

# Postępy alergologii w 2007 roku

Prof. dr hab. n. med.  
**Jerzy Kruszewski**

Klinika Chorób Infekcyjnych  
i Alergologii, WIM w Warszawie

N O W O Ś C I

Kruszewski J.: Postępy alergologii w 2007 roku. *Alergia*, 2008, 2: 36-40

W 2007 roku minęło 40 lat od odkrycia IgE. Dziś jesteśmy zgodni, że był to jeden z kamieni milowych alergologii.

**Identyfikacja reagin jako nowej klasy immunoglobulin oraz określenie ich własności nadało nowy impuls badaniom wyjaśniającym istotę chorób atopowych i mechanizm zapalenia alergicznego oraz pozwoliło na opracowanie testów, które okazały się niezwykle pomocne w ich diagnostyce, a także określaniu alergenów uczulających w mechanizmie atopowym. W 40 lat po odkryciu IgE dysponujemy też skuteczną metodą leczenia chorób atopowych na bazie przeciwciał blokujących wiązanie IgE z receptorami na komórkach tucznych.**

Ta obiecująca, ale na razie niezwykle kosztowna terapia budzi duże zainteresowanie lekarzy, bowiem daje nadzieję na poprawę skuteczności leczenia wybranych najcięższych przypadków alergii IgE-zależnej, zwłaszcza astmy (1). Szkoda, że odkrywcy IgE ciągle czekają, na bez wątpienia zasłużone, najwyższe dla naukowców uhonorowanie tego odkrycia. Historię odkrycia IgE i sylwetki odkrywców przypomniano w trakcie jednej z głównych sesji tegorocznego Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Goeteborgu oraz w kilku artykułach w polskich czasopismach alergologicznych (2, 3).

## Nowe lub uaktualnione stanowiska i zalecenia

**Pod koniec roku 2007 (19.12.2007 r.) ukazało się kolejne uaktualnienie stanowiska GINA (4).**

Uwzględniono w nim część wniosków z badań (w dużej części metaanaliz) dotyczących astmy, opublikowanych w okresie od 1.07.2006 r. do 30.06.2007 r. Z 421 publikacji z tego okresu dostępnych w bazach piśmiennictwa uwzględniono 40, z których 23 potwierdzały dotychczasowe rekomendacje.

Obok 7 poprawek technicznych (błędy, poprawki stylistyczne), do tekstu GINA wprowadzono 15 nowych, wymienionych poniżej stwierdzeń:

1. Inwazje pasożytnicze nie zmniejszają ryzyka astmy, za wyjątkiem inwazji tęgoryjca.
2. Wziewny nieswoisty test prowokacji mannitolem może służyć do oceny nadreaktywności oskrzeli.
3. W diagnostyce astmy zawodowej (określaniu czynnika sprawczego) użyteczne mogą być też inne testy niż ekspozycja zawodowa.
4. Specjalnie opracowany test kontroli astmy dla dzieci (C-ATC – Childhood Astma Control Test) jest przydatny do oceny kontroli astmy w tej grupie dzieci.

5. 5. Pojawiły się badania wskazujące na wątpliwości czy reakcja chorych na salmeterol zależy od polimorfizmów receptora  $\beta$ .
6. Coraz więcej analiz wskazuje, że podjęzykowa ITA w przypadku astmy cechuje się niewielką ale wyższą od placebo skutecznością.
7. Nie potwierdzono aby dieta bogata w selen miała znaczenie w leczeniu astmy
8. Wykazano, że uprawianie ćwiczeń jogi (Sahaja yoga) może mieć ograniczony do 2 miesięcy korzystny wpływ na przebieg astmy.
9. Montelukast długotrwale działa protekcyjnie wobec powysiłkowego skurczu oskrzeli.
10. W średnio ciężkiej astmie dziecięcej leczenie skojarzone poprzez dodanie montelukastu do budezonidu w dawce 200  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  jest mniej skuteczne niż podwojenie dawki budezonidu.
11. Budezonid łącznie z formeterolem stosowany przewlekłe i doraźnie zmniejsza częstość zaostrzeń średnio ciężkiej i ciężkiej astmy u dzieci  $>4$  r.ż. Do problemu tego odniesiono się dwukrotnie.
12. Domowe monitorowanie astmy dziecięcej przy użyciu internetu jest tak samo dobre jak monitorowanie w gabinecie lekarskim.
13. Krótkie (na jednej kartce) sformułowanie zaleceń dla dziecka chorego na astmę jest ważne.
14. Chorzy na astmę ciągle są zaniepokojeni działaniami niepożądanymi GKS<sub>w</sub>, co ma wpływ na współpracę z lekarzem.
15. Możliwe jest opracowanie narzędzi klinicznych użytecznych do przewidywania konieczności nagłych hospitalizacji w przypadku astmy dorosłych trudnej do leczenia.

