

Immunoterapia alergenowa a reaktywność skóry na alergeny wziewne u dzieci chorych na ANN lub/i astmę

Dr n. med.

Ewa Markut-Miotła¹

Dr hab. n. med.

Andrzej Emeryk^{2,3}

Dr n. med.

Małgorzata Bartkowiak-Emeryk⁴

Lek. med.

Beata Tłuczek⁵

Lek. med.

Jacek Okruch⁵

¹ Katedra i Zakład Epidemiologii UM w Lublinie

² Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Pediatricznego UM w Lublinie

³ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie

⁴ Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie

⁵ Studenckie Koło Naukowe - Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie

P R A C A O R Y G I N A L N A – I M M U N O T E R A P I A

Allergen immunotherapy and skin reactivity to inhaled allergens in children suffering from allergic rhinitis and/or asthma

S U M M A R Y

Skin reactivity to common inhaled allergens in children suffering from allergic rhinitis and/or asthma after allergen immunotherapy (AI) were evaluated. The group of 206 children, including 82 who underwent AI (subcutaneous or sublingual) and 124 without AI (control group) were included to the retrospective study. Skin prick tests with inhaled allergens were performed twice: in desensitized children before and after 3-year course of AI and in control group before and after 3-year course of a drug therapy. The occurrence of new sensitizations was significantly higher (45,9%) in the control group than in children who underwent AI (26,8%)($p<0,02$). AI stops development of new sensitizations to inhaled allergens but has not influence on skin reactivity to desensitized allergens in children suffering from allergic rhinitis and/or asthma who were treated with immunotherapy for three consecutive years with extracts of house dust mites allergens or extracts of grass/corn pollen.

Oceniono reaktywności skóry na powszechnie występujące alergeny

wziewne po 3-letniej immunoterapii alergenowej (IA) u dzieci chorujących na alergiczny nieżyt nosa lub/i astmę. Badaniem retrospektywnym objęto grupę 206 dzieci, w tym 82 dzieci leczonych metodą IA (podskórnej lub podjęzykowej) oraz 124 dzieci u których nie stosowano IA (grupa kontrolna). W obu grupach wykonano dwukrotnie punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi: w grupie dzieci odczulanych przed i po 3 latach trwania IA, a w grupie kontrolnej przed i po 3 latach farmakoterapii. Nowe uczulenia pojawiały się istotnie częściej u dzieci nie odczulanych (45,9%), niż poddanych IA (26,8%) ($p < 0,02$). IA hamuje rozwój nowych uczuleń na alergeny wziewne, nie wpływając na reaktywności skóry na odczulane alergeny u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub astmę odczulanych przez okres 3 lat preparatami zawierającymi wyciąg alergenów roztoczy kurzu domowego i mącznego lub pyłków traw/zbóż.

Markut-Miotła E.: Immunoterapia alergenowa a reaktywność skóry na alergeny wziewne u dzieci chorych na ANN lub/i astmę. *Alergia*, 2008, 4: 15-17

Wstęp

Immunoterapia alergenowa (IA), obok eliminacji alergenu, jest od blisko 100 lat jedyną skuteczną formą terapii przyczynowej w chorobach alergicznych IgE-zależnych (1). Alergiczny nieżyt nosa (ANN), astma oraz ciężkie postacie kliniczne uczuleń na jad owadów błonkoskrzydłych pozostają od lat najważniejszymi wskazaniami do IA (1, 2). W przypadku astmy lub ANN ten rodzaj terapii może być realizowany drogą iniekcji podskórnych (SCIT) lub drogą nie iniekcyjną (najczęściej podjęzykową – SLIT)(2, 3). Immunoterapia alergenowa (IA) powinna być stosowana u chorych, u których ustalono alergen wywołujący objawy kliniczne, a który nie może zostać w stopniu wystarczającym wyeliminowany z otoczenia chorego dziecka, zaś efekty leczenia objawowego są niezadawalające (1, 2, 5).

Badania przydatne do ustalenia przyczynowej roli danego alergenu w wywoływaniu objawów ANN i astmy i pomocne przy kwalifikacji do immunoterapii alergenowej, to:

- alergiczne testy skórne punktowe (ang. skin prick test - SPT),
- oznaczenie stężenia alergenowo-swoistych przeciwciał IgE w surowicy
- w wybranych przypadkach alergenowe testy prowokacyjne – oskrzelowe lub nosowe (6, 7, 8).

