

Immunoterapia alergenowa u dzieci – spojrzenie pediatry

Prof. dr hab. n. med.

Andrzej Emeryk¹

dr n. med.

Małgorzata Bartkowiak-Emeryk²

¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

² Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

T E R A P I A

Allergen immunotherapy in children – pediatrician's point of view

S U M M A R Y

Some methods of allergic diseases prevention and allergen immunotherapy (AI) might stop or at least change allergic march in children with atopy. In order to use preventive properties of AI, it should be started as early as possible. Only sublingual AI has well documented clinical effects and good safety profile in children with allergic rhinitis to grass pollen..

Niektóre metody prewencji chorób alergicznych oraz immunoterapia alergenowa (IA) mogą zatrzymać lub przynajmniej zmienić marsz alergiczny u dzieci atopowych. IA powinna być zastosowana jak najwcześniej, aby wykorzystać jej działanie prewencyjne. Jedynie IA podjęzykowa posiada bardzo dobrze udokumentowane efekty kliniczne i wysokie bezpieczeństwo u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa uczulonych na pyłki traw.

Emeryk A.: Immunoterapia alergenowa u dzieci – spojrzenie pediatry. *Alergia*, 2010, 1: 21-25

Marsz alergiczny – miejsce dla immunoterapii alergenowej

Marsz alergiczny definiuje się jako naturalną historię przebiegu chorób atopowych z przechodzeniem wraz z wiekiem od jednej manifestacji klinicznej do drugiej (1). Marsz alergiczny klasyczny rozpoczyna się atopowym zapaleniem skóry (AZS) i/lub alergią pokarmową (AP) z uczuleniem na alergeny pokarmowe w mechanizmie IgE-zależnym i z największym nasileniem objawów w pierwszych 2 latach życia. W następnej kolejności dziecko z marszem klasycznym prezentuje objawy alergicznego nieżyty nosa (ANN) i/lub astmy, z dominującym uczuleniem na alergeny wziewne i z największym nasileniem objawów najczęściej między 4-12 r. ż. (2). Biorąc pod uwagę wpływ najważniejszych czynników na rozwój i przebieg marszu Wickman wyróżnia 2 typy tego zjawiska: marsz

uwarunkowany głównie genetycznie oraz marszu uwarunkowany głównie środowiskowo (3). W pierwszym wypadku nie do końca poznane czynniki genetycznie, np.: pewne mutacje genu fillagryny współdziałając z licznymi czynnikami środowiskowymi prowadzą do wczesnego uczulenia i objawów AZS już w pierwszym półroczu życia (4). Do uczulenia dziecka może dojść także drogą przeskórną (5). W tym fenotypie alergologicznym marszu mutacja genu fillagryny zwiększa znacznie ryzyko rozwoju innych chorób alergicznych oraz astmy w dalszych latach życia (w przypadku astmy OR = 3,29; 95% CI: 2,84-3,82)(6).

Marsz drugiego typu rozwija się najczęściej po 1 r.ż., do uczulenia dochodzi przez układ oddechowy, a sam marsz może mieć przebieg inny, niż marsz klasyczny. Wielu badaczy zauważyło niejednorodność marszu alergicznego u dzieci, stąd zaproponowano podział na marsz prosty i marsz odmienny (7, 8, 9, 10).

Marsz prosty o przebiegu marszu klasycznego może być

- pełnoobjawowy (3-4 choroby alergiczne)
- skrócony (2 choroby alergiczne) (ryc.1).

Marsz odmienny charakteryzuje się innym przebiegiem od marszu prostego i dzieli się na:

- pełnoobjawowy o początku klasycznym,
- pełnoobjawowy odmienny o początku nieklasycznym,
- skrócony (2 choroby w różnym wieku i kolejności).

Niedawno przeprowadzone badania w ośrodku poznańskim wykazały, iż marsz alergiczny występuje jedynie u $\frac{3}{4}$ dzieci atopowych w pierwszych latach życia (11). Przy czym najczęściej obserwowano marsz klasyczny skrócony (28% dzieci), odmienny pełnoobjawowy o klasycznym początku (18%) oraz odmienny skrócony (12%), rzadziej inne postacie. Natomiast klasyczny marsz pełnoobjawowy manifestowało jedynie 10% badanych dzieci.