Warto wspomnieć, że w ub. roku polskim akcentem była publikacja zasad EAACI/GA2LEN wykonywania diagnostycznego testu doustnej, donosowej i wziewnej prowokacji aspiryną (5).

**Wymieniony dokument został opracowany w przeważającej części przez polskich autorów i zawiera listę wskazań, przeciwwskazań, protokoły wykonywania poszczególnych testów i zasady interpretacji uzyskanego wyniku. Astma aspirynowa pozostaje zatem polską specjalnością.**

Opublikowano też stanowisko British Society for Allergy and Clinical Immunology co do postępowania w przewlekłej pokrzywce i obrzękach naczyńioruchowych zarówno u dorosłych jak i u dzieci (6). W stanowisku tym, podobnym do wcześniej opublikowanych, zwraca uwagę część poświęcona stosowaniu leków przeciwhistaminowych (LP) u kobiet w ciąży i matek karmiących, w której bardziej liberalnie nich dotychczas traktuje się zalecanie LP w takich sytuacjach. Zespół EAACI ds. Anafilaksji u Dzieci opublikował stanowisko na temat postępowania w anafilaksji u dzieci (7). Podkreślono, że jest to jedna z pierwszych inicjatyw w tym zakresie i wiele krajów nie ma jeszcze opracowanych takich stanowisk. Diagnostyka anafilaksji u dzieci jest bardzo trudna, a zasady postępowania oparte są bardziej na doświadczeniu i obserwacjach klinicznych niż wnioskach z kontrolowanych badań.

**Podobnie jak u dorosłych podstawą leczenia anafilaksji u dzieci jest domięśniowe podawanie adrenaliny w odpowiednich dawkach.**

Autorzy stanowiska podkreślili, że u dzieci właściwie nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do podania adrenaliny.

**Bezwzględne wskazania do samodzielnego stosowania adrenaliny obejmują:**

- **upřednio występujące reakcje ze strony układu krążeniowo-oddechowego**
- **anafilaksję powysiłkową**
- **anafilaksję idiopatyczną**
- **przewlekłą astmę w przebiegu uczulenia na pokarmy.**

Względnę zaś, to uczulenie na orzeszki ziemne i inne orzechy, reakcje na małe ilości pokarmu oraz uczulenie na pokarmy u osób uprawiających sport. Dalsze leczenie powinno obejmować stosowanie brochodilatatorów, LP i glikokortykosteroidów (GKS). Ukazują się też pierwsze komentarze do opublikowanego w 2006 roku nowego stanowiska GINA zachęcające do krytycznego komentowania nowych zaleceń (kontrola astmy) zawartych w tym stanowisku zmieniającym dotychczasowe podejście (8). W 2007 roku kontynuowano badania sygnalizowane już w 2006 roku (9). Źródłem praktycznych wniosków były głównie nowo opublikowane metaanalizy, dotyczące kontrowersyjnych problemów. Metody metaanalizy coraz częściej były też wykorzystywane w analizach badań podstawowych.

## **Badania podstawowe**

**Mimo nowych danych dokumentujących związki różnych markerów genetycznych z ryzykiem zachorowania na choroby atopowe, np. Q551R IL4R, miniony rok raczej pogłębił nasze rozczarowanie, co możliwości szybkiego znalezienia, w perspektywie kilku lat, prostych rozwiązań terapii chorób alergicznych z wykorzystaniem metod genetycznych (10).**

Ciągle jesteśmy na etapie ustalania rzeczywistej istotności związków genotypowo-fenotypowych chorób atopowych. Jedno z ostatnich zestawień dokonanych przez greckich badaczy, podsumowujące wnioski z badań opublikowanych w 55 artykułach z ostatnich 6 lat, w których oceniano aż 372 możliwe asocjacje genowe dla astmy i 124 dla atopii wykazało, że wysoce prawdopodobne są związki astmy z genami ADAM33 i polimorfizmami w zakresie genów TNF- $\alpha$  (11). Podobne związki dla surowicznych stężeń IgE znaleziono w przypadku aż 6 chromosomów: 2, 4, 6, 10, 11 i 15.

