

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) - skuteczność w świetle badań z ostatnich lat

Dr hab. n. med.
**Marita Nittner-
Marszalska**

Klinika Chorób Wewnętrznych,
Geriatry i Alergologii
AM Wrocław

Kierownik kliniki:
prof. dr hab. n. med. Bernard
Panaszek

T E R A P I A

The Effectiveness of SLIT - the Latest Reports

S U M M A R Y

There is ever more evidence in support of the effectiveness of sublingual immunotherapy based on methodologically trustworthy, multi-centre clinical research. The effectiveness of SLIT, provided high quality allergen vaccines and well dosed standardized allergen extracts are used, has been confirmed in adults with allergic rhinitis sensitive to grass pollens. During the last two years well documented studies have appeared testifying to the effectiveness of SLIT in children suffering from allergic rhinitis sensitive to grass pollens. There are also more and more reliable reports suggesting the effectiveness of SLIT in the treatment of asthma caused by grass pollens sensitivity. Documentation of the effectiveness of SLIT in other inhalant allergies, both in children and in adults, accumulates steadily. Considering a large number of studies investigating the effectiveness of SLIT in patients sensitive to home dust mites, the degree of the effectiveness of the therapy in this type of allergy may be determined soon.

Jest coraz więcej danych potwierdzających skuteczność immunoterapii podjęzykowej, których źródłem są wartościowe metodologicznie, wielośrodkowe badania kliniczne oraz metaanalizy. Skuteczność SLIT przy użyciu wysokiej jakości szczepionek alergenowych i standaryzowanych wyciągów alergenowych podawanych w odpowiednich dawkach jest dostatecznie udokumentowana u dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa uczulonych na pyłki traw. Ostatnie dwa lata przyniosły nowe, rzetelne dowody na skuteczność SLIT również u dzieci z alergicznym nieżytem nosa i uczuleniem na pyłki traw. Zwiększa się waga danych sugerujących skuteczność SLIT w astmie wywołanej uczuleniem na pyłki traw. Dokumentacja skuteczności SLIT w innych alergiach wziewnych zarówno u dzieci jak dorosłych jest stale uzupełniana. Wobec dużej liczby badań prowadzonych obecnie nad skutecznością SLIT u pacjentów uczulonych na roztozca można oczekiwać w niedługim czasie rozstrzygnięć jak skuteczna jest SLIT w tym typie uczulenia.

Nittner-Marszalska M.: Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) - skuteczność w świetle badań z ostatnich lat. *Alergia*, 2009, 4: 34-38

Obok immunoterapii podskórnej (SCIT- subcutaneous immunotherapy), klasycznej, która jest obecnie uznaną metodą leczenia kataru alergicznego, astmy i alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, szeroką akceptację w leczeniu alergii inhalacyjnych zyskuje immunoterapia podjęzykowa (SLIT). Synonimicznie SLIT bywa nazywana immunoterapią „miejscową” lub immunoterapią „alternatywną”. To pierwsze określenie nie wydaje się właściwe wobec wywierania przez SLIT efektów systemowych, zarówno immunologicznych jak klinicznych. Łatwiej jest zrozumieć tytułowanie SLIT immunoterapią „alternatywną” wobec faktu, iż SLIT może stanowić alternatywę dla SCIT. I to określenie, „alternatywna”, może jednak budzić zastrzeżenia wobec skojarzenia z medycyną niekonwencjonalną, która w przeciwieństwie do SLIT nie ma oparcia w badaniach naukowych.

