

Immunoterapia podjęzykowa wysokie dawki – wysokie bezpieczeństwo?

Dr n. med.
Małgorzata Bartkowiak-Emeryk¹

Prof. nadzw. AM dr hab.
n. med.

Andrzej Emeryk²

¹Zakład Immunologii Klinicznej,
AM w Lublinie

Kierownik Zakładu:
prof. dr hab. n.med.
Jacek Roliński

²Klinika Chorób Płuc
i Reumatologii,
AM w Lublinie

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab.n. med.
Ewa Tuskiewicz-Misztal

V I I O G Ó L N O P O L S K I E S Y M P O Z J U M „ I M M U N O T E R A P I A
A L E R G E N O W A ”

Sublingual immunotherapy: high doses - high safety?

S U M M A R Y

There has been suggested that mechanism underlying the induction of natural tolerance at oral mucosal surfaces by sublingual administration of allergen (SLIT-sublingual immunotherapy) may be an effective strategy for suppression of ongoing allergic response. However, the precise mechanism by which the local and systemic immunological tolerance is induced are still unclear, it seems very likely that the route of allergen processing by dendritic cells (DCs) of oral mucosa and further presentation by DCc in regional lymph nodes, is critical for subsequent suppressory or regulatory T cell response.

Pharmacokinetics and absorption data on SLIT support the notion that that is not rapid absorption of allergen from the sublingual space - most of given allergen dose is degraded during transit in the gastrointestinal tract and only 2% is retained in the mucosa for up to 40 hours after exposure. These data explain the need of use of high doses of allergen extracts during SLIT.

Administration of allergen-specific immunotherapy by sublingual route has been accepted in many European countries as effective treatment of IgE-mediated allergic diseases with an improved safety profile compared with subcutaneous immunotherapy. However, there have been recently published several case-reports concerning anaphylactic shock in patients being on a course on SLIT. This paper reviews data from the literature concerning SLIT mechanisms and discusses the reasons of the incidence of observed life-threatening symptoms.

Wiele danych wskazuje, że indukcja naturalnej tolerancji błon śluzowych jamy ustnej poprzez podjęzykowe podanie alergenu (SLIT-immunoterapia podjęzykowa) może być efektywną strategią

zahamowania odpowiedzi alergicznej. Wprawdzie dokładne mechanizmy prowadzące do indukcji zarówno lokalnej jak i systemowej tolerancji immunologicznej nie są dokładnie poznane, to jednak wydaje się wysoce prawdopodobne, że niezwykle istotne dla wzbudzenia supresorowej lub regulatorowej odpowiedzi limfocytów T jest przetworzenie alergenu przez komórki dendrytyczne (DCs) błony śluzowej jamy ustnej oraz prezentacja alergenu przez DCs w okolicznych węzłach chłonnych. Dane odnośnie farmakokinetyki i absorpcji alergenu podawanego w trakcie SLIT wskazują na brak gwałtownego wchłaniania alergenu z okolicy podjęzykowej jamy ustnej – większość podanej dawki zostaje zdegradowana w przewodzie pokarmowym i tylko około 2% pozostaje w obrębie błony śluzowej nawet do 40 godzin. Przedstawione wyniki badań doświadczalnych tłumaczą potrzebę stosowania wysokich dawek alergenu podczas SLIT. Alergenowo-swoista immunoterapia prowadzona metodą podjęzykową została powszechnie zaakceptowana w wielu krajach Europy jako metoda efektywnego leczenia IgE-zależnych chorób alergicznych, przy wysokim profilu bezpieczeństwa w porównaniu z metodą podskórną. W ostatnich latach jednakże opisano kilka przypadków wstrząsu anafilaktycznego u pacjentów w trakcie SLIT. Artykuł jest przeglądem danych z piśmiennictwa odnośnie mechanizmów SLIT, a także autorzy podjęli próbę wytłumaczenia przyczyn zaistniałych przypadków zagrażających życiu.