SPT z alergenami wziewnymi są prostym, powszechnie używanym badaniem potwierdzającym IgE-zależny mechanizm ANN lub astmy. Pozwalają one także w sposób wystandaryzowany ocenić reaktywność skóry na różne alergeny, także po IA (2, 5). Podczas gdy bezpieczeństwo oraz skuteczność kliniczna IA są dobrze udokumentowane (zwłaszcza SCIT), dane dotyczące prewencyjnego wpływu IA na rozwój alergii pozostają ciągle skąpe (9). Stąd też celem pracy była ocena zmian reaktywności skóry na powszechnie występujące alergeny wziewne po IA u dzieci chorujących na ANN lub/i astmę.

Materiał i metody

Poddano analizie wszystkie karty leczenia ambulatoryjnego dzieci w wieku 8-15 lat leczonych powodu ANN lub/i astmy IgE-zależnej w Poradniach Alergologicznych i Pulmonologicznych Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Lublinie w latach 1994-2004.

Do szczegółowej analizy wybrano karty dzieci poddanych IA (grupa IA - GIA), które spełniały następujące kryteria:

1. odczulanie preparatem zawierającym mieszaninę alergenów *Dermatophagoides pteronyssinus* (D. pter.) i *Dermatophagoides farinae* (D. far.) w proporcji 50%:50% lub mieszaninę pyłków traw/żyta firmy Allergopharma,
2. Immunoterapia alergenowa przeprowadzona wg standardowych metod zalecanych przez producenta,
3. czas trwania IT: od 3 do 4 lat (w przypadku odczulania mieszaniną alergenów pyłków traw/żyta 3-4 lata, podawanie przedsezonowe),
4. SPT z zestawem podstawowych alergenów wziewnych (14 alergenów firmy Allergopharma) wykonane przed i po 3 latach IA w Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Lublinie.

Wybrano także wszystkie karty dzieci nie poddanych IA (grupa kontrolna – GK), które miały wykonane SPT z tym samym zestawem standardowych alergenów wziewnych, co dzieci poddane immunoterapii, w ramach diagnostyki alergologicznej na początku kuracji i po 3-4 latach (średnio 3 lata i 6 miesięcy) farmakoterapii w Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Lublinie. Analizowano również dane demograficzne i kliniczne z kart leczenia ambulatoryjnego dzieci z obu grup z zastosowaniem skonstruowanego do celów badania protokołu badawczego.

Tabela 1 Struktura badanej populacji w analizowanych

Parametr	SCIT	SLIT	SCIT+ SLIT T	Grupa kontrolna
Liczba pacjentów, n	53	29	82	124
Płeć, K/M	1/3,1	1/2,5	1/2,9	1/2,2
Astma (% badanych)	21,9	3,7	25,6	25,0
Astma + ANN (% badanych)	30,1	23,2	53,7	58,9
ANN (% badanych)	13,4	7,3	20,7	16,1
		Razem	100,0	100,0

Do badania o charakterze retrospektywnym zakwalifikowano łącznie 206, z pośród 1153 analizowanych kart ambulatoryjnych. W grupie poddanej immunoterapii było 82 dzieci (39,8% badanych), u których stosowano SCIT lub SLIT przez okres 3-4 lat (średnio 3 lata i 4 miesiące). Grupę kontrolną stanowiło 124 dzieci (60,2% badanych).

Punktowe alergiczne testy skórne (SPT) wykonywano metodą standardową, na powierzchni wewnętrznej przedramienia, przy pomocy standaryzowanych skaryfikatorów. Reakcję skóry badano po 15 minutach, obliczając średnią średnicę bąbla oraz porównując wielkość bąbla alergenowego do bąbla histaminowego (10). Wynik wyrażano w skali „plusowej”, wg tzw. skandynawskiej skali oceny testów (11). Oceniano zmianę liczby uczuleń (+++) lub (++++) oraz zmianę w wielkości bąbla alergenowego na alergeny zawarte w preparatach zastosowanych do immunoterapii między pierwszym, a drugim badaniem SPT.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Wartości analizowanych parametrów mierzonej w skali nominalnej scharakteryzowano przy pomocy licznosci i odsetka, w skali ilorazowej – przy pomocy wartości średniej i odchylenia standardowego. Do wykrycia różnic między analizowanymi grupami użyto testów nieparametrycznych: jednorodności chi-kwadrat i U Manna-Whitneya oraz testu parametrycznego - rozkładu t-Studenta. Przyjęto 5% błąd wnioskowania ($p < 0,05$). Badanie statystyczne przeprowadzono w oparciu o program statystyczny Statistica 6.0 (StatSoft, Polska).