Dynamiczny rozwój badań nad SLIT został zainicjowany w drugiej połowie lat 80-tych, kiedy Brytyjski Komitet Badań nad Bezpieczeństwem Leków zalecił wprowadzenie restrykcji w stosowaniu immunoterapii podskórnej. Stało się tak po publikacji raportu o 26 zgonach w przebiegu SCIT, które miały miejsce w Anglii w okresie od 1957 do 1986 roku. Pomimo, że dokładna analiza ujawniła, że przyczyną tych zdarzeń w dużej mierze były poważne błędy popełniane przez personel medyczny, jak i brak respektowania zaleceń lekarskich przez samych pacjentów, to na Wyspach Brytyjskich na długi czas zaprzestano stosowania immunoterapii. Zaistniała sytuacja służyła wypromowaniu nowej, z założenia bezpieczniejszej metody wytwarzania tolerancji na alergen co zintensyfikowało badania nad SLIT. Historia badań nad SLIT jest zatem stosunkowo krótka, a punktami zwrotnymi w akceptacji tej metody było: opublikowanie przez Scaddinga i wsp. w 1986 roku wyników pierwszego randomizowanego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (DBPC) [1], wymienienie SLIT w 1993 roku w raporcie EAACI i dokumencie ARIA (2001r.) [2] oraz opublikowanie wyników pierwszej metaanalizy na temat skuteczności SLIT (2004 r.) [3]. Aktualnie dysponujemy wynikami kilku nowych, szerokokrojonych, międzynarodowych badań typu DBPC, które zrealizowano w latach 2005-2009, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SLIT. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wniosków płynących z lektury tych doniesień ze szczególnym uwzględnieniem analizy badań opublikowanych w ostatnich dwóch latach.

Skuteczność immunoterapii podjęzykowej u dorosłych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z uczuleniem na pyłki traw

Metaanaliza Wilson i wsp.

Jednym z pierwszych opracowań o skuteczności SLIT była metaanaliza 22 badań przeprowadzonych do września 2002 w grupie 979 pacjentów, której autorami byli Wilson i wsp. [3]. Głównym problemem w interpretacji wyników metaanalizy Wilsona była wysoka heterogenność badań objętych oceną, które różniły się pomiędzy sobą znacznie zarówno metodologią, kryteriami kwalifikacji do SLIT (alergiczny nieżyt nosa i astma), rodzajami aplikowanego alergenu (drzewa, trawy, roztocza), dawkami głównego alergenu (od 25 – 300000 BU, 4500 – 104000 IR) jak i protokołami oraz okresem prowadzonego leczenia (od 4 do 24 m-cy). Ostateczny wynik pracy Wilsona i wsp. wskazywał, że pod wpływem SLIT dochodzi do zmniejszenia nasilenia objawów alergicznych wyłącznie w alergicznym nieżycie nosa u dorosłych. Brak efektów tego leczenia u dzieci wynikał zdaniem autorów z małą liczbą badań, małą populacją pacjentów objętych oceną i heterogennością badań pediatrycznych.

Metaanaliza Radiculovic i wsp.

Rosnące zainteresowanie SLIT zaowocowało kolejnymi programami badawczymi, których rezultaty podsumował w swojej metaanalizie Radiculovic i wsp. [4]. W tym opracowaniu

zweryfikowano wyniki 39 publikacji o SLIT opublikowanych do 2006 roku. Grupa przeanalizowanych pacjentów liczyła 2746 osób, zatem blisko trzykrotnie więcej niż grupa oceniana przez Wilsona i wsp. Wynik tej metaanalizy potwierdził skuteczność SLIT w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dorosłych, wykazując dodatkowo, że dla efektów leczenia korzystniejszy jest dłuższy (>12 m-cy) niż krótszy cykl leczenia.