Bartkowiak-Emeryk M.: Immunoterapia podjęzykowa wysokie dawki – wysokie bezpieczeństwo?. *Alergia*, 2008, 1: 7-9

Wstęp

Swoista immunoterapia alergenowa (SIT) jest przedmiotem powszechnej dyskusji wśród alergologów, przy czym obecnie debaty za i przeciw odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą głównie alternatywnych tzn. nie-iniekcyjnych form immunoterapii, a zwłaszcza drogi podjęzykowej (SLIT - Sublingual immunotherapy). Immunoterapia alergenowa jest metodą terapeutyczną stosowaną w chorobach alergicznych i polegająca na podawaniu choremu wzrastających dawek produktu alergenowego celem zmniejszenia (ograniczenia) objawów klinicznych związanych z ekspozycją na uczulający alergen. SIT indukuje kliniczną i immunologiczną tolerancję, długoterminową skuteczność kliniczną oraz może wywoływać efekt prewencyjny progresji choroby alergicznej. Poprawia także jakość życia leczonych chorych (1). Począwszy od początku XX wieku i najwcześniejszych doświadczeń w leczeniu alergii wziewnych, powszechnie stosowana była immunoterapia podskórna (ang. subcutaneous immunotherapy – SCIT). Jednakże w 1986 roku Brytyjski Komitet Bezpieczeństwa Leków przedstawił raport 26 zgonów w trakcie stosowania SCIT (Commetee), kwestionując tym samym stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu tej metody (2). Wprawdzie stwierdzono (3, 4), że zdarzenia zagrażające życiu spowodowane były głównie technicznymi błędami ludzkimi, możliwymi do wyeliminowania (tj. niewłaściwa kwalifikacja chorych, podanie niewłaściwej dawki), a następane badania wykazały bezpieczeństwo SCIT (3, 4), to jednak możliwość wystąpienia poważnych, systemowych objawów ubocznych w przebiegu immunoterapii podskórnej spowodowała wzrost zainteresowania metodami nieiniekcyjnymi. Poprawa bezpieczeństwa, łatwość stosowania i potencjalne obniżenie kosztów to główne przesłanki kontynuowania badań doświadczalnych. Pierwsze dane płynące z kontrolowanego badania klinicznego pochodzą już z 1986 roku (5), a ostatnie lata przyniosły dalsze dobrze udokumentowane dowody, wynikające

z badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, na skuteczność kliniczną SLIT u dorosłych i dzieci (6-14).

SLIT - uwagi ogólne

Wielu autorów przedstawia immunoterapię podjęzykową jako obiecującą metodę i w pewnych przypadkach alternatywną do tradycyjnej immunoterapii podskórnej (15, 16), co potwierdzają oficjalne raporty Światowej Organizacji Zdrowia (17) oraz Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) z 1998 (18) i 2006 roku (1) oraz raporty ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 19, 20). Obecnie SLIT stosowana jest z powodzeniem w wieku krajach Europy: głównie we Włoszech, Francji, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. W Polsce (21), podobnie jak w Niemczech (22, 23), oficjalne stanowiska Grupy Ekspertów Sekcji Immunoterapii Towarzystw Alergologicznych są jednak bardzo ostrożne i podkreślają brak równoważności w stosunku do immunoterapii iniekcyjnej ze względu na niezadawalającą skuteczność kliniczną, zwłaszcza w odniesieniu do alergenów całorocznych, dzieci i chorych na astmę. Zaznaczają brak jednoznacznych dowodów na działanie prewencyjne i immunomodulujące, potencjalną możliwość wywołania reakcji ogólnoustrojowych przy indywidualnym stosowaniu i braku bezpośredniego nadzoru lekarza, a także nie do końca poznane mechanizmy SLIT. W artykule przedstawiamy aktualne (udokumentowane, jak i prawdopodobne) dane dotyczące mechanizmów SLIT, a także krótką analizę ostatnio opublikowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas stosowania SLIT.