Marsz alergiczny można zatrzymać lub przynajmniej zmienić (spowolnić) jego bieg poprzez zastosowanie różnych strategii prewencji chorób alergicznych, w tym poddanie dzieci wczesnej immunoterapii alergenowej (IA)(12, 13).

Strategie prewencji chorób alergicznych

Tabela 1 Wskazania i przeciwwskazania do stosowania immunoterapii alergenowej (IA) u dzieci (46, 47, 48)

WSKAZANIA

IgE- zależne choroby alergiczne o

udowodnionej korzyści zastosowania IA: Poważne choroby immunologiczne:

- sezonowy lub całoroczny ANN
- alergiczne zapalenie spojówek
- astma alergiczna
- z udokumentowaną nadwrażliwością na alergeny: pyłku

PRZECIWWSKAZANIA

BEZWZGLĘDNE:

- ciężki niedobór immunologiczny pierwotny lub wtórny,
- choroby z autoagresji,
- nowotwory,

traw, drzew, chwastów, kota i roztoczy
a,b

- ciężkie postacie kliniczne nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych

Objawy kliniczne w wywiadzie

- po naturalnej ekspozycji na alergen wziewne (ciężkość i czas trwania)
- objawy sezonowe pomimo prewencji alergenowej i farmakoterapii
- objawy całoroczne -> brak możliwości prewencji alergenowej i konieczność przewlekłej farmakoterapii
- wstrząs anafilaktyczny (objawy zagrażające życiu) -> tylko w przypadku reakcji na jad owadów błonkoskrzydłych

Reakcja na uprzednio stosowane leczenie:

- chęć ograniczenia lub uniknięcia długoterminowej farmakoterapii i towarzyszących kosztów
- poważne (ogólnoustrojowe) efekty uboczne w trakcie farmakoterapii

Dostępność preparatu alergenowego -> wyciągu alergenu odpowiedzialnego za reakcje z nadwrażliwości i objawy kliniczne

Inne czynniki do rozważenia:

- wiedza chorego i jego rodziców dotycząca korzyści i ryzyka zastosowania IA
- zgoda chorego i jego rodziców na leczenie długotrwałe i ściśle przestrzeganie zaleceń lekarskich
- dostępność wykwalifikowanego personelu medycznego przeszkolonego w prowadzeniu IA i leczeniu wstrząsu anafilaktycznego

Począwszy od ogłoszenia przez Strachana w 1989 r. koncepcji higienicznej powstawania i rozwoju chorób alergicznych u dzieci rozpoczęto szeroko zakrojone badania (programy) nad wczesną prewencją środowiskową, dietetyczną i farmakologiczną chorób alergicznych i astmy w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej tych chorób (14). Wyniki tych badań pozwoliły na opracowanie w 2004 r. obszernego zbioru zasad działań prewencyjnych opartych o kategorie dowodów zalecanych przez

Inne choroby przewlekłe:

- układu sercowo-naczyniowego,
- przewlekłe zakażenia

Ciężka astma

- z utrwalonym upośledzeniem funkcji płuc (FEV1<70% normy) pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego

Leczenie z zastosowaniem b-blokerów

Brak świadomej zgody ze strony dziecka i jego rodziców

Brak akceptacji leczenia i stosowania się do zaleceń lekarskich, ciężkie zaburzenia psychiczne

WZGLĘDNE:

Ciężkie atopowe zapalenie skóry

Ciąża (?)

- możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego przy pełnej akceptacji pacjentki

Wiek poniżej 5 lat – pod warunkiem

- obecności specjalisty alergologa z doświadczeniem
- obecności przeszkolonego personelu medycznego