Ostatno opublikowane badania związane ze skutecznością SLIT

W ostatnich 3 latach opublikowano 3 „wielkie” badania oceniające skuteczność SLIT w sezonowej alergii inhalacyjnej u osób dorosłych w wieku od 18 do 66 lat oraz poruszające aspekt wyboru optymalnej dawki alergenu. W pierwszym z nich, Durham i wsp. porównywali efekty leczenia przedsezonowego (rozpoczynanego 8 tygodni przed sezonem pylenia) trzema dawkami szczepionki Grazax (Alk-Abello) zawierającej alergen główny tymotki Phl p 5 (2500, 25000, 75000 SQ-T) [5]. Wykazano dwa ważne efekty tego leczenia: po pierwsze zależność skuteczności SLIT od dawki szczepionki, a po drugie skuteczność najwyższej dawki 75.000 SQ-T w redukcji ilości/dawek zażywanych leków (29%, $p=0.047$). Wpływ tego leczenia na zmniejszenie objawów był umiarkowany: 16% w porównaniu z placebo i nieistotny statystycznie ($p=0.07$). Z badania tego wypływał jeszcze jeden praktyczny wniosek: leczenie rozpoczynane ponad 8 tygodni przed sezonem i trwające przez 4 miesiące przynosiło lepsze efekty kliniczne niż leczenie trwające krócej. Doświadczenia Durhama i wsp. wzięli od uwagę autorzy kolejnego opracowania, którego protokół zakładał leczenie tą samą szczepionką (Grazax), w dawce 75000 SQ-T, która okazała się uprzednio optymalna. Szczepienia rozpoczynana 8 tygodni przed sezonem i kontynuowana podczas sezonu pylenia traw [6]. Do tego 2-letniego badania zakwalifikowano 634 dorosłych pacjentów z sezonowym nieżytem nosa i spojówek o umiarkowanie ciężkim i ciężkim przebiegu. Pierwszy rok leczenia ukończyło 546 chorych, a drugi rozpoczęło 324 i ukończyło 306 pacjentów. Wyniki zarówno pierwszego jak drugiego roku obserwacji dowodziły, że pod wpływem SLIT doszło do zredukowania objawów alergicznych o 30% ($p < 0.0001$) w pierwszym roku obserwacji i o 36% ($p < 0.00001$) w drugim sezonie leczenia oraz zmniejszenia zużycia leków interwencyjnych odpowiednio o 38% i 46%.

Ostatnie z badań „wielkiej trójki” opublikował w 2007 roku Didier i wsp., którzy w odróżnieniu od poprzedników stosowali szczepionkę, będącą mieszkanką równych ilości 5 gatunków traw (Stallergenes): kupkówki pospolitej, wiechlina łąkowej, życicy trwałej, tomki wonnej i tymotki łąkowej [7]. Podjęcie swoich badań autorzy poprzedzili oceną tolerancji wysokich, 300 IR i 500 IR, dawek tego standaryzowanego ekstraktu alergenowego, wykazując, że obie dawki są dobrze tolerowane, a ich działania uboczne ograniczały się najczęściej do reakcji miejscowych i ustępowały bez interwencji [8]. Zrandomizowano 628 dorosłych pacjentów w wieku od 18-45 lat, z alergią na pyłki traw i 4 miesiące przed sezonem przydzielono ich do jednej z grup badanych: 100 IR, 300 IR, 500 IR lub placebo. Leczenie kontynuowano w sezonie pylenia. Didier i wsp. wykazali, że w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, pacjenci otrzymujący dawki 300 IR i 500 IR ekstraktu pyłkowego wykazywali istotną poprawę we wszystkich testowanych punktach końcowych skuteczności leczenia, włączając w to m.in: kichanie, katar, świąd nosa, blokadę nosa i swędzenie oczu. Dawki 300 IR i 500 IR w porównaniu z placebo powodowały zmniejszenie objawów alergii (całkowite RTSS $p=0.0001$) oraz zmniejszenie zużycia leków doraźnych. Wobec zbliżonej skuteczności leczenia przy pomocy dawki 300 IR i 500 IR oraz większym odsetku działań niepożądanych wywieranych przez dawkę 500 IR, autorzy rekomendowali dawkę 300 IR jako optymalną dla leczenia tej grupy chorych. Lektura przedstawionych badań prowadzi do wniosku, że oba rodzaje szczepionek, stosowane w wyższych dawkach (75.000 SQ-T i 300 IR), podawane odpowiednio wcześniej przed sezonem pylenia (4 m-ce), są skuteczne w porównywalnym stopniu

w opanowywaniu objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek u dorosłych uczulonych na pyłki traw.

