyczące kwasów omega 3 i tylko 2 badania dotyczące kwasów omega 6 kontrolowane placebo. Metaanaliza tych badań nie potwierdziła jakiegokolwiek roli spożywania kwasów omega 3 dla prewencji zachorowania na choroby alergiczne. Przypuszczam, że tylko z pozoru zamyka to problem. Zastanawiającym jest tak wysoka liczba niskiej jakości prac na ten temat w czasopismach indeksowanych w renomowanych bazach, które stanowiły aż 99,7%. Najprawdopodobniej zatem temat będzie dalej drążony i zobaczymy czy ilość jest w stanie stworzyć tu nową jakość.

Astma

Opublikowane w 2009 r. badania Wechslera i wsp. dotyczące znaczenia polimorfizmu receptora β dla skuteczności klinicznej długodziałających β -mimetyków, wbrew wcześniejszym doniesieniom nie wykazały by polimorfizmy w zakresie 16 aminokwasu miały tak istotne, jak wstępnie sugerowano, znacznie dla ich efektu leczniczego i poważnych działań niepożądanych (10). Badania spełniające wszystkie wymogi jakości dotyczyły 42 i 45 chorych na astmę z polimorfizmami w zakresie receptora β : odpowiednio homozygot B16 Arg/Arg i B16 Gly/Gly, którzy obok beklometazonu na nośniku hydrofluoroalkanowym w dawce 240 μ g 2 razy/dobę otrzymywali też salmeterol 50 μ g lub placebo 2 razy/dobę przez dwa 18-miesięczne skrzyżowane okresy. Podobna była liczba zaostrzeń astmy – 7 w grupie B16 Arg/Arg (placebo – 5; salmeterol – 2) i 6 w grupie B16 Gly/Gly (placebo – 3; salmeterol – 3). W ocenie leczenia wykorzystywano pomiary porannego PEF, który wzrastał podobnie dla obu polimorfizmów w okresie stosowania salmeterolu w porównaniu z okresem placebo. Istotna różnica dotyczyła tylko reaktywności na metacholinę, która nie zmieniała się po zastosowaniu salmeterolu w przypadku fenotypu B16 Arg/Arg.

Przegląd badań z lat 1966-2007 przedstawiony przez Krishnana i wsp. dotyczący skuteczności systemowych GKS w leczeniu zaostrzeń astmy tylko z pozoru stwarzał wrażenie potwierdzenia oczywistości. Przy tej okazji autorzy przeanalizowali wiele szczegółowych problemów (11). Jednak część końcowych wniosków wynika z włączenia do analizy badań sprzed ery wziewnych GKS, część wyraża raczej poglądy autorów i do tych problemów warto się odnieść. Osobiście traktowałbym zalecenie stosowania GKS „depot” w obecnej dobie tylko jako niezwykle rzadki wyjątek, gdy samoleczenie na pewno nie jest możliwe. Znane są konsekwencje kliniczne stosowania GKS „depot”, a trzeba pamiętać, że ich efekt systemowy często dawał się zauważyć jeszcze po 6 tygodniach. Będąc przed laty zwolennikiem stosowania GKS „depot” w leczeniu astmy przyznam się, że od ponad 15 lat nie zalecałem GKS „depot” choremu na astmę. Z mego doświadczenia wynika też, że chorzy leczeni ambulatoryjnie i wypisywani ze szpitala dość dobrze radzą sobie ze zmniejszaniem dawek doustnie stosowanych GKS, jeśli tylko otrzymają pisemną instrukcję. Nie ma wystarczających badań, czy po zaostrzeniu jednakowo korzystne jest szybkie (nagłe) odstawienie dużych dawek systemowych (doustnych) GKS czy stopniowa ich redukcja przez chorego, jak również nie wykazano tu przewagi któregośkolwiek systemowego GKS. Stosowanie doustnych i wziewnych GKS w zaostrzeniu astmy może być korzystne u chorych, u których możliwe jest stosowanie leku wziewnego, jednak wniosek taki opiera się tylko na badaniach obserwacyjnych. Ryzyko kolejnego zaostrzenia jest podobne w obu sytuacjach, a ryzyko działań niepożądanych wziewnych

GKS wzrasta. Nadal nie jest jasne, czy można liczyć na istotny sumacyjny efekt obu postaci GKS, ale na pewno zwiększa to koszty bezpośrednio leczenia.