Mechanizm działania SLIT a dawki wysokie

Immunoterapia podjęzykowa wykorzystuje naturalne mechanizmy tolerancji immunologicznej błon śluzowych w odpowiedzi na różnorodne czynniki antygenowe środowiska pochodzące głównie z pokarmów i fizjologicznej flory przewodu pokarmowego (24). Podczas SLIT alergen jest wychwytywany miejscowo przez komórki dendrytyczne (DCs-dendritic cells) błony śluzowej jamy ustnej w mechanizmie fagocytozy, mikropinocytozy lub endocytozy receptorowej oraz przetwarzany do fragmentów odpowiednich dla prezentacji limfocytom T. Równocześnie zachodzi proces dojrzewania DCs i ich wędrówka do okolicznych węzłów chłonnych, głównie w wyniku zmiany ekspresji receptorów powierzchniowych dla cytokin (np. CCR7) zaangażowanych w adhezję i ukierunkowany ruch komórek (25, 26). To właśnie wyspecjalizowane lokalne mikrośrodowisko węzłów chłonnych, głównie podżuchwowych oraz powierzchniowych i głębokich szyjnych, warunkuje rozwój tolerancji immunologicznej poprzez wpływ na proliferację naiwnych limfocytów T i limfocytów B, produkcję przeciwciał blokujących IgG, stymulację limfocytów T o właściwościach supresorowych oraz różnicowanie w kierunku limfocytów T i B pamięci immunologicznej (27, 28). Ponadto, wielkość odpowiedzi limfocytów Th w węzłach chłonnych jest proporcjonalna do ilości docierających DCs „obładowanych” antygenem (29). Konsekwencją powyższych zjawisk jest cyrkulacja w organizmie alergenowo-swoistych aktywowanych efektorowych limfocytów T i obecność komórek pamięci, a więc lokalne podanie alergenu stosowanego w immunoterapii wywołuje zarówno miejscową jak i systemową protekcyjną odpowiedź immunologiczną (30). Ważnym, a prawdopodobnie najistotniejszym miejscem immunokompetentnym immunoterapii podjęzykowej jest błona śluzowa jamy ustnej, zawierająca niewiele komórek uczestniczących w procesie alergicznym, takich jak eozynofile i komórki tuczne (31), natomiast z integralną blaszką właściwą, zapewniającą tym samym ograniczoną absorpcję makromolekuł alergenowych i ich kontakt z komórkami zapalnymi w warstwie podśluzowej lub we krwi obwodowej (30). Błona śluzowa bogata jest natomiast we wspomniane powyżej komórki dendrytyczne, profesjonalne komórki prezentujące antygen i morfologicznie podobne do komórek Langerhansa skóry (32, 33). DCs błon śluzowych jamy ustnej posiadają na swej

powierzchni receptory dla IgE, zarówno i niskiej (CD23), jak i wysokiej powinowatości wiązania (FcεRI), które zwiększają zdolność wiązania alergenu przez DCs u osobników atopowych (32). Prawdopodobne jest również, że w następstwie związania tych receptorów, DCs błon śluzowych produkują IL-10 i TGF-β oraz zwiększają ekspresjęIDO – oksygenazy indoloaminy, enzymu katabolizujący tryptofan i wpływającego na obniżenie proliferacji jak i funkcje regulatorowe limfocytów T (34). Ostatnie publikacje wskazują ponadto, że immunoterapia podjęzykowa wpływa na indukcję regulatorowych limfocytów T (komórek CD4+/CD25+/FoxP3+) wydzielających IL-10 (35-37), zarówno u ludzi jak i na modelu zwierzęcym (38). Wielostopniowość (błona śluzowa, węzły chłonne, tolerancja systemowa, odpowiedź IgE-zależna) odpowiedzi immunologicznej, jak i ich odmienność w porównaniu do SCIT powoduje, że zjawiska immunologiczne SLIT wymagają dalszych badań.

Dlaczego wysokie dawki SLIT

SLIT stosowana jest w formie wodnego roztworu (krople), opłatków lub rozpuszczalnych tabletek podjęzykowych, zawierających naturalne ekstrakty alergenowe lub alergoidy, a podawany preparat jest przetrzymywany pod językiem przez 1-2 min. i następnie połykany (sublingual-swallow; najczęściej polecany sposób stosowania SLIT).