Skuteczność immunoterapii podjęzykowej u dzieci w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z uczuleniem na pyłki traw

Immunoterapia podjęzykowa jest wariantem immunoterapii budzącym szczególne zainteresowanie u pediatrów. Z wielu powodów SLIT wydaje się być optymalnym sposobem odczulania dzieci: metoda jest bezbolesna, oszczędza czas pacjenta i jego opiekunów, a ocena jej bezpieczeństwa jest bardzo wysoka i przewyższa bezpieczeństwo metody iniekcyjnej. Jedynym ograniczeniem w szerokiej akceptacji SLIT u dzieci była niedostateczna dotychczas dokumentacja jej skuteczności w grupie pacjentów poniżej 18 roku życia, co komentowali m.in. autorzy metaanaliz. Trudno jest rzeczywiście, znaleźć inne teoretyczne przyczyny, z powodu których SLIT miałyby działać słabiej w młodszej grupie wiekowej.

Dotychczas opublikowane badania dotyczące skuteczności SLIT u dzieci były wysoce zróżnicowane zarówno pod względem metodologii jak ilości pacjentów, protokołów badawczych, rodzajów i dawek szczepionki czasu trwania leczenia. Jak podkreślali autorzy dwóch poprzednio cytowanych metaanaliz, Wilson i Radiculovic, którzy oceniali skuteczności SLIT zarówno u dzieci jak dorosłych, dla dokumentacji skuteczności SLIT u dzieci niezbędne miały być dalsze, szeroko zakrojone, rygorystyczne metodologicznie, badania. Pomimo, że w ciągu kolejnych lat liczba publikacji na temat SLIT u dzieci znacznie wzrosła, ich zestawienie w metaanalizie Penagosa i wsp. oceniającej efekty SLIT u dzieci leczonych z powodu alergicznego nieżytu nosa oraz Calamity i wsp. badającej skuteczność SLIT w astmie dziecięcej, dowodziło, że problem różnorodności ocen, protokołów i dawek szczepionki, nadal był aktualny i utrudniał rzetelne oszacowanie efektów SLIT [9,10,11]. Jeśli przyjąć za Higginsem i wsp., że współczynnik I 2, wynoszący odpowiednio 25, 50 i 75%, ilustruje odpowiednio: małą, średnią lub wysoką heterogenność wyników badania to w metaanalizach badających efekty SLIT u dzieci, I 2 wynoszący 81% dla oceny redukcji objawów alergicznego nieżytu nosa i 85.5% dla oceny zużycia leków, a w astmie wynoszący odpowiednio 94.4 i 95.4%, zmniejszał istotnie moc wniosków płynących z zestawienia. Dlatego pozytywny wynik tych metaanaliz, które dowodziły, że pod wpływem SLIT dochodziło u dzieci do zmniejszenia objawów alergicznych (SMD pomiędzy - 0.42, a -1.14) oraz zmniejszenia zużycia leków (SMD pomiędzy -0.41 do -1.63) mógł być przyjmowany z pewnym krytycyzmem.

W kontekście poprzednich zarzutów bardzo interesujące są wyniki badań opublikowanych w latach 2007-2009, których wyniki nie zostały jeszcze uwzględnione w cytowanych powyżej zestawieniach. Na szczególną uwagę zasługują dwa badania DBPC, w których dzieci z alergią na pyłki traw otrzymywały szczepionkę alergenową drogą podjęzykową. Jednym z nich było międzynarodowe badanie Wahna i wsp., w którym uczestniczyło także kilka ośrodków polskich. W tym badaniu zrandomizowano 278 dzieci z alergicznym nieżytem nosa i spojówek, w wieku od 5-17 roku życia (średni wiek badanej grupy: 10,9+/- 3,22), które 4 miesiące przed sezonem pylenia otrzymywały ekstrakt alergenów 5 traw w dawce 300 IR (szczepionka firmy Stalallergenes) [12].