Od kilku lat jednym z bardziej płodnych twórców metaanaliz z obszaru ważnych problemów w zakresie astmy i chorób alergicznych jest pochodzący z Community Health Sciences, St George's, University of London – C.J. Cates. Wraz ze współpracownikami opublikował on w 2009 r. aż 10 uaktualnień poprzednich lub całkiem nowych metaanaliz, z których 4 przytoczę w tym omówieniu.

Metaanaliza dotycząca 10873 dorosłych i 1173 dzieci chorych na astmę lekką lub średnio-ciężką nie wykazała zwiększonego ryzyka poważnych i zagrażających życiu działań przyjmowania salmeterolu razem z wziewnym GKS w porównaniu z wziewaniem tylko GKS (12). We wnioskach autorzy podkreślili, że problem jest trudny, ponieważ dotyczy zdarzeń występujących bardzo rzadko. Dlatego zapewne możemy spodziewać się uaktualnień w najbliższych latach, jeśli tylko będą publikowane nowe badania dotyczące ocen takiego leczenia, w tym również salmeterolu w 1 inhalatorze z GKS. Metaanalizę Welsha i wsp. (współautorem jest też C.J. Cates) opublikowaną już w 2010 r. warto już teraz przytoczyć, bo dotyczy bardzo praktycznego problemu – wpływu picia kawy przez astmatyków na ich samopoczucie, kontrolę astmy i wyniki badań spirometrycznych (13). Nawyk ten jest bardzo rozpowszechniony. Niestety, choć analizą objęto aż 7 badań, to w sumie dotyczyło to tylko 75 chorych, w tym tylko 55 z nich pochodziło z badań kontrolowanych placebo, zatem wnioski z niej wysnute zapewne tylko otwierają problem. Stwierdzono, że kofeina w niskiej dawce, ale powyżej 5 mg/kg wagi ciała, poprawiała funkcję płuc po upływie 2 godzin po spożyciu, co wyrażało się poprawą FEV1 od 5 do 18% w zależności od badania. W jednym z badań obejmujących 20 chorych nie stwierdzono wpływu spożytej kawy na stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu, ale niewątpliwie wymaga to potwierdzenia na większym materiale. Autorzy potwierdzają wcześniejsze poglądy, że chorzy nie powinni pić kawy na 4 godziny przed wykonywaniem badania spirometrycznego.

Zaostrzenia astmy ciągle budzą duże zainteresowanie, ponieważ ich odpowiednio wcześnie przewidywanie umożliwiłoby wczesne wdrożenie leczenia, co być może pozwoliłoby na ich unikanie. Ciągle jednak trwa dyskusja nad ich właściwym leczeniem. Kolejna metaanaliza Catesa i wsp. i jej późniejsze uaktualnienia zmieniają nasze spojrzenie na stosowanie w takiej sytuacji leków w nebulizacji (14). Okazuje się, że u dzieci i dorosłych leczonych na oddziale ratunkowym z powodu zaostrzenia astmy sposób podawania wziewnych β -mimetyków (MDI ze spejserem lub nebulizator) nie ma istotnego znaczenia. Wpływ na wiele różnych parametrów, w tym na konieczność hospitalizacji czy na parametry oddechowe i spirometryczne jest zbliżony dla obu sposobów, u dzieci nawet korzystniejszy jest MDI ze spejserem, co dodatkowo jest mniej kosztowne.