Wiele ostatnich badań wskazuje że w mechanizmie działania SLIT kluczowym elementem jest farmakokinetyka preparatu alergenowego, a zwłaszcza jego kontakt z błoną śluzową jamy ustnej. Przy zastosowaniu znakowanego 123J alergenu *Parietaria* (39, 40) i *Der p 2* (41), oceny scyntygraficznej wchłaniania alergenu i pomiaru jego radioaktywności surowicy wykazano mianowicie, że alergen nie jest wchłaniany bezpośrednio z okolicy podjęzykowej jamy ustnej (42) i utrzymuje się długo w błonie śluzowej (do 40 godzin). Wyjaśnienia wymaga jednak, czy alergeny absorbowane w przewodzie pokarmowym, znajdujące wprawdzie jako zdegradowane (43), mogą również brać udział w odpowiedzi immunologicznej (30).

Ponadto fakt, że w okolicy podjęzykowej błony śluzowej jamy ustnej zatrzymywana jest tylko niewielka część (około 2%) podanej podjęzykowo dawki alergenu i następnie przetwarzana przez lokalne DCs, stwarza przesłankę dla konieczności stosowania w SLIT wysokich dawek alergenu by wywołać skuteczną klinicznie immunomodulację systemową (16, 30, 44).

SLIT może być stosowana przedsezonowo (zakończenie stosowania przed początkiem sezonu pylenia), przed i w trakcie sezonu pylenia (koniec wraz z zakończeniem pylenia) lub też całorocznie. Skumulowana dawka alergenu jest każdorazowo wielokrotnie wyższa niż w tradycyjnej immunoterapii iniekcyjnej (5-500 razy), a preferowane obecnie, ze względu na przedstawione powyżej uwarunkowania immunologiczne, dawki wysokie, określane są jako SLIT wysokodawkowa.

SLIT a bezpieczeństwo

Główne korzyści stosowania SLIT to łatwość jej stosowania i wysokie bezpieczeństwo terapii, a więc minimalne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do immunoterapii iniekcyjnej. Nie obserwowano dotychczas reakcji zagrażających życiu w przebiegu leczenia, a objawy uboczne związane ze SLIT dotyczą najczęściej obrzęku okolic ust, świądu jamy ustnej, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, pokrzywki, nasilenia nieżytu nosa i spojówek. Objawy występują z częstością 0,083-0,52/1000 dawek (45, 46, 47), są łagodne i zwykle nie wymagają dodatkowego leczenia, czy modyfikacji schematu dawkowania. Należy jednak zwrócić uwagę, że wyniki ostatnich badań z zastosowaniem wysokodawkowej SLIT dostarczają informacji o wysokim odsetku leczonych, u których obserwowano łagodne objawy niepożądane związane tj. od 48,7-74% w zależności od stosowanej dawki (48, 49). Wprowadzenie na rynek SLIT wysokodawkowej może zwiększać również prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich reakcji ogólnoustrojowych,

gdyż preparat stosowany jest samodzielnie przez chorego w domu, a powodem może przy nieprzestrzeganiu schematów dawkowania i brak bezpośredniego nadzoru lekarza (21, 23, 50, 51).

W ostatnich 2 latach pojawiły się pojedyncze doniesienia o ciężkich zdarzeniach niepożądanych pod postacią wstrząsu anafilaktycznego (lub zespołu objawów podobnych do wstrząsu) w trakcie SLIT. Wystąpiły one u młodzieży i młodych dorosłych (11-36 lat) płci żeńskiej leczonych przez specjalistów w typowych praktykach alergologicznych, a SLIT zastosowano z różnorodnych wskazań alergologicznych (52 - 55). Ze względu na szybkie rozpowszechnianie się tej metody terapii niektórych chorób alergicznych, szczególnie w Europie istnieje konieczność bardzo szczegółowej i wnikliwej i krytycznej analizy każdego takiego doniesienia, co może poprawić bezpieczeństwo przyszłych pacjentów.