Głównym punktem końcowym badania była ocena skuteczności tego leczenia szacowana na podstawie zsumowanego wskaźnika objawów (RTSS) będącego sumą score 6 objawów: kichania, kataru, świądu i drożności nosa, łzawienia i świądu oczu.

Wykazano, że leczenie było skuteczniejsze w grupie dzieci otrzymujących aktywny preparat w stosunku do dzieci otrzymujących placebo (RTSS $p=0.001$), ponadto zużycie leków w sezonie pylenia było znacznie mniejsze w grupie SLIT ($p=0.0064$). Godne podkreślenia jest podobieństwo efektów tego leczenia do skuteczności tej samej szczepionki w dawce 300 IR aplikowanej w schemacie leczenia przed- i sezonowego u dorosłych. Drugi istotny fakt podkreślany przez autorów, to porównywalna skuteczność

SLIT w grupie dzieci z uczulonych tylko na pyłki traw (alergia monowalentna) jak i uczulonych na pyłki traw i inne alergeny (alergia poliwalentna).

Analogiczny efekt przyniosło badanie Buffe i wsp., które wykazało nie tylko skuteczność SLIT u dzieci z alergicznym nieżytem nosa i uczuleniem na pyłki traw, ale również, zupełnie nieoczekiwanie redukcję objawów astmy sezonowej w grupie dzieci z astmą sezonową towarzyszącą objawom nieżytu nosa (mediana 64%) [13].

W zestawieniu badań dokumentujących skuteczność SLIT u dzieci na dużą uwagę zasługuje badanie polskich autorów, Stelmach i wsp., do którego zakwalifikowano 50 dzieci w wieku od 6-17 lat chorujących na astmę sezonową i uczulonych na pyłki traw [14]. Dzieci otrzymujące aktywny preparat wykazywały zmniejszenie objawów astmy (41% versus placebo), objawów alergicznego nieżytu nosa (25% versus placebo), zmniejszenie zużycia leków interwencyjnych (10% versus placebo) oraz poprawę niektórych wskaźników spirometrycznych.

Badanie to wyróżnia się spośród pozostałych protokołem leczenia, ponieważ w fazie indukcji szczepień preparatem Staloral 300 (Stallergenes) zastosowano protokół „ultarrush”, a podczas 2-letniej fazy podtrzymującej stosowano również wysoką dawkę szczepionki jak w badaniu Wahna i wsp. Jest to również jedno z nielicznych badań analizujących efekty SLIT w astmie.

W ocenie efektów SLIT u dzieci nie można również pominąć badań „negatywnych”. Jednym z nich jest badanie Rodera i wsp., w którym nie wykazano skuteczności SLIT u dzieci od 6-17 roku życia z objawami alergicznego sezonowego nieżytu nosa [15]. Ważne dla interpretacji wyników tego badania jest fakt, że pacjenci kwalifikowani byli do SLIT nie przez alergologów, ale przez lekarzy pierwszego kontaktu na podstawie wywiadu i oceny sIgE w surowicy. Ponadto u pacjentów stosowano relatywnie niskie dawki szczepionki (dawka podawana w ciągu miesiąca była ponad 3 krotnie mniejsza niż w badaniu Wahna i wsp. oraz Stelmach i wsp). Duży procent pacjentów nie ukończył badania (44%), co jest jego poważną wadą, mogącą wpływać na ostateczne rezultaty i wnioski wynikające z badania.

Skuteczność SLIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z uczuleniem na roztocza kurzu domowego u dzieci i dorosłych.