**Nabieramy coraz większego przekonania, że entuzjazm co do praktycznego wykorzystania badań genetycznych uwarunkowań alergii był przedwczesny i potrzebnych będzie jeszcze wiele badań w następnych latach, aby zrozumieć bardzo zawiłe uwarunkowania genetyczne chorób alergicznych w stopniu pozwalającym wykorzystać je w terapii.**

Inna metaanaliza w zakresie badań podstawowych opublikowana przez Balicera i wsp. nawiązywała do podnoszonego przez media ryzyka szczepień przeciwko krztuścowi i gruźlicy dla zachorowań na astmę (12). Analiza 7 badań obejmujących w sumie aż 186 663 zaszczepionych przeciwko krztuścowi i 5 badań obejmujących 41 478 zaszczepionych przeciwko gruźlicy w latach 1966-2006, które znaleziono w bazach Medline, National Library of Medicine Gateway i Cochrane Library nie wykazała jakiegokolwiek związku szczepień z zachorowaniami na astmę dziecięcą i dorosłych.

**I choć zapewne nie zakończy to dyktowanych emocjami dyskusji o znaczeniu szczepień dla zachorowania na choroby alergiczne, to jednak dla racjonalnie myślących lekarzy przytoczone dane powinny stanowić istotny argument przemawiający za brakiem takiego ryzyka.**

Za to coraz więcej badań wskazuje na ryzyko ciężkiego przebiegu i częstszych napadów astmy w przypadku otyłości i nadwagi. Metaanaliza 7 badań obejmujących 333 102 pacjentów wykonana przez Beuthera i Sutherlanda National Jewish Medical and Research Center w Denver wykazała taki związek już przy wartościach indeksu masy ciała >25 (13). Ryzyko to nie różniło się istotnie w odniesieniu do płci badanych.

### **Autorzy uważają, że wyniki te uzasadniają zalecanie redukcji masy ciała u astmatyków z nadwagą.**

W kontynuowanym od lat wątku problematyki: atopia a nowotwory, mieściła się metaanaliza Linosa i wsp. z Harvard School of Public Health w Bostonie dotycząca związków chorób alergicznych z występowaniem guzów mózgu (14). Analizie poddano 8 badań z lat 1979-2007 dotyczących 3450 chorych na glejaki i 1070 na oponiaki. W przypadku alergii ryzyko zachorowania na glejaka oceniono na 0,68, atopii na 0,61, astmy na 0,69, a wyprysku na 0,58. Podobnie jak w przypadku innych nowotworów świadczy to raczej o ochronnym wpływie chorób alergicznych na zachorowania na glejaki. Nie znaleziono też istotnego związku chorób alergicznych z zachorowaniem na oponiaki.