Przypadek I

Pierwszy opublikowany przypadek anafilaksji związanej ze SLIT opisano w 2006 roku w USA (54). Dotyczył on 31 – letniej kobiety z dobrze kontrolowanym (kortykosteroidy donosowe i doustne leki p-histaminowe) przewlekłym alergicznym nieżytem nosa i astmą epizodyczną (kontrolowaną β -2 mimetykami podawanymi rzadko, „na żądanie”), a uczuloną na wiele alergenów inhalacyjnych (pyłki traw, chwastów, pleśni, sierści kota i psa) oraz niektóre orzechy. W drugim dniu terapii w kilka minut po przyjęciu mieszaniny 6 ekstraktów pojawił się uogólniony świąd ciała i obrzęk dłoni. Objawy te ustąpiły samoistnie lub w związku z przyjętym dodatkowo lekiem p-histaminowym. Terapię kontynuowano i następnego dnia po kilku minutach od podania szczepionki powyższe objawy ponownie powtórzyły się z następowym rozwinięciem pełnego wstrząsu anafilaktycznego. Analizując ten przypadek, należy zwrócić uwagę na trzy istotne elementy: prawidłową kwalifikację do SLIT, właściwy dobór składu szczepionki, poziom edukację chorego i lekarza prowadzącego. Po pierwsze, nasuwa się wątpliwość co do celowości immunoterapii alergenowej u tego chorego, skoro alergiczny nieżyt nosa i astma były chorobami kontrolowanymi stosunkowo niewielką liczbą leków (łącznie maksymalnie 3 preparaty). Po drugie, rodzi się wątpliwość, czy właściwie ustalono skład szczepionki (należało wybrać tylko alergeny wywołujące objawy u chorego) ? W tym przypadku dobrano skład alergenowy szczepionki opierając się tylko na objawach zgłaszanych przez chorego oraz wynikach alergenowych testów skórnych. Wydaje się, że należało wykonać test prowokacji nosowej z podejrzanymi alergenami i w ten sposób ustalić ważność danego alergenu w wywoływaniu objawów u pacjenta (56). Jak wiadomo, podawanie szczepionki poliwalentnej zwiększa zawsze ryzyko objawów niepożądanych – stąd też wydaje się, że trzeba zachować szczególną ostrożność przy kwalifikacji i prowadzeniu tego typu SIT (1). W przypadku SLIT bardzo ważnym elementem bezpieczeństwa terapii jest właściwa edukacja chorego i lekarza prowadzącego oraz ich wzajemna komunikacja (1, 50).

W omawianym przypadku, należało wstrzymać się przed podaniem kolejnej dawki, gdy poprzedniego dnia wystąpiły tak istotne, związane czasowo ze szczepionką niepożądane objawy systemowe.

Przypadek II

Kolejny przypadek dotyczy 36- letniej kobiety z astmą i pokrzywką odczulanej na latex metodą „rush” (52). W 20 minut po osiągnięciu maksymalnej dawki u chorej rozwinął się typowy obraz wstrząsu anafilaktycznego. Podany przez autorów opis przypadku jest jednak zbyt enigmatyczny, aby próbować ustalić ewentualne przyczyny opisywanej

reakcji. Należy jednak pamiętać, iż każdy rodzaj SIT prowadzonej metodą „rush” niesie za sobą zwiększone ryzyko objawów niepożądanych.

Nadal jest to metoda do zastosowania w wybranych, dobrze zdiagnozowanych i prowadzonych przypadkach, wymagająca doświadczonego zespołu lekarsko-pielęgniarskiego oraz odpowiednich warunków zapewniających bezpieczeństwo choremu (1, 50).