W Polsce jest już wielu zwolenników stosowania pomiarów stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu jako markera stanu zapalnego oskrzeli w astmie. Podręczne aparaty do oznaczania są dostępne w wielu ośrodkach. Niestety wiadomo, że badanie to ma wiele ograniczeń zwłaszcza, co do swoistości. Opublikowane w 2009 r. uaktualnienie metaanalizy Petskiego i wsp. z poprzedniego roku (współautorem też jest C.J. Cates), oparte na analizie zwiększonej prawie trzykrotnie, do ponad 1000, liczbie chorych potwierdziło pierwotne wnioski (15). Badanie tlenu azotu nie wykazuje przewagi nad prostymi wskaźnikami klinicznymi i pomiarami PEF w ustalaniu optymalnych dawek wziewnych GKS.

Kolejna metaanaliza Catesa i wsp. dotycząca terapii SMART, czyli regularnego stosowania formoterolu i budezonidu w jednym inhalatorze, jako postępowania kontrolującego, oraz stosowanego również doraźnie w porównaniu do regularnego stosowania tylko wziewnego GKS i doraźnie β -mimetyku o krótkim działaniu nie przesądziła zdecydowanie o wyższości jednego ze sposobów (16). Sposób pierwszy dostępny jest w niektórych krajach dopiero od 18 roku życia i choć zmniejsza on częstość zaostrzeń w porównaniu do stosowania tylko GKS, to nadal nie jest jasne jak wyglądałoby to porównanie z rekomendowanym obecnie stosowaniem GKS łącznie z β -mimetykiem o długim działaniu w jednym inhalatorze.

Alergiczny nieżyt nosa

Bardzo modnym tematem w roku ub. było współwystępowanie astmy i ANN, i również w naszym kraju problematyka ta była przedmiotem wielu publikacji (17). Nieżyt nosa występuje u większości chorych na astmę, co ciekawe częściej, bo aż u ok. 80% chorych na astmę niealergiczną. W Polsce sytuacja kształtuje się podobnie, czego dowodem są wyniki badania ECAP. Wydaje się też dość dobrze udokumentowane, że pewne ograniczenia u chorych na astmę zależą od współistnienia nieżyty nosa. Obecnie dyskusja koncentruje się nad sposobem wykorzystania wiedzy epidemiologicznej i wzajemnych interakcji obu chorób w wytycznych dla lekarzy. Ilustracją tego problemu może być artykuł prof. Bousqueta w jednym z numerów Medycyny Praktycznej z 2009 r. (17). Dużego znaczenia nabiera też konieczność doceniania i posiadanie umiejętności rozpoznawania tej wydawałoby się dość banalnej i lekceważonej choroby przez lekarzy pierwszego kontaktu (18).

Anafilaksja

Anafilaksja jest od kilku lat ciągle popularnym tematem. Jak wspomniano, w 2009 r. opublikowano Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego – Anafilaksja, będące kompendium wiedzy dla lekarzy praktyków (2). W innych publikacjach w 2009 r. dominowała kazuistyka poszerzająca już i tak ogromną listę czynników mogących wywołać anafilaksję oraz oceny różnych sposobów postępowania, szczególnie podawania adrenaliny. W dyskusjach zwraca się uwagę, że wskazania do podania adrenaliny nie są jednoznacznie ustalone. Dotyczy to nawet reakcji niepożądanych immunoterapii alergenowej (ITA), stąd postulaty by w takich reakcjach o podaniu adrenaliny nie decydowało doświadczenie lekarza, a bardziej sprecyzowane wskazania uwzględniające stopień reakcji (19).

Użycie autostrzykawkę z adrenaliną wzrasta i w związku z tym też częstość ich przypadkowego użycia. Wg bazy American Association of Poison Control Centers and the Food and Drug Administration's Safety Information and Adverse Event Report System w latach 1994-2007 takich użyć zgłoszono ponad 15 tysięcy, z czego 60% w latach 2003-7 (20). Dotyczyło to osób w wieku 8-35 lat, w 55% były to kobiety, a w 85% do zdarzenia dochodziło w domu. W 4101 przypadkach (27%) istniały dane co do podejmowania działań, przy czym w 53% polegało to na obserwacji bez innego działania, w 29% podejmowano działanie, w 13% nie było obserwacji ani leczenia, a w 4% odmówiono leczenia. Niepokojący jest wzrost liczby przypadkowego zastosowania autostrzykawkę z adrenaliną, zapewne też w naszym kraju, co powinno obligować lekarzy do dokładnego instruktarzu przed zaleceniem tego sposobu postępowania.