## **Astma**

W ub. roku przedstawiono ciekawe metaanalizy i badania dotyczące problematyki powysiłkowego skurczu oskrzeli (15, 16). Warto pamiętać, że termin ten nie jest tożsamy z pojęciem rzadko występującej astmy wysiłkowej, w której jedynym czynnikiem (po wykluczeniu atopii i innych chorób układu oddechowego) wyzwalającym napady jest wysiłek fizyczny. Powysiłkowy skurcz oskrzeli może natomiast wystąpić zarówno u osób zdrowych jak i chorych na astmę i inne przewlekłe choroby układu oddechowego. Jest jednak zjawiskiem szczególnie charakterystycznym dla astmy. U osób zdrowych i chorych na astmę krótkotrwały wysiłek fizyczny zwykle powoduje rozkurcz oskrzeli. Jeśli jednak jest on kontynuowany, to po upływie 10-15 minut może wystąpić skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem, z największym nasileniem po upływie 5-6 minut po zaprzestaniu wysiłku. Wpływ wysiłku na drożność dróg oddechowych można wykazać wykonując próby wysiłkowe (bieżnia, bieg terenowy) z oceną drożności oskrzeli (FEV1, PEF) po zaprzestaniu wysiłku. Metaanaliza Koha i wsp. z Royal Melbourne Hospital odnosiła się zarówno do problemu patogenezy (udział zapalenia, zwłaszcza u osób zdrowych) jak i profilaktyki powysiłkowego skurczu oskrzeli przy użyciu przewlekle stosowanych glikokortykosteroidów wziewnych (GKSw) (15). Analizie poddano 6 badań dotyczących 123 pacjentów wykazując, że 4 tygodniowe stosowanie wziewnych GKSw było korzystne w takiej sytuacji, co wyrażało się poprawą wskaźników drożności oskrzeli. Niestety, z uwagi na mało liczne grupy badania nie pozwoliły na sformułowanie wiążących wniosków, co do udziału zapalenia u osób zdrowych jak również odniesienia siły tak stosowanych GKSw do innych leków stosowanych w profilaktyce powysiłkowego skurczu oskrzeli: kromonów, salbutamolu i innych leków przeciwzapalnych. W innej pracy amerykańskich badaczy u 47 osób z powysiłkowym skurczem oskrzeli porównano protekcyjne działanie salmeterolu (50 µg) i montelukastu (10 mg) stwierdzając, że oba leki cechowała podobna skuteczność w czasie 2-8,5 godziny, lecz tylko w grupie montelukastu obserwowano istotną protekcję jeszcze po upływie 24 godzin (16).

### **Przedstawione dane zwracają uwagę na istotne znaczenie zapalenia w patogenezie także powysiłkowego skurczu oskrzeli.**

W innej metaanalizie badaczy również z Royal Melbourne Hospital podjęto ciekawy z punktu widzenia leczenia astmy przewlekłej problem porównania siły efektu klinicznego i występowania działań niepożądanych β2 mimetyku o przedłużonym działaniu i teofiliny (17). Do analizy włączono 13 badań obejmujących 1344 chorych. Wykazano, że choć

salmeterol w podobnym stopniu jak teofilina wpływał na FEV1, to jednak w większym stopniu poprawiał poranny i wieczorny PEF i w większym stopniu zmniejszał dzienne i nocne użycie leków doraźnych. Ogólnie traktowana skuteczność kliniczna formoterolu (tylko 2 badania) i teofiliny była podobna, a skuteczność jeszcze innego  $\beta$ 2 mimetyku o przedłużonym działaniu – bitolterolu (tylko 1 badanie) była nawet mniejsza niż teofiliny. Bitolterol jest stosunkowo nowym, wprowadzonym w 2001 roku,  $\beta$ 2 mimetykiem o szybkim (2-5 minut) początku działania, które utrzymuje się 6-8 godzin.

**Stosowanie formoterolu i salmeterolu cechowało się rzadszym występowaniem działań niepożądanych niż w przypadku teofiliny, co dotyczyło zwłaszcza objawów ze strony układu nerwowego i przewodu pokarmowego.**

W kilku opublikowanych w 2007 roku innych metaanalizach i badaniach dotyczących stosowania GKSw i  $\beta$ 2mimetyków próbowano odpowiedzieć na bardzo praktyczne pytania, np.:

1. W badaniu GOAL udokumentowano, że dołączenie salmeterolu chorym na astmę dotychczas przewlekłe leczonym tylko flutikazonem pozwala po upływie 12 miesięcy u większego odsetka chorych poprawić stopień kontroli choroby oraz zapewnić lepszą jakość życia (18).
2. Oceniając dwie strategie zmniejszania leczenia astmy w sytuacji dobrej kontroli choroby przy użyciu flutikazonu 100  $\mu$ g 2 razy na dobę, badacze amerykańscy (badanie LOCSS) stwierdzili, że lepszym wyborem jest zastosowanie 100  $\mu$ g flutikazonu raz na dobę i 50  $\mu$ g salmeterolu niż zastosowanie monoterapii w postaci 5-10 mg montelukastu/dobę (19).
3. Gibson i wsp. oceniając różne strategie dołączania  $\beta$ 2 mimetyków do GKSw wykazali, że najlepszą strategią dla uzyskania lepszej kontroli astmy i zmniejszenia częstości jej zaostrzeń jest dołączanie  $\beta$ 2 mimetyku bez zmiany dawki GKSw (20).
4. Edwards i wsp. na podstawie analizy 15 wybranych z 330 badań wykazali, że stosowanie leków łączonych (budezonid z formoterolem oraz flutikazon z salmeterolem) w porównaniu z monoterapią budezonidem pozwala istotnie zmniejszyć ryzyko niepowodzeń w leczeniu astmy dorosłych (21).
5. Li i wsp. z Sun Yat-sen University w Zhuhai (Chińska Republika Ludowa) wykazali, że stosowanie flutikazonu i salmeterolu w jednym inhalatorze przez 12 tygodni, choć nie miało wpływu na zaostrzenia astmy, to korzystniej wpływało na obiektywne wskaźniki kontroli astmy niż zwiększone dawki flutikazonu (22). Korzyść ta wyrażała się przed wszystkim poprawą porannego i wieczornego PEF o odpowiednio ok. 18 i 16 l/minutę oraz stosunkowo niewielką poprawą FEV1 – o 0,09 l.