Pomimo, że wiele publikacji z ostatnich lat oceniało i dowiodło skuteczności SLIT u dzieci w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa, w ciągu ostatnich 10 lat nie analizowano szczegółowo efektów tego leczenia w całorocznym alergicznym nieżycie nosa z uczuleniem na roztocza kurzu domowego. Zarówno częstość tego schorzenia u dzieci jak i wysoki procent występowania w przyszłości astmy w grupie dzieci z alergicznym nieżytem nosa, szczególnie uczulonych na roztocze, wydawałby się wystarczającym powodem dla podjęcia takiego oszacowania. Jedynym dotychczas szeroko zakrojonym badaniem tego typu jest według mojej wiedzy praca Tahamitera i wsp. nad skutecznością bieżącą i długoterminową leczenia ekstraktem roztoczy kurzu domowego podawanego 193 pacjentom (grupa pacjentów w wieku od 12-51 roku życia), części z nich podskórną (N=96) i części podjęzykowo (N=97). SLIT prowadzono niskimi dawkami szczepionki podawanej 3 razy w tygodniu.

Skuteczność obu sposobów terapii oceniano („score” objawów nosowych i prick test) wykazując zmniejszenie objawów alergicznych w końcu okresu leczenia zarówno metodą iniekcyjną jak podjęzykową [17]. W tym badaniu podjęto również próbę oszacowania długoterminowej skuteczności SLIT oceniając efekty SCIT i SLIT powtórnie po 3 latach od momentu zakończenia leczenia. SLIT ustępowała znacznie SCIT w tym porównaniu. W

2010 roku planowane jest zakończenie i publikacja wyników, badania nad skutecznością SLIT roztoczą kurzu domowego w grupie 251 dzieci poniżej 12 roku życia, z alergicznym całorocznym nieżytem nosa [18]. W tym programie, podobnie jak w omawianym poprzednio badaniu Roderer i wsp., leczenie jest prowadzone przez lekarzy rodzinnych. Być może wynik tej i kolejnych publikacji pozwolą na jednoznaczną ocenę skuteczności SLIT w nieżycie nosa z uczuleniem na roztocza.

Skuteczność SLIT w leczeniu astmy z uczuleniem na roztocza kurzu domowego u dzieci i dorosłych.

Niewiele dotychczas przeprowadzono badań metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (DBPC), oceniających skuteczność SLIT w astmie z uczuleniem na roztocza. Wśród tej kategorii badań u dzieci korzystny wpływ SLIT na stan astmy wykazali: Pajno i wsp., Ippoliti i wsp., Tari i wsp. oraz Niu i wsp. [19,20,21,22]. Wymienione badania są trzonem metaanalizy Penagosa opublikowanej w 2007 roku w Chest do której zakwalifikowano 9 badań DBPC oceniających rezultaty SLIT w astmie u dzieci uczulonych na roztocze (6 badań) i pyłki roślin (3 badania) [11]. Wyniki metaanalizy Penagosa dowodzą skuteczności SLIT w astmie u dzieci pomiędzy 3-18 rokiem życia. Podobnie jak w wypadku poprzednio cytowanych metaanaliz, grupa analizowanych badań było wysoce niejednorodna, co istotnie zmniejsza rangę wyniku tego zestawienia.

Negatywny jest wynik badania Phan-Thi i wsp. którzy stosowali SLIT przez 18 miesięcy u 111 dzieci z astmą i uczuleniem na roztocze kurzu domowego [16]. Leczenie to pozostawało bez wpływu na objawy choroby i indeks używanych leków. Komentując swoje wyniki, autorzy sugerowali, że przyczyną braku dowodów na skuteczność terapii mogła być mała aktywność procesu chorobowego w okresie kwalifikacji do SLIT, lub udział innego niż roztocze czynnika wpływającego na objawy astmy.