Wyniki

Najczęstszym rozpoznaniem klinicznym w obydwu badanych grupach było współwystępowanie astmy i ANN. Koincydencja tych chorób występowała u 44 (53,7%) dzieci poddanych immunoterapii oraz 73 (58,9%) pacjentów z grupy kontrolnej (GK) ($p > 0,05$). Na astmę chorowało 21 dzieci (25,6%) z grupy odczulanej oraz 31 dzieci (25,0%) w grupie kontrolnej ($p > 0,05$). ANN sezonowy lub/i całoroczny rozpoznano odpowiednio u 17 dzieci z grupy IA (20,7%) vs. 20 dzieci z grupy kontrolnej (16,1%) ($p > 0,05$). W analizowanych grupach przeważali chłopcy, w grupie poddanej immunoterapii w stosunku 1:2,9, a w grupie kontrolnej - 1:2,2. W większości były to dzieci uczulone na więcej niż jeden alergen. W GIA było takich dzieci 65%, w grupie kontrolnej 72% ($p > 0,05$). Preparaty użyte do IA, to: Novo-Helisen Depot – 41% i Allergovit – 24% (podgrupa SCIT) oraz Novo-Helisen Oral – 35% (podgrupa SLIT). Większość chorych była odczulana preparatami zawierającymi ekstrakt z alergenami roztoczy – 57 dzieci (70 % badanych). Pozostałe 25 (30%) dzieci otrzymywało wyciąg z alergenami pyłków traw/zbóż. Niektóre z powyższych danych zebrano w Tabeli I.

Analiza statystyczna wykazała wzrost liczby dzieci z nowymi uczuleniami w obu badanych grupach po 3 latach terapii, ale istotnie rzadziej obserwowano to zjawisko w GIA (jedynie u 26,8% dzieci), niż w grupie kontrolnej (45,9%) ($p < 0,02$). W podgrupie SCIT jedynie u 10,9% dzieci nastąpił wzrost liczby nowych uczuleń, podczas gdy w podgrupie SLIT u 15,9% ($p < 0,05$). Niezmienioną liczbę uczuleń stwierdzono u ponad połowy chorych w GIA (51,3%), podczas gdy w grupie kontrolnej pozostała ona bez zmian jedynie u 29,9% dzieci ($p < 0,02$). Odsetek dzieci z mniejszą liczbą uczuleń po 3 latach terapii był podobny w grupach: 21,9% w GIA vs. 24,2% w grupie kontrolnej ($p > 0,05$) (Tabela II).

Tabela 2 Odsetek chorych (w %) z większą, mniejszą lub niezmienioną liczbą uczuleń po trzech latach terapii w badanych grupach i podgrupach

Pacjenci	SCIT	SLIT	SCIT+ SLIT	Grupa kontrolna	p
Większa liczba uczuleń (% chorych)	10,9	15,9	26,8	45,9	$p < 0,02$
Mniejsza liczba uczuleń (% chorych)	14,2	7,7	21,9	24,2	$p > 0,05$
Niezmieniona liczba uczuleń (% chorych)	40,4	10,9	51,3	29,9	$p < 0,02$
Razem	65,5	34,5	100,0	100,0	

Strukturę nowych uczuleń po 3 latach terapii zestawiono w Tabeli III. Najczęstszymi alergenami wywołującymi nowe uczulenia w grupie kontrolnej były alergeny pyłków traw lub/i zbóż (28% nowych uczuleń), roztoczy kurzu: D. pter. – 20%, D. far. – 20%. Łącznie u wszystkich osób w tej grupie zanotowano 100 nowych uczuleń (możliwe było wystąpienie kilku nowych uczuleń u jednego pacjenta). W GIA nie obserwowano istotnej przewagi któregoś z alergenów wywołujących nowe uczulenia, zaś ich łączna liczba wynosiła 34. Była zatem 3-krotnie mniejsza, niż w grupie kontrolnej ($p < 0,01$).