Analiza Bagga i wsp. dotycząca występowania systemowych reakcji u 1456 pacjentów, u których wykonywano testy skórne wykazała, że reakcje takie (po wykluczeniu reakcji wazowagalnych) wystąpiły u 52 pacjentów (3,6%), w tym u 46 (3,2%) w trakcie wykonywania testów śródskórnych i u 6 (0,4%) w trakcie punktowych testów skórnych (21). Nie były to reakcje ciężkie (bez ciężkich napadów astmy, hipotonii, dwufazowości), ograniczone do świądu, kaszlu, blokady nosa, kataru, ucisku w klatce piersiowej, pokrzywki. We wszystkich przypadkach podano adrenalinę domięśniowo (0,2 mg), w 96% doustny LP, w 92% doustnie prednizon, a w 12% nebulizację z β -mimetyku. Zwraca uwagę, że kompetentne postępowanie miało wpływ na konsekwencje tych zdarzeń, z których żadne nie miało poważnych konsekwencji.

Opublikowano też uaktualnienie raportu o epizodach anafilaksji związanych ze stosowaniem omalizumabu w okresie od stycznia 2007 do czerwca 2008 r. wykorzystując bazę The US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (22).

Reakcje opisanych jako anafilaksja stwierdzono 85 oraz 33 jako prawdopodobna anafilaksja (objawy określane jako oddechowe, śluzówkowe i skórne). Z łącznie 118 epizodów, 47 wystąpiło na wczesnych etapach leczenia 33 po pierwszej dawce a 14 po drugiej. Tylko 19 epizodów rozwinęło się w czasie 1 godziny od podania omalizumabu, a

aż 77 epizodów oceniono jako zagrażające życiu lub wymagające leczenia szpitalnego. Ten trudny do wytłumaczenia z teoretycznego punktu widzenia problem wymaga zatem dalszego śledzenia choćby w celu określenia cech chorych o szczególnym ryzyku rozwinięcia się takich reakcji.

Atopowe zapalenie skóry

Badacze chińscy z Center of Evidence Based Medicine, First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, dokonali metaanalizy badań dotyczących genetycznych uwarunkowań atopowego zapalenia skóry (23). Analiza przy użyciu szczególnej metody – Heterogeneity-based Genome Scan Meta-Analysis (HEGESMA) potwierdziła możliwość istotnych związków ($p < 0,05$) dla następujących regionów: 3.2, 3.4, 3.5, 4.5, 5.1, 5.2, 6.3, 9.2, 9.4 oraz 22.1, co przemawiałoby za znaczącą rolę genów kodujących cząsteczki CD80, CD86 i interleukin na chromosomie 3 i 5, jak również genu filagryny w atopowym zapaleniu skóry. Atopowe zapalenie skóry jest zatem na pewno chorobą uwarunkowaną przez wiele genów.

Badacze z Egiptu dokonali metaanalizy badań leczenia atopowego zapalenia skóry inhibitorami kalcyneyny (24). Z 210 publikacji wybrano 19, w tym 10 dotyczących takrolimusu (2771 chorych) i 9 pimekrolimusu (1783 chorych). W wybranych badaniach oba leki działały lepiej niż placebo, a w 2 długotrwałych (6 miesięcy) badaniach pimekrolimusu wykazano istotny efekt oszczędzania GKS. Siłę działania takrolimusu w średnich i ciężkich postaciach choroby można było ocenić na nieco większą niż łagodnych miejscowych GKS.