Przypadek III

Następny przypadek został opisany przez autorów tureckich (55), o dotyczył 11 – letniej dziewczynki z alergicznym nieżytem nosa i astmą uczuloną na alergeny roztocza kurzu domowego oraz pyłków traw/zbóż i chwastów. Chora została zakwalifikowana do SLIT, przyjmując rano ekstrakt z alergenów roztoczy, a wieczorem z alergenów pyłkowych, zgodnie ze schematem podanym przez producenta. Niepokojące objawy wystąpiły w fazie terapii podtrzymującej, po 3 minutach od przyjęcia typowej dawki preparatu pyłkowego (jeszcze przed sezonem pylenia), a rozpoczęły się od silnego obrzęku wargi dolnej. Ze względu na gorączkę, ból w klatce piersiowej i bóle brzucha wdrożono leczenie p-wstrząsowe, choć dokładna, później przeprowadzona analiza kliniczna nie potwierdziła, iż był to wstrząs anafilaktyczny (57).

Komentując ten przypadek, należy zwrócić szczególną uwagę na bezpieczeństwo terapii prowadzonej dwoma różnymi ekstraktami i ewentualną modyfikację dawki jednego bądź drugiego ekstraktu w zależności od wielkości narażenia na naturalne alergeny środowiskowe.

Przypadek IV

Czwarty przypadek został opisany w Polsce i był szeroko dyskutowany podczas kilku krajowych konferencji (53). Tym razem dobrze udokumentowany wstrząs anafilaktyczny wystąpił u 16- letniej dziewczynki chorej na alergiczny nieżyt nosa, astmę i wyprysk atopowy. W trzecim roku SLIT po 3 – tygodniowej przerwie w podawaniu dawki podtrzymującej (10 kropli stężenia 100 IR/ml) chora z nieustalonych przyczyn przyjęła dawkę 6 razy większą.

W tym wypadku jedną z przyczyn wstrząsu wydaje się być istotne naruszenie zasad bezpiecznej terapii zalecanej przez producenta. Nie przestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance) dotyczy różnych grup chorych. Młodociani chorzy na astmę należą do tej grupy, wśród nich także występuje ryzyko tzw. zachowań ryzykownych, pogarszających przebieg astmy (58, 59).

Stąd też młodzież i młodociani chorzy powinni być objęci szeroko pojętą edukacją, a w przypadku wdrożenia SLIT należy dokładnie monitorować proces leczenia (59). Wiele pytań odnośnie SLIT pozostaje nadal bez odpowiedzi, takich jak: bezpieczeństwo SLIT u przyjmujących leki z grupy β -blokerów, antydepresyjnych, czy inhibitorów konwertazy angiotensyny, rodzaj alergenu najlepszy do zastosowania w SLIT, rodzaj (forma) preparatu alergenowego, skuteczność u chorych uczulonych na wiele alergenów, liczba alergenów możliwa do jednoczesowego zastosowania w SLIT, leczenie alergii pokarmowych, czy też czas terapii SLIT (jeżeli całkowita dawka kumulacyjna jest wielokrotnie wyższa niż w SCIT, a więc czy istnieje możliwość skrócenia czasu

prowadzenia SLIT?). Dalsze badania, prowadzone obecnie w wielu ośrodkach na świecie, są bardzo pożądane i z pewnością dostarczą wielu nowych danych dotyczących SLIT.

Podsumowując przedstawione powyżej analizy należy stwierdzić, nie można jednoznacznie rekomendować immunoterapię podjęzykową jako alternatywę dla iniekcyjnej. Jest to jednak obiecująca metoda terapii IgE-zależnych chorób alergicznych zwłaszcza u osób nie akceptujących niedogodności SCIT, jednak każdorazowo terapia powinna przebiegać pod nadzorem specjalisty alergologa i przy ścisłym przestrzeganiu schematów dawkowania.