WHO (15). Jednakże liczne badania prospektywne opublikowane w latach późniejszych z użyciem interwencji środowiskowych jednokierunkowych oraz wielopłaszczyznowych (bardzo wczesna karencja alergenowa, eliminacje czynników środowiskowych-alergenów, eliminacje czynników nieswoistych, dieta eliminacyjna w ciąży i u matki karmiącej, dieta eliminacyjna u dziecka, różne suplementacje diety, stymulacje mikrobiologiczne w ciąży i u niemowląt) przyniosły rezultaty nie w pełni zadawalające lub wyniki badań pozostawały ze sobą sprzeczne (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Jedynie unikanie ekspozycji na dym tytoniowy zarówno w ciąży, jak i w pierwszych latach życia może zmniejszać ryzyko rozwoju chorób alergicznych i astmy u dzieci, na co wskazuje także najnowsze opracowanie z 2009 r. grupy ds. Prewencji Alergii przy Federalnym Ministrze Zdrowia i Opieki Społecznej w Niemczech (24). Także wyłączone karmienie piersią przez pierwsze 4 miesiące życia niemowlęcia jest zalecaną formą prewencji pierwotnej chorób alergicznych (24), chociaż pozostaje nadal problemem dyskusyjnym, zwłaszcza w zakresie wpływu na częstość rozwoju astmy przewlekłej (25, 26). U dzieci, u których karmienie piersią nie było możliwe, próbowano zastosować w celach profilaktycznych mieszanki mleko-zastępcze (hydrolizaty białkowe). Po 6 latach od zakończenia takiej interwencji dietetycznej okazało się, że postępowanie to może mieć korzystny wpływ w zakresie zapobiegania rozwojowi AZS u dzieci obciążonych alergią, ale nie miało znaczenia dla rozwoju innych chorób alergicznych, w tym astmy atopowej (27, 28).

Korzystne wyniki z punktu widzenia prewencji alergii i chorób alergicznych przyniosły badania, w których wykazano zmniejszone ryzyko wystąpienia alergii IgE-zależnej i chorób alergicznych u dzieci mieszkających na farmach rolniczych z antropozoficznym stylem życia (29, 30). Jednakże ta ostatnia strategia działań prewencyjnych może mieć jedynie bardzo ograniczony zakres.

Próby interwencji farmakologicznych, w ściśle określonych populacjach dzieci atopowych (ketotifen, cetyryzyna, lewocetyryzyna) lub w grupach dzieci ze świszczącym oddechem (glikokortykosteroidy wziewne) nie przyniosły jednoznacznych, powtarzalnych przez innych badaczy rezultatów (31, 32, 33). Stąd też pierwotna i wtórna prewencja farmakologiczna chorób alergicznych i astmy ma aktualnie małe znaczenie i ewentualnie może być zalecana w bardzo wyselekcjonowanych populacjach niemowląt i dzieci w wieku poniemowlęcym.

Podsumowując powyższe rozważania, wydaje się, że obecnie zalecane zasady prewencji pierwotnej i wtórnej (dietetycznej, środowiskowej i farmakologicznej) chorób alergicznych zarówno w grupach ryzyka, jak u pozostałych dzieci nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. Nie hamują lub/i nie zmieniają bowiem istotnie przebiegu marszu alergicznego u dzieci (16, 18, 34, 35). Poszukuje się zatem strategii alternatywnych, na przykład wzbudzających wczesną tolerancję na powszechnie alergeny pokarmowe w grupach wysokiego ryzyka oraz kładzie się nacisk na wczesną immunoterapię alergenową (IA) (36, 37).

Miejsce IA w leczeniu chorób alergicznych

IA jest jedną z klasycznych metod leczniczych, obok unikania i/lub eliminacji alergenu oraz farmakoterapii, stosowaną od wielu lat w terapii chorób alergicznych. Natomiast jest to jedyne dotychczas uznane postępowanie, które poprzez zmianę odpowiedzi immunologicznej i wzbudzenie tolerancji na uczulający alergen może zmienić naturalny przebieg niektórych chorób alergicznych IgE-zależnych oraz marszu alergicznego (38, 39). IA może być prowadzona u dzieci metodą podskórną (SCIT), podjęzykową (SLIT), doustną czy w niektórych krajach drogą donosową. Z punktu widzenia pediatri szczególnie atrakcyjna jest droga podjęzykowa lub doustna. Jej mechanizmy i zalety zostały szczegółowo opisane w polskiej literaturze przez Bartkowiak-Emeryk i wsp. (40, 41).

IA u dzieci jest aktualnie zalecana w celu złagodzenia przebiegu wybranych chorób alergicznych i indukcji tolerancji na powszechnie występujące alergeny wziewne (42).