Metaanaliza badaczy chińskich z Department of Dermatology, Taipei Medical University Hospital dotycząca wpływu karmienia piersią w pierwszych miesiącach życia na ujawnianie się atopowego zapalenia u dzieci z grupy ryzyka zachorowania (choroby atopowe u rodziców) ma także negatywny wydźwięk (25). Obok zakazu palenia tytoniu przez rodziców był to do tej pory jeden z ważniejszych postulowanych sposobów profilaktyki chorób alergicznych. Omawiana metaanaliza 27 badań nie wykazała działania ochronnego [Odds ratio: 0.89 (95% CI 0.76-1.04)]. Jedynie w 2 badaniach porównujących karmienie piersią do karmienia zwykłego można było stwierdzić taki efekt.

Podobne, choć może mniej jednoznaczne wnioski wynikały z metaanalizy Michaila i wsp z Department of Pediatrics, Wright State University Boonshoft School of Medicine w Dayton (26). Jej autorzy na podstawie 10. wybranych z 12 badań stwierdzili, że stosowanie probiotyków u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry miało niewielki, choć istotny statystycznie efekt na przebieg tej choroby w porównaniu z placebo. Średnia zmiana wskaźnika Atopic Dermatitis Severity Index Score w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -3,01 (95% CI: -5,36 do -0,66).

Alergia kontaktowa

Opublikowana w końcu 2008 r. przez greckich badaczy z Department of Orthodontics, School of Dentistry, Aristotle University w Tessalonikach metaanaliza badań występowania nadwrażliwości na nikiel u pacjentów ortodontycznych przyniosła uspokajające wnioski (27). Na podstawie co prawda tylko 8 z 324 badań wziętych pod uwagę, po wykluczeniu osób posiadających w skórze ozdoby z metalu (piercing), częstość nadwrażliwości na nikiel w grupie leczonych ortodontycznie była podobna jak w całej populacji. Samo leczenie ortodontyczne nie powodowało istotnego przyrostu nowych uczuleń na nikiel (naskórkowe testy płatkowe). Zatem nie można uważać, że leczenie ortodontyczne stanowi czynnik ryzyka rozwoju alergii na nikiel.

Praca Rajpara i wsp. z Dermatology Department, Aberdeen Royal Infirmary, NHS Grampian zwraca uwagę na wzrost liczby uczuleń na propolis – substancję występującą w „naturalnych” kosmetykach i naturalnych środkach leczniczych dostępnych bez recepty (28). Propolis jest przyczyną wielu reakcji krzyżowych, m.in. z woskiem, mieszkankami

zapachowymi, kalafonią i balsamem peruwiańskim. W bazie British Contact Dermatology Society autorzy wśród 2828 chorych znaleźli tylko 55 uczulonych na propolis, co stanowiło zaledwie 1,9%. Wśród nich tylko 4 (7,2%) było uczulonych na wosk, zaś 22 (40%) na balsam peruwiański, a 15 (27,2%) na kalafonię. Zatem reakcje krzyżowe propolisu z woskiem są stosunkowo rzadkie, zwłaszcza w porównaniu ze składnikami kosmetyków. Dłonie były najczęstszą lokalizacją zmian skórnych uczulonych na propolis. U 8 na 12 chorych ograniczenie narażenia na propolis powodowało ewidentne zmniejszenie zmian skórnych. Wnioski z tych badań pozwalają właściwie odnosić się do problemu alergii na propolis.

Ciekawa praca Halda i wsp. z The National Allergy Research Centre, Department of Dermato-allergology, Gentofte Hospital, University of Copenhagen dotyczyła wyprysku dłoni (29). Na podstawie analizy 799 chorych określono alergeny, które determinują cięższy przebieg choroby. Taki przebieg obserwowano w przebiegu uczulenia (w testach płatkowych) na formaldehyd, metyldowubromo glutaronityl, mieszaną laktonów seskwiterpenowych, siarczan niklu i dwuchromian potasu. Szczególnie złe rokowanie dotyczyło alergii na chrom.