Stwierdzono także istotnie mniejszą liczbę nowych uczuleń/pacjenta w GIA (0,50), niż w grupie kontrolnej (0,79) ($p=0,01$) (Tabela IV).

Wyniki SPT po 3 latach terapii analizowano również pod kątem zmiany wielkości bąbla alergenowego na alergeny roztoczy kurzu domowego i pyłków traw u chorych odczulanych na któryś z tych alergenów. W przypadku obu tych alergenów nie wykazano istnienia statystycznie istotnych zależności między zastosowaną IA, a zmianą wielkości bąbla alergenowego po 3 latach odczulania (Tabela V i VI).

Dyskusja

Od wielu lat uważa się, że IA wykazuje zarówno skuteczność wczesną (stwierdzaną w początkowym okresie stosowania), jak i przewlekłą (trwającą w czasie stosowania) oraz długoterminową (obserwowaną w wiele lat po zakończeniu terapii) (12). W ostatnich latach napływa też coraz więcej dowodów na skuteczność prewencyjną IA. Może być ona rozważana w dwóch aspektach: jako działanie hamujące (blokujące) rozwój nowych uczuleń, szczególnie u chorych uczulonych na jeden alergen, oraz jako działanie hamujące rozwój astmy u chorych na ANN (13, 14, 15, 16). Opublikowane niedawno wyniki badania PAT u dzieci odczulanych przez okres 3 lat z powodu sezonowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek wykazały, iż po 7 latach od zakończenia IA ryzyko rozwoju astmy jest 2,5-krotnie mniejsze wśród chorych poddanych IA w porównaniu z grupą kontrolną (17). Wyniki badań własnych jednoznacznie wykazały mniejszą liczbę nowych uczuleń u chorych odczulanych w porównaniu do grupy nieodczulanej. Są one zgodne z doniesieniami innych badaczy. I tak w badaniu Des Roches i wsp. nadwrażliwość na nowe alergeny wykazano u 100% chorych z grupy kontrolnej (nieodczulanych), a jedynie u 55% dzieci z astmą uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego po 3 latach IA (16). Także Reha i wsp. (13) w swoim badaniu potwierdził, iż IA może zmniejszać ryzyko wystąpienia nowych uczuleń u dzieci z astmą i/lub ANN uczulonych na roztocza kurzu domowego. Podobne dane płyną z badania Enga i wsp. prowadzonego w grupie dzieci uczulonych na pyłki (18). Ta grupa badaczy wykazała, że 3 letnia przedsezonowa IA prowadzona metodą SCIT zahamowała nabywanie nowych uczuleń u części dzieci (dotyczyły jedynie 58% dzieci odczulanych vs. 100% z grupy kontrolnej) nawet po 12 latach od jej zakończenia. Nieco inne rezultaty pokazał Di Rienzo i wsp. w grupie dzieci z ANN lub/i astmą z monowalentnym uczuleniem na alergeny roztoczy (D. pter. + D. far.). U tych chorych nowe uczulenia pojawiały się równie rzadko wśród odczulanych metodą SLIT (6,0% badanych), jak i w grupie dzieci nieodczulanych (8%) (19).

Tabela 3 Alergeny wywołujące nowe uczulenia po trzech latach w badanych grupach dzieci

	Łącznie	D. pter.	D. far.	Trawy	Trawy/ zboża	Chwasty	Drzewa	Sierść zwierząt dom.	Pleśnie
GIA, n	34	3	5	4	5	5	6	4	2
GK, n	100	20	20	18	10	8	8	14	3

Jednakże w oparciu o większość dostępnych badań można mówić o prewencyjnym działaniu IA (prewencja wtórna), i to zarówno SCIT, jaki i SLIT, choć ta ostatnia metoda oceniana jest jako mniej skuteczna (20). Wydaje się, że IA hamuje pojawianie się nowych uczuleń przede wszystkim u chorych z uczuleniem monowalentnym oraz raczej u chorych na ANN, niż na astmę (21). Zbyt mała liczebność populacji w badaniu własnym nie pozwoliła na potwierdzenie tej tezy, będzie ona zweryfikowana w przyszłości na większym materiale klinicznym.