Najlepsze rezultaty IA uzyskuje się u dzieci chorych na ANN, ANN i spojówek lub/i na astmę uczulonych głównie na pojedyncze grupy alergenów roślin wiatropylnych (trawy/zboża, drzewa, chwasty/krzewy) lub alergeny roztoczy (42, 43). Także IA jadami owadów błonkoskrzydłych przynosi dobre rezultaty, a schematy terapeutyczne u dzieci nie różnią się istotnie od stosowanych u dorosłych (44, 45). Szczegółowe wskazania i przeciwwskazania do IA u dzieci zebrano w tabeli I. IA należy rozważyć tylko w wybranych przypadkach ANN i/lub astmy oraz reakcji uczuleniowych na jad owadów błonkoskrzydłych, gdy współwystępują wszystkie poniższe wskazania, przy równoczesnym braku przeciwwskazań.

Są także czynione liczne, szczególnie w ostatnich 10 latach, próby doustnej immunoterapii alergenowej u dzieci uczulonych na mleko krowie, białko jajka kurzego czy też orzeszki ziemne, które próbuje się odczuwać wg różnych schematów terapeutycznych (49, 50, 51). Daleko jest jednak jeszcze od uznania tego typu postępowania za pewien standard terapeutyczny w AP i ingerencji w marsz alergiczny (52). Duże nadzieje wiąże się natomiast z indukcją tolerancji alergenowej poprzez wczesne wprowadzanie we właściwej ilości i formie odpowiednich pokarmów (najczęściej uczulających dzieci) w okresie tzw. „okienka tolerancji”, które wydaje się rozciągać między 3-4 a 6-7 miesiącem życia (36).

Kiedy rozpoczynać immunoterapię alergenową u dzieci?

Tabela 2 Skuteczność szczepionek

Rodzaj preparatu	Dorośli skuteczność krótkoterminowa	Dzieci skuteczność krótkoterminowa
SCIT - alergoidy	(2/3 oceny pozytywne)	0
SCIT - ekstrakty naturalnych alergenów	(5/7 ocen pozytywnych)	0
SLIT - ekstrakty naturalnych alergenów (krople)	(4/11 ocen pozytywnych)	(1/5 ocen pozytywnych)
SLIT – alergoidy (tabletki)	(1/1 ocen pozytywnych)	(0/1 ocen pozytywnych)
SLIT - ekstrakty naturalnych alergenów (tabletki)	(3/3 ocen pozytywnych)	(2/2 oceny pozytywne)

IA hamuje progresję zarówno objawów niektórych chorób alergicznych, jak i rozwój nowych uczuleń (38, 39). Najwięcej wiarygodnych danych na temat skuteczności IA u dzieci dotyczy chorych na ANN i spojówek wywołany przez alergeny pyłków traw/zbóż, drzew lub chwastów/krzewów i to zarówno odczulanych metodą SCIT, jak i SLIT (42, 53). W dalszej kolejności wskazuje się na dzieci z ANN i/lub astmą uczulone na alergeny roztoczy (głównie SLIT), następnie na jady owadów błonkoskrzydłych (39, 54, 55, 56, 57). Pojawiło się też dobrze udokumentowane doniesienie o możliwości zastosowania IA w IgE-zależnej postaci AZS u dzieci (58). W pracy Pajno i wsp. po 18 miesiącach terapii metodą SLIT uzyskano istotną redukcję wskaźnika SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) w grupie uczulonych na roztocze kurzu domowego vs. grupa placebo ($p < 0,03$), a najlepsze wyniki uzyskano w podgrupie chorych z łagodną/umiarkowaną postacią choroby ($p < 0,01$).

Właśnie możliwość wczesnej ingerencji w marsz alergiczny przy pomocy IA, na przykład u chorych tylko na AZS lub/i AP w pierwszych 2 latach życia byłaby najbardziej pożądana

z punktu widzenia pediatri. Mogłaby bowiem wyrzeć wczesny i prawdopodobnie długotrwały efekt prewencyjny, co u części chorych skutkowałoby zatrzymaniem marszu alergicznego (59). Jak dotychczas brak jest jednak doniesień na ten temat, pozostaje bowiem problem bariery wiekowej dla IA (brak wiarygodnych badań w grupie dzieci poniżej 3 r. ż.). W świetle aktualnych opracowań i konsensusów, także polskich, IA jest zlecana u dzieci powyżej 5 r. ż. (42, 60, 61). Jedyne dokument PRACTAAL z 2008 r. wskazuje na możliwość zastosowania IA w wybranych przypadkach dzieci w wieku 3-4 lat (62), a ostatnio potwierdzono bezpieczeństwo SLIT w tej grupie wiekowej (63).