Leki przeciwhistaminowe

Wiele nadziei na przyszłość budzą wspomniane w omówieniach z poprzednich lat badania in vitro i na zwierzętach nad antagonistami receptorów H3 i H4 dla histaminy. W 2009 r. opublikowano badania sugerujące znaczenie tych receptorów dla syntezy IgE u chorych na pyłkowicę. Część z badanych in vitro i na zwierzętach cząsteczek wydaje się stwarzać coraz mocniejsze nadzieje na zastosowanie praktyczne w leczeniu chorób alergicznych. Trudno jednak przewidywać, czy nastąpi to jeszcze w drugiej dekadzie XXI w.

Jak wyżej wspomniano, pojawiają się oceny nowych zaleceń stosowania niesedatywnych LP w większych niż zalecane dawkach w leczeniu przewlekłej idiopatycznej pokrzywki. Prace te dokumentują wyraźny wzrost skuteczności i lepszą kontrolę choroby, co jednak wiąże się ze wzrostem działań niepożądanych, zwłaszcza sedacji. Generalnie jednak jakość życia chorych ulega poprawie. Brak było doniesień o stosowaniu większych niż zalecane dawek LP w przypadku ANN, choć problem ten jest podnoszony w dyskusjach zjazdowych.

Wobec doniesień na kongresie WAO pozostaje niejasne czy w sytuacji słabej kontroli ANN przy użyciu donosowych GKS (mometazon), dodanie do leczenia desloratadyny i lewocetyryzyny w typowych doustnych dawkach jest w stanie istotnie poprawić tę kontrolę (30, 31). Po upływie 4 i 8 tygodni takiego skojarzonego leczenia ANN stwierdzano jednak istotne w porównaniu z placebo zmniejszenie wskaźników objawów, w stopniu podobnym dla obu leków. Być może obserwowany korzystny efekt wymagał długotrwałego podawania LP.

W sprawozdaniu z badania ACCEPT2 podkreślono ewidentny wpływ dość długotrwałego bo 12 tygodniowego leczenia desloratadyną w dawce 5 mg/dobę na wskaźniki blokady nosa, co korelowało z wskaźnikami jakości snu i dziennego życia. Potwierdza to wyżej wyrażony pogląd, że wpływ na blokadę nosa nowych LP, będący wynikiem ich wielokrotnie opisanych na podstawie badań in vitro własności przeciwwzapalnych, może ujawniać się klinicznie dopiero w trakcie długotrwałej terapii. To działanie przeciwwzapalne jest jednak stosunkowo słabe, bo w badaniach porównawczych desloratadyny z nowym lekiem hamującym syntezę leukotrienów i uwalnianie mediatorów przeciwwzapalnych z eozynofilów (IG-RD-001 lub Ze 339) wykazano istotnie większy wpływ nowego leku przeciwleukotrienowego na blokadę nosa niż desloratadyny, której działanie autorzy określili jako porównywalne z placebo. Celowe jest kojarzenie leku przeciwleukotrienowego z LP np. pranlukastu z feksofenadyną. Takie skojarzenie lepiej hamowało zaostrzenia ANN i astmy w przebiegu uczulenia na pyłek cedru japońskiego, co jest zgodne z dotychczasowymi poglądami odnośnie stosowania leków

przeciwleukotrienowych w ANN.

Badacze z Syrii w swym doniesieniu na kongresie WAO wykazali zaś, że również funkcje seksualne mierzone za pomocą odpowiednich wskaźników (Female Sexual Function Index i International Index of Erectile Function), a nie tylko dotychczas uznane typowe miary jakości życia, ulegają zdecydowanej poprawie u chorych obu płci na alergiczne zapalenie spojówek po stosowaniu desloratadyny 5 mg/dobę przez 30 dni.

Wśród kazuistyki związanej ze stosowaniem LP zwracają uwagę opisy paradoksalnej pokrzywki i alergii kontaktowej indukowanej stosowaniem LP drugiej generacji.