W grupie badań nad rezultatami SLIT w astmie roztoczowej szczególnie interesujące wydają się te programy badawcze, które oceniają, czy pod wpływem SLIT dochodzi do poprawy kontroli astmy w stopniu umożliwiającym redukcję dotychczas koniecznych dawek glikokortykosteroidów wziewnych. Co najmniej dwa badania dotychczas wskazują, że jest to możliwe. Ozdemir i wsp. wykazali istotne zmniejszenie dawek GKS-IH u dzieci leczonych wysokimi dawkami szczepionki podawanymi przez 3 lata [23]. Bardzo optymistyczne wnioski płyną z opublikowanych przez Mosbecha i wsp., wyników badań nad skutecznością tabletek podjęzykowych zawierających alergeny roztoczy kurzu domowego (Alk- Abello) w astmie z uczuleniem na roztocza (dotychczas wyniki te ukazały się tylko w formie abstraktów). Pierwsze rezultaty tych badań, przeprowadzonych u 604 pacjentów powyżej 14 roku życia, wskazują na skuteczność leczenia i zmniejszenie zużycia przez nich glikokortykosteroidów wziewnych [24].

Ocena wartości SLIT przeprowadzona w oparciu o wyniki coraz liczniejszych i wartościowych metodologicznie badań jest wysoka. Niekwestionowana jest skuteczność tej metody w leczeniu alergii sezonowych zarówno u dzieci jak dorosłych, podczas gdy rezultaty SLIT w alergiach całorocznych, a szczególnie w astmie z uczuleniem na roztocza wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach. Obiecującym obszarem dla zastosowania SLIT, dotychczas jednak mało zbadanym, są alergie pokarmowe, w których z uwagi na wyższe bezpieczeństwo SLIT niż SCIT, metoda ta byłaby leczeniem z wyboru.

□

Piśmiennictwo 1. Scadding K, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. Clin Allergy 1986;16:483-91. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108 (suppl 5),S147-S334. 3. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy 2005;60;4-12 4. Radiculovic S, Calderon M, Wilson S, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review and metaanalysis (abstract). Allergy

2007;62;167-551. 5. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR i wsp. Sublingual immunotherapy with once-daily grass tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117;802-809. 6. Dahl R, Kapp A, Colombo G. i wsp. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118; 434-40. 7. Larsen T, Poulsen L, Melac M. Safety and tolerability of grass tablets in sublingual immunotherapy (SLIT): a phase I study. *Allergy* 2006;61;1173-1176. 8. Didier A, Malling HJ, Worm M. i wsp. Optimal dose efficacy and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5 grass pollen tablet for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120;1338-45. 9. 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. 10. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E. i wsp. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133;599-609. 11. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61;1162-1172. 12. Wahn U, Tabar A, Kuna P. i wsp. Efficacy and safety of 5 grass-pollen of sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;21;471-473. 13. Buffe A, Berle P, Franke-Beckmann E i wsp. Safety and clonical efficacy in children of a SQ-standardized Grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunology* 2009;123;167-173. 14. Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P i wsp. Efficacy and safety of high-doses of sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 2008; 15. Röder E, Berger MY, Hop WC. i wsp. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119;892-898. 16. Pham-Thi N, Scheinmann P, fadel R i wsp. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacological treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;119;892-898. 17. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S, Ozcora E, Dirican A. Comparison of the long-term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70(3):144-50. 18. de Bot CM, Moed H, Berger MY, Röder E i wsp. Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: study design and recruitment. *BMC Fam Pract.* 2008 Oct 20;9:59. 19. Pajno GB, Morabito L, Barberio G. i wsp. Clinical and immunological effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo controlled study. *Allergy* 2000;55:842-849. 20. Ipoliti F, De Sanctis W, Volterrani A. I wsp. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:216-221. 21. Tari MG, Mancino M, Monti G. I wsp. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite: a double-blind study. *Allergol Immunopathol* 1990;18:277-284. 22. Niu CK, Chen WY, Huang JL. I wsp. Efficacy of sublingual immunotherapy with high dose mite extracts in asthma: a multicenter, double-blind, randomized and placebo controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006;100:1374-1383. 23. Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, Yesil O, Aydoğan M, Semic-Jusufagic A, Bahceciler NN, Barlan IB. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):508-15. 24. Mosbech H, de Blay F, Deckelmann R. i wsp. Efficacy on asthma demonstrated for the ALK house dust mite allergen immunotherapy tablet. EAACI Warszawa 2009.

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