Od kilku lat znane jest prewencyjne działanie IA u dzieci z ANN wywołanym przez pyłki niektórych roślin wiatropylnych (64). Najbardziej przekonujące dane wpłyną z badania PAT (Preventive Allergy Treatment). W tym badaniu odnotowano zmniejszone ryzyko rozwoju astmy u dzieci chorych na ANN wywołany przez alergeny pyłków drzew lub traw w grupie poddanej 3-letniej IA (SCIT) vs. dzieci otrzymujące placebo po 3 latach [OR = 2,5; 95% CI (1,1-5,9)] i po 7 latach od jej zakończenia [OR = 4,6; 95% CI (1,5-13,7)] (65, 66).

Także terapia przy pomocy SLIT w podobnej grupie dzieci wykazała zwiększone ryzyko rozwoju astmy po 3 latach terapii u nieodczulanych vs. dzieci odczulane [OR = 3,8; 95% CI (1,5-10,0)](64).

Analiza efektów IA u chorych z uczuleniem monowalentnym sugeruje także możliwość zapobiegania rozwojowi nowych uczuleń (67, 68). Podobne spostrzeżenia poczyniono w grupie dzieci z ANN lub/i astmą uczulonych na wiele alergenów, ale odczulanych preparatem zawierającym alergeny roztoczy lub pyłki traw (SCIT i SLIT)(69, 70). W jednym z badań wykazano, iż nawet w 12 lat po IA u dzieci odczulanych stwierdza się nadal istotnie mniej uczuleń, niż w grupie która otrzymała placebo (71).

W badaniach własnych stwierdzono zwiększenie liczby uczuleń jedynie o 26,8% w grupie dzieci chorych na ANN lub/i astmę po zakończeniu 3-letniej IA metodą SCIT lub SLIT vs. wzrost o 45,9% w grupie nie odczulanych ($p < 0,02$)(72 <http://bpp.umlub.pl/index.php?id=52974&config=praca>). W/w doniesienia sugerują jak najwcześniejsze stosowanie IA u dzieci (ale zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami), przede wszystkim na możliwy potrójny efekt prewencyjny:

- zahamowanie marszu alergicznego (fazy przejścia od ANN do astmy),
- zapobieganie nieodwracalnemu uszkodzeniu narządów dotkniętych alergicznym zapaleniem (zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli lub ograniczenie przebudowy dróg oddechowych w astmie),
- zapobieganie nowym uczuleniom u chorych uczulonych na jeden alergen, jak i na wiele alergenów.
- Wiarygodność badań nad różnymi metodami IA u dzieci

W IA można aktualnie zastosować u dzieci 5 rodzajów preparatów różniących składem i drogą podania: ekstrakty naturalnych alergenów - SCIT, alergoidy - SCIT, ekstrakty naturalnych alergenów w kroplach - SLIT, ekstrakty naturalnych alergenów w tabletkach - SLIT oraz alergoidy w tabletkach - SLIT. Każdy z tych preparatów ma różny stopień wiarygodności badań klinicznych, co najwyraźniej widać w ostatnio opublikowanej przez Calderon i wsp. analizie preparatów stosowanych w IA u chorych uczulonych na pyłki traw (73). Przeszukując bazy danych medycznych (MEDLINE, Embase, Cochrane Library do stycznia 2009 r. włącznie) autorzy cytowanej wyżej pracy zaleźli tylko 33 badania spełniające kryteria jakościowe w/g EBM (Evidence Base Medicine).

W tej grupie było jedynie 8 badań pediatrycznych, w tym żadnego z preparatami do SCIT (w przeciwieństwie do dorosłych) (Tabela II). Natomiast bardzo dobrze są udokumentowane badania z użyciem metody SLIT, a w przypadku tabletek wykazano znamienne efekt kliniczny w obu dotychczas opublikowanych badaniach. W ostatnio opublikowanym badaniu Wahna i wsp. zmniejszenie objawów klinicznych ANN i spojówek

w sezonie pylenia traw było średnio niższe o 28,0% vs. placebo ($p = 0,001$), podobnie kształtowało się zużycie leków ratunkowych - spadek o 24% vs. placebo ($p = 0,0064$)(74).