Coraz więcej pojawia się pozytywnych ocen działania nowego LP – rupaatadyny, będącego blokerem receptora H1 i antagonistą czynnika aktywującego płytki. Lek ten hamuje indukowany przez światło – rumień i świąd u chorych na pokrzywkę świetlną, co poszerza nasze skromne możliwości lecznicze w tym zakresie oraz rzuca nowe światło na patogenezę tego rodzaju pokrzywki, a opublikowane w 2009 r. badania polskie dokumentują jego skuteczność w ANN (32). Podsumowując – doniesienia o LP z 2009 r. dowodzą, że w zakresie terapii LP w najbliższym czasie raczej nie zanosi się na rewolucyjne zmiany.

Immunoterapia alergenowa

Głównymi tematami publikacji w 2009 r. w tym zakresie były wyniki kontynuowanych od lat badań szczepionek podjęzykowych oraz szczepionek opartych na alergenach rekombinowanych.

Niewątpliwie istnieją już dość mocne dowody, z pewnymi zastrzeżeniami, że metoda podjęzykowego podawania szczepionek o różnym składzie ale wysokich dawkach alergenu w kontrolowanych badaniach klinicznych jest skuteczniejsza od placebo. Istnieją, słabe jeszcze sugestie, że w tak nadzorowanych badaniach jej efekty można porównywać z metodą klasyczną. Większość autorów formujących, niekiedy zdecydowanie zbyt optymistyczne wnioski kierowane do lekarzy praktyków pomija fakt, że metoda podjęzykowa umożliwia chorym samodzielne stosowanie wyciągów, zatem w dużym stopniu zmniejsza możliwość nadzoru lekarza nad właściwym stosowaniem szczepionki, co niestety może powodować, że skuteczność tej metody w codziennej praktyce nie musi być tak wysoka jak w kontrolowanych badaniach klinicznych (33). Przeważa opinia, że metoda podjęzykowa jest tańsza (34). Jednak w tego rodzaju analizach nie są brane wyżej wyrażone wątpliwości, co do uzyskiwanego w praktyce globalnego efektu.

W analizach nad optymalnym czasem stosowania metody podjęzykowej stwierdzono słabą zależność efektu od czasu podawania szczepionki (fazy wzrastających i podtrzymujących dawek) i sugeruje się, że ważniejsza jest w tej metodzie odpowiednia jakość wyciągu niż czas jej stosowania (35). Ciągłe też czekamy na szczepionki podjęzykowe oparte na alergenach rekombinowanych. Padają różne propozycje w odniesieniu do dzieci. Przeważa pogląd, że ten rodzaj immunoterapii alergenowej może być rozważany u dzieci chorych na astmę i ANN z alergicznym nieżytem spojówek. Niektórzy autorzy uważają, że powinna być ona rozpoczynana jak najwcześniej, nie precyzując od jakiego wieku jest to dopuszczalne. Najlepszymi kandydatami mają być dzieci z uczuleniem monowalentnym, a czas trwania takiej immunoterapii nie powinien być krótszy niż 3 lata (36). Wybór między metodą podjęzykową a klasyczną powinien być rozważny i uwzględniać wiele indywidualnych czynników i uwarunkowań życia chorych. Wszyscy autorzy, od kilku lat, nawet jeśli ich ocena metody podjęzykowej jest korzystna, podkreślają konieczność dalszych badań, co dowodzi, że z różnych przyczyn ich badania nie odpowiadają w pełni na pytania stawiane w celach prac. □