Piśmiennictwo:

1. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 82): 1-20 2. Committee on the Safety of Medicines. CSM update: desensitizing vaccines. *BMJ* 1986; 293: 948. 3. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-677. 4. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 6-15. 5. Scadding K, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy* 1986; 16: 483-491. 6. Pradaliere A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999;54:819-828. 7. Smith H, White P, Annala I, Poole J, Andre C, Frew A. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114 (4):831-837. 8. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, André C, de Beaumont O, Melac M. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(6):1338-1345. 9. Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, Hebert J, Filderman R, Sussman G, Del Carpio J, Gold M, Keith P, Moote W, Cecchetto S, Cecchetto O, Sharp B, Broutin O, André C. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93(5): 425-30. 10. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004; 59(1): 45-53. 11. André C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M, Couturier P, Basset D, Cornillon J, Piperno D, Girodet B, Sanchez R, Vallon C, Bellier P, Nasr M. A double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis. Evidence for a dose-response relationship. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;131(2):111-118. 12. Grosclaude M, Bouillot P, Alt R, Leynadier F, Scheinmann P, Rufin P, Basset D, Fadel R, André C. Safety of various dosage regimens during induction of sublingual immunotherapy. A preliminary study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(3):248-53. 13. Vervloet D, Birnbaum J, Laurent P, Hugues B, Fardeau MF, Massabie-Bouchat YP, Aferiat-Derome A, André C. Safety and efficacy of Juniperus ashei sublingual-swallow ultra-rush pollen immunotherapy in cypress rhinoconjunctivitis. A double-blind, placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 142(3): 239-244. 14. Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N, Delecluse P, Andre C. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2004; 59(5): 491-497. 15. Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 3-12. 16. Leatherman BD, Owen S, Parker M, Chadwick S, Fornadley JA, Colson D, Fass P. Sublingual Immunotherapy: Past, present, paradigm for the future? A review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 136(3 Suppl): 1-20. 17. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases, Geneva: January 27-27, 1997. *Allergy* 1998; 53 (Suppl): 1-42. 18. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, i wsp. Local immunotherapy. *Allergy* 1998; 53: 933-944. 19. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl): 147-344. 20. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Rasi G, van Wijk RG, Zuberbier T, Guyatt G, Bousquet J, Schünemann HJ. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008; 63(1): 38-46. 21. Rogala B, Jutel M. Grupa Zainteresowań Immunoterapia Alergenowa PTA. Stanowisko ekspertów PTA nt. immunoterapii podjęzykowej. *Alergia Astma Immunologia Kliniczna* 2007; 12 (4): w druku. 22. Lee H, Kleine-Tebbe J, Zuberbier T, Worm M. Current recommendations for the use of SCIT and SLIT. *Hautarzt*. 2006; ;57(10): 860-866. 23. Kleine-Tebbe J, Bachert K, Bergmann K-C I wsp. Aktueller Stellenwert der ublingualen Immunotherapie bei allergischem Krankheiten. *AllergoJ* 2007; 16: 492-500. 24. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: mechanisms and therapeutic applications. *Adv Immunol*. 1999;73:153-264. 25. Noirey N, Rougier N, André C, Schmitt D, Vincent CLangerhans-like dendritic cells generated from cord blood progenitors internalize pollen allergens by macropinocytosis, and part of the molecules are processed and can activate autologous naive T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 1194-1201. 26. Van Wilsem EJ, Breve J, Saveikoul H, Claessen A, Scheper RJ, Kraal G. Oral tolerance is determined at the level of draining lymph nodes. *Immunobiology*. 1995;194 (4-5): 403-414. 27. Aoyama-Kondo T, Yoshida T, Tsoke B, Nakayama A, Asai J, Oka T, Nakashima I. Characterization of antibody responses of local lymph nodes to antigen given under the oral submucosa. *Immunobiology*. 1992;184(4-5): 372-383. 28. van Helvoort JM, Samsom JN, Chanthy D, Jansen W, Schadee-Eestermans I, Thepen T, Mebius RE, Kraal G. Preferential expression of IgG2b in nose draining cervical lymph nodes and its putative role in mucosal tolerance induction. *Allergy* 2004; 59(11): 1211-128. 29. Martin-Fontecha A, Sebastiani S, Höpken UE, Uguccioni M, Lipp M, Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of dendritic cell migration to the draining lymph node: impact on T lymphocyte traffic and priming. *J Exp Med*. 