Tabela 4 Średnia liczba nowych uczuleń/pacjenta po 3 latach w badanych grupach

Badana grupa	N	Zakres wartości	Średnia (x)	SD	p
Liczba nowych uczuleń/pacjentaw GIA	82	0-5	0,50	0,97	p=0,01
Liczba nowych uczuleń/pacjenta w GK	124	0-5	0,79	1,05	

Tabela 5 Wielkość bąbla alergenowego/pacjenta - D. pter. w grupie IA

Wielkość bąbla alergenowego	Liczba chorych	Zakres (mm)	Średnia (x)	SD	p
Przed odczulaniem	57	3,0-11,5	6,06	2,17	p=0,79
Po odczulaniu	57	1,0-11,5	6,01	2,09	

Tabela 6 Wielkość bąbla alergenowego/pacjenta – pyłki traw w grupie IA

Wielkość bąbla alergenowego	Liczba chorych	Zakres (mm)	Średnia (x)	SD	p
Przed odczulaniem	25	4,0-12,0	6,65	1,99	p=0,38
Po odczulaniu	25	3,5-14,0	6,70	2,40	

Kolejnym badanym elementem była ocena wielkości bąbla alergenowego w SPT na alergeny roztoczy kurzu domowego lub pyłków traw u chorych odczulanych na jeden z tych alergenów. W przypadku obu tych alergenów nie wykazano istnienia statystycznie istotnych zależności między zastosowaną IA, a zmianą wielkości bąbla alergenowego po 3 latach odczulania. Podobny efekt u dzieci odczulanych metodą SLIT stwierdził Ozdemir i wsp. (22) oraz Pifferi i wsp. w przypadku SLIT (15).

Wnioski

Immunoterapia alergenowa nie zmienia reaktywności skóry na odczulane alergeny u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub astmę odczulanych przez okres 3 lat preparatami zawierającymi wyciąg alergenów roztoczy kurzu domowego lub pyłków traw/zbóż. Wykazuje efekt prewencyjny hamując rozwój nowych uczuleń na typowe alergeny wziewne.

Piśmiennictwo:

1. Jutel M, Kowalski ML, Kruszewski J i wsp. Swoista immunoterapia. W: Standardy w alergologii - część I. The UCB Institute of Allergy, Belgium 2003, 69-83.
2. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper; Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-562.
3. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E et al. Position paper: local immunotherapy. *Allergy* 1998; 53: 933-944.
4. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckemann E et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy wit severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004; 59: 498-504.
5. Złotnik I, Bodzenta-Łukaszyk A. Kwalifikacja i prowadzenie immunoterapii swoistej. *Lekarz* 2007; 6: 56-59.
6. Kurzawa R, Mazurek H, Sak I i wsp. Zależności między testem swoistej prowokacji oskrzelowej a testami skórnymi i poziomem swoistych przeciwciał IgE we krwi u dzieci z astmą. *Klinika Ped* 1996; 4: 28-31.
7. Olive-Perez A. Rhinitis and asthma: nasal provocation test in the diagnosis of asthma. *J Investig Allergy Clin Immunol* 1997; 7: 397-399.
8. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Test prowokacji nosowej z alergenem, alergiczne testy skórne oraz poziom alergenowo-swoistych IgE w surowicy u dzieci chorych na astmę oskrzelową. *Otolaryngol Pol* 2007; 61: 617-622.
9. Alvares-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(suppl.81): 11-14.
10. Dreborg S. Skin testing used in type I allergy testing. Position Paper. *Allergy* 1989; 44(suppl.10): 44-65.
11. Kjellman B, Dalen G. Long-term changes in inhalant allergy in asthmatic children. *Allergy* 1986; 41: 351-356.
12. Rogala B. Czy immunoterapia alergenowa jest bardziej wskazana u dzieci ? W: Stelmach I. (red.): *Astma dziecięca. Wybrane zagadnienia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007, 240-246.
13. Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35: 44-51.
14. Pajno GB, Barberio G, De Luca F et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-1397.
15. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G et al. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002; 57: 785-790.
16. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevent the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453.
17. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
18. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198-201.
19. Di Rienzo V, Mercucci F, Puccinelli P et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206-210.
20. Sopo SM, Macchiaiolo M, Zorzi G et al. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis: systematic review of pediatric literature. *Arch Dis Child* 2004; 89: 620-624.
21. Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-331.
22. Ozdemir C, Yazi D, Gocmen I et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 508-515.

Zamknij

Drukuj