Podsumowanie

IA zmienia naturalny bieg chorób alergicznych IgE-zależnych (przebieg danej choroby i marszu alergicznego). Powinna być zastosowana jak najwcześniej (być może w ciąży) lub u dzieci rozpoczynających marsz alergiczny (być może przyszłości w alergii pokarmowej lub/i AZS).

Obecnie dostępne preparaty i metody IA wywierają wieloletnie efekty prewencyjne u chorych na ANN (zapobieganie astmie) oraz zmniejszają ryzyko nowych uczuleń u chorych na ANN lub astmę. Wykazują też wysokie bezpieczeństwo miejscowe i systemowe, umożliwiając realizowanie terapii wg prostych schematów terapeutycznych (najlepiej drogą podjęzykową lub doustną). Szczególnie SLIT wydaje się metodą immunoterapii adresowaną do dzieci, gdyż w przeciwieństwie do SCIT posiada dokumentację skuteczności zgodną z wymaganiami EBM, cechuje ją także wysoki stopień bezpieczeństwa, łatwość podania i wysoka akceptacja przez dzieci (73, 75). □

Piśmiennictwo

1. Wahn U. What driver the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-599.
2. Hahn EL, Bachrier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 231-246.
3. Wickman M. When allergies complicate allergies. *Allergy* 2005; 60 suppl. 79, 14-18.
4. Van den Oord R, Sheikh A. Flaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2009; 339: b2433. doi:10.1136/bmj.b2433.
5. Bisgaard H, Halkjaer LB, Hinge R i wsp. Risk analysis of early childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1355-1358.
6. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E i wsp. Meta-analysis of flaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1355-1358.
7. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis-a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240-245.
8. Scadding GK. Further marches: allergic and non-allergic. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 485-487.
9. Barberio G, Pajno GB, Vita D i wsp. Does a 'reverse' atopic march exist? *Allergy* 2008; 63: 1630-1632.
10. Ker J, Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 282-289.
11. Duczmal E. Ocena przebiegu marszu alergicznego w okresie dzieciństwa. Rozprawa doktorska. UM Poznań, 2009.
12. Tse K, Horner AA. Allergen tolerance versus the allergic march: the hygiene hypothesis revisited. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 475-483.
13. Lopes Dos Santos JM. How to stop the allergy march. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18(4 Suppl): 39-40.
14. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-1260.
15. Johansson SGO, Haathela T. Prevention of allergy and allergic asthma. World Allergy Organization Project Reports and Guidelines. *Chemical Immunology and Allergy* 2004; Karger AG, Basel, 1-211.
16. Brand PL, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE. Dietary prevention of allergic disease in children: Are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 475-479.
17. Peat JK, Mirshahi S, Kemp A i wsp. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 807-813.
18. Host A, Halken S, Muraro A i wsp. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Amendment to the previous published articles in *Pediatric Allergy and Immunology* 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 1-4.
19. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T i wsp. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-1021.
20. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD 006475.
21. Schonberger HJAM, Dompeling E, Knottnerus JA i wsp. The PREVAC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 660-670.
22. Klinnert MD, Liu AH, Pearson MR i wsp. Outcome of randomized multifaceted intervention with low-income families of wheezing infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 783-788.
23. Corver K, Kerkhof M, Brusse JE i wsp. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: Follow up of the PIAMA - study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 329-336.
24. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I i wsp. Allergy Prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 625-631.
25. Giwercman C, Halkjaer LB, Jensen SM i wsp. Increased risk of eczema but reduced risk of early wheezy disorder from exclusive breast-feeding in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Mar 15- in press.
26. Grimshaw KE, Allen K, Edwards CA i wsp. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy* 2009; 64: 1407-1416.
27. Von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B i wsp. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: Three-year results of the German Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 718-725.
28. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U i wsp. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442-1447.
29. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B i wsp. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophical lifestyle-the PARSIFAL study. *Allergy* 2006; 61: 414-421.
30. Flöistrup H, Swartz J, Bergström A i wsp. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 59-66.
31. Scordamaglia F, Compalati E, Baiardini I i wsp. Levocetirizine in the treatment of allergic diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10: 2367-2377.
32. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123: e519-e525.
33. Kurzawa R, Alkiewicz J, Bręborowicz A i wsp. Leki przeciwhistaminowe w chorobach alergicznych u dzieci W: Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej. Wyd. 2. Red. Górski P i wsp. Białystok 2005, Wydaw. SERIA, 195-206.
34. Wahn HU. Strategies for atopy prevention. *J Nutr* 2008; 138: 1770S-1772S.
35. Simpson A, Custovic A. Prevention of allergic sensitization by environmental control. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 363-369.
36. Prescott SL, Smith P, Tang M i wsp. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 375-380.
37. Holt PG. Primary prevention by early intervention with specific immunotherapy. *Drugs Today (Barc)*. 2008; 44 Suppl B: 75-77.
38. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J. WHO Position Paper Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (Suppl.): 1-42.
39. Malling HJ, Bousquet J. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and prevention of allergic diseases. *Clin Allergy Immunol* 2008; 21: 343-358.
40. Bartkowiak-Emeryk M, Tuszkiewicz-Misztal E, Emeryk A i wsp. Immunoterapia podjęzykowa: nowinka terapeutyczna czy metoda realnie alternatywna do iniekcyjnej immunoterapii alergicznej w leczeniu chorób alergicznych. *Alergia* 2004; 4: 17-21.
41. Bartkowiak-Emeryk M, Emeryk A. Immunoterapia podjęzykowa: wysokie dawki - wysokie bezpieczeństwo? *Alergia* 2008; 1: 7-9.
42. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: suppl. 86, 8-160.
43. Larenas-Linnemann D. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in children: complete update on controversies, dosing, and efficacy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 465-474.
44. González FJ, Almirall MC, Herrero AM i wsp. Hymenoptera venom allergy: characteristics, tolerance and efficacy of immunotherapy in the paediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37: 111-115.
45. Steiss JO, Jödicke B, Lindemann H. A modified ultrashort insect venom immunotherapy protocol for children. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 148-150.
46. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW i wsp. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 82): 1:20.
47. Cantani A. Specific immunotherapy. W: *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. Cantani A. (red.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008: 911-959.
48. Passalacqua G, Durham SR; Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881-891.
49. Skripak JM, Nash SD, Rowley H. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1154-1160.
50. Narisety SA, Skripak JM, Steel P i wsp. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. Letters to the editors. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 610-611.
51. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age