2003;198(4): 615-621. 30. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006; 61(2): 151-165. 31. Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Di Cara G, Moingeon P, Frati F. Oral reactions to sublingual immunotherapy: a biopict study. *Allergy*. 2007; 62(12): 1475-147. 32. Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Bergé S, Appel T, Geiger E, Kochan JP, Bieber T. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcεpsilonR1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(1): 141-148. 33. Novak N, Allam JP, Betten H, Langerstok J, Bieber T. The role of antigen presenting cells at distinct anatomic sites: they accelerate and they slow down allergies. *Allergy*. 2004 ;59(1) :5-14. 34. von Bubnoff D, Fimmers R, Bogdanow M, Matz H, Koch S, Bieber T. Asymptomatic atopy is associated with increased indoleamine 2,3-dioxygenase activity and interleukin-10 production during seasonal allergen exposure. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(7):1056-1063. 35. Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Marseglia G, Fenoglio D. Sublingual immunotherapy-induced IL-10 production is associated with changed response to the decongestion test: preliminary results. *Allergy Asthma Proc*. 2007; 28(5): 574-577. 36. O'Hehir RE, Sandrini A, Anderson GP, Rolland JM. Sublingual allergen immunotherapy: immunological mechanisms and prospects for refined vaccine preparation. *Curr Med Chem*. 2007; 14(21): 2235-2244. 37. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovic A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(3): 707-713. 38. Van Overtvelt L, Lombardi V, Razafindratsita A, Saint-Lu N, Horiot S, Moussu H, Mascarell L, Moingeon P. IL-10-inducing adjuvants enhance sublingual immunotherapy efficacy in a murine asthma model. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008; 145(2):152-62. 39. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, Mistrello G, canonica GW. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 122-129. 40. Bagnasco M, Passalacqua G, Willa G. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 54-60. 41. Passalacqua G, Pasquali M, Guerra L, Scordomaglia F, Canonica W. Noninjection immunotherapy. *Allergy Clin Immunol* – *J World Allergy Org* 2004; 16: 96-102. 42. Senel S, Kremer M, Nagy K, Squier C. Delivery of bioactive peptides and proteins across oral (buccal) mucosa. *Curr Pharm Biotechnol*. 2001; 2(2): 175-186. 43. Igea JM, Cuevas M, Lázaro M, Quirce S, Cuesta J. Susceptibility of a grass-pollen oral immunotherapy extract to the saliva and gastric fluid digestive process. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1994; 22(2): 55-59. 44. Bartkowiak-Emeryk M, Emeryk A. Sublingual immunotherapy modulates the allergic response to antigens – fact or myth? *Ann Univ Mariae Curiae-Skłodowska* 2003; LVIII (Suppl.NSCLC): 21-29. 45. André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000; 121(3):229-234. 46. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy*. 1999; 54(10): 1110-1113. 47. Ostergaard PA, Kaad PH, Kristensen T. A prospective study on the safety of immunotherapy in children with severe asthma. *Allergy*. 1986; 41(8): 588-593. 48. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, André C, de Beaumont O, Melac M. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 ;120(6):1338-1345. 49. Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2006 ;61(2):181-184. 50. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1021-1035. 51. Larenas-Linnemann DE, Cox LS. Sublingual immunotherapy for asthma: need for high quality meta-analyses to prove the concept. *Allergy* 2007;62(6):704-705. 52. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1236-1237. 53. Błażowski Ł. Wstrząs anafaktyczny związany z immunoterapią podjęzykową. *Alergia Astma Immunol* 2007; 12: 165-167. 54. Dunsky EH, Goldstein MF, Dvorin DJ i wsp. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy.

Allergy 2006; 61: 1235-55. Eifan AO, Keles S, Bahceciler N i wsp. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. Allergy 2007; DOI:10.1111/j.1398-9995.2006.01301x. 56. Malm L, Gerth van Wijk, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. Rhinology 2000; 38: 1-6. 57. Andre C, Fidel R. Anaphylaxis caused by allergen sublingual immunotherapy ? Allergy 2007;62, 1220-1221. 58. Bender BG. Depression symptoms and substance abuse in adolescents with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 319-324. 59. Couriel J. Asthma in adolescence. Ped Respir Rev 2003; 4: 47-54

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