Pismienictwo

Pismienictwo: 1. XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Warszawa, 6-10.06.2009, Streszczenia 27, 29, 48, 64, 139. 2. Anafilaksja. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. (red. Kruszewski J). The UCB Institute of Allergy. Warszawa 2009. 3. World Allergy Congress, Buenos Aires, 6-10.12.2009, Abstract CD. 4. www.goldcopd.com 5. www.ginasthma.com 6. EAACI position paper on

occupational rhinitis. G. Moscato, O. Vandenplas, R. Gerth Van Wijk i wsp. *Respiratory Research* 2009; 10: 16. 7. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, i wsp. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-1426. 8. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, i wsp. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: Management of urticaria. *Allergy*, 2009; 64: 1427-1443. 9. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2009; 64: 840-8. 10. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM i wsp. Effect of β 2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting β 2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 374: 1754-64. 11. Krishnan JA, Davis SQ, Naureckas ET, Gibson P, Rowe BH. An Umbrella Review: Corticosteroid Therapy for Adults with Acute Asthma. *JAMA* 2009; 122: 977-991 12. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3):CD006922. 13. Welsh EJ, Bara A, Barley E, Cates CJ. Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001112. 14. Cates CJ, Adams N, Bestall J. Holding chambers (spacers) vs nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006; Issue 2. Art. No.: CD000052 i CD000052.pub2 (aktualizacja w lipcu 2008) 15. Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7; (4):CD006340. 16. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD007313. 17. Bousquet J. Alergia i astma – od łózka chorego do badań naukowych i inicjatyw międzynarodowych. *Med. Prakt.* 2009, s. 28–36 18. Ryan D, van Weel C, Bousquet J, Toskala E, Ahlstedt S, Palkonen S, van den Nieuwenhof L, Zuberbier T, Wickman M, Fokkens W. Primary care: the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 981-989. 19. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb 6. 20. Simons FE, Edwards ES, Read EJ Jr, Clark S, Liebelt EL. Voluntarily reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 419-423. 21. Bagg A, Chacko T, Lockey R. Reactions to prick and intradermal skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102: 400-2. 22. Lin RY, Rodriguez-Baez G, Bhargava GA. Omalizumab-associated anaphylactic reactions reported between January 2007 and June 2008. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103: 442-5. 23. Cao Y, Liao M, Huang X, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2009; 20: 193-9. 24. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2009; 54: 76-87. 25. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 373-83. 26. Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101: 508-16. 27. Kolokitha OE, Kakkamanos EG, Papadopoulos MA. Prevalence of nickel hypersensitivity in orthodontic patients: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008 ;134: 722-3. 28. Rajpara S, Wilkinson MS, King CM, Gawkrödger DJ, English JS, Statham BN, Green C, Sansom JE, Chowdhury MM, Horne HL, Ormerod AD. The importance of propolis in patch testing—a multicentre survey. *Contact Dermatitis*. 2009; 61: 287-90. 29. Hald M, Agner T, Blands J, Ravn H, Johansen JD. Allergens associated with severe symptoms of hand eczema and a poor prognosis. *Contact Dermatitis*. 2009; 61: 101-8. 30. Barnes ML, Ward JH, Fardon TC, Lipworth BJ. Effects of levocetirizine as add-on therapy to fluticasone in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36 :676-84 31. Anolik R. Mometasone Furoate Nasal Spray With Loratadine Study Group. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100: 264-71. 32. Kowalski ML, Jurkiewicz D, Kruszewski J, i wsp. Rupatadine 10 and 20 mg are effective and safe in the treatment of perennial allergic rhinitis after 4 weeks of treatment: a randomized, double-blind, controlled trial with loratadine and placebo. *Therapy*, 2009, 6, 417-25 33. Marcucci F, Duse M, Frati F, Incorvaia C, Marseglia GL, La Rosa M. The future of sublingual immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(4 Suppl): 31-3. 34. Incorvaia C, Ariano R, Berto P, Ciprandi G, Leo G, Boccardo R, Scurati S, Frati F. Economic aspects of sublingual immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(4 Suppl): 27-30. 35. Caffarelli C, Cardinale F, Povesi C, Chinellato I, Sterpeto Loffredo M. Optimal duration of SLIT. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(4 Suppl): 17-22. 36. Scala G, Di Rienzo Businco A, Ciccarelli A, Tripodi S. An evidence based overview of sublingual immunotherapy in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(4 Suppl): 23-6.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)