children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int* 2010; 59: 43-51. 52. Kurihara K. Immunotherapy for food allergy. *Allergol Int* 2010; 59: 9-14. 53. Canonica GW, Bousquet J, Casale T i wsp. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 Suppl 91: 1-59. 54. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D i wsp. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-331. 55. Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:168-176. 56. Penagos M, Compalati E, Tarantini F i wsp. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141-148. 57. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB i wsp. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-1172. 58. Pajno GB, Caminiti L, Vita D i wsp. Sublingual immunotherapy in mite sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 164-170. 59. Pajno GB. Allergen immunotherapy in early childhood: between Scylla and Charybdis! *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 551-553. 60. Terracciano L, Calcinai E, Avitabile S i wsp. Age and indications to SLIT. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22(4 Suppl): 5-8. 61. Rogala B, Jutel M, Grupa Zainteresowań Immunoterapia Alergenowa PTA. Stanowisko ekspertów PTA nt. immunoterapii podjęzykowej. *Alergia Astma Immunologia Kliniczna* 2007; 12: 181-183. 62. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H i wsp. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACtALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34. 63. Agostinis F, Foglia C, Landi M i wsp. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy* 2008; 63: 1637-1639. 64. Novembre E, Galli E, Landi F i wsp. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-857. 65. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S i wsp. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855-859. 66. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S i wsp. 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. 67. Pajno GB, Barberio G, De Luca Fr i wsp. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-1397. 68. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M i wsp. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 85-91. 69. Acquistapace F, Agostinis F, Castella V i wsp. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. The EFESO-children multicenter trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 660-664. 70. Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007; 35: 44-51. 71. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA i wsp. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198-201. 72. Markut-Miotła E, Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M i wsp. Immunoterapia alergenowa a reaktywność skóry na alergen w dzieci chorych na ANN lub/i astmę. *Alergia* 2008; 4: 15-17. 73. Calderon M, Moesges R, Hellmich M i wsp. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2009; DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02292.x 74. Wahn U, Tabar A, Kuna P i wsp. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 160-166. 75. Van Wijk RG. When to initiate immunotherapy in children with allergic disease? Lessons from the paediatric studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 565-570.

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