W badaniach nad stosowaniem leków przeciwleukotrienowych wykazano, że u chorych na astmę, kontrolowaną doraźnym stosowaniem  $\beta$ 2-mimetyków o krótkotrwałym działaniu, prowokowanych swoistym alergenem, nawet jednorazowe, po wystąpieniu wczesnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli, podanie 10 mg montelukastu, jest w stanie hamować późną fazę tej reakcji (23).

**Opublikowane w 2007 roku wstępne wyniki sugerowały, że kojarzenie w leczeniu astmy montelukastu z małymi dawkami teofiliny obniża poziom lipidów oraz markerów świadczących o zapaleniu w układzie krążenia, co może mieć znaczenie dla ograniczania ryzyka miażdżycy u tych chorych (24).**

Bakhireva i wsp. z University of California w San Diego przeanalizowali jedną z baz danych pod kątem stosowania leków przeciwleukotrienowych – montelukastu i zafirlukastu przez kobiety w ciąży i ocenili ich wpływ na przebieg ciąży i występowanie

wad wrodzonych u potomstwa (25). Znaleziono 96 takich kobiet i w porównaniu do grupą kobiet stosujących  $\beta_2$  mimetyki (122 kobiety) o krótkim czasie działania oraz grupą kobiet nie chorujących na astmę (346 kobiet).

**Nie stwierdzono istotnego ryzyka stosowania montelukastu i zafirlukastu dla ciężarnych i płodu. Jednak przekonanie o całkowitym bezpieczeństwie tych leków w ciąży wymaga dalszych analiz na większym materiale.**

**Niestety, omalizumab – lek, z którym od kilku lat wiązane są olbrzymie nadzieje na postęp w leczeniu astmy otrzymał w lutym 2007 roku tzw. „black box” – ostrzeżenie co do bezpieczeństwa stosowania z powodu raportów o epizodach ciężkiej anafilaksji związanej z jego podawaniem (26).**

W raporcie ekspertów American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology podsumowującym okres 1.06.2003 – 31.12.2005 dotyczącym prawie 40 tys. chorych otrzymujących omalizumab oceniono częstość występowania anafilaksji na 0,09% (u 35 chorych, zanotowano 41 epizodów). U 61% anafilaksja wystąpiła w trakcie podawania 3 pierwszych dawek, w czasie do 2 godzin od podania.

**Wg autorów obserwacja chorych przez 2 godziny po podaniu 3 pierwszych dawek i 30 minut w trakcie podawania kolejnych pozwoliłaby kontrolować 75% epizodów anafilaksji wywołanych omalizumabem.**

Jednak niekiedy przebieg reakcji anafilaktycznej bywał nietypowy (27). Ta sytuacja zainicjowała szeroką dyskusję co do wartości leczenia omalizumabem, w której wyrażane są skrajnie krytyczne opinie (często anonimowe) o wątpliwych korzyściach z leczenia omalizumabem (28). Trudno obecnie wyjaśnić patogenezę reakcji anafilaktycznych po omalizumabie jednak dane, na podstawie których lek ten otrzymał ostrzeżenie świadczą, że zjawisko to występuje stosunkowo rzadko, a indeks terapeutyczny leku w grupie chorych na astmę właściwie zakwalifikowanych do dobrze nadzorowanego leczenia (program leczniczy) jest zdecydowanie korzystny. Na podstawie, skromnych jeszcze, własnych doświadczeń podejrzewam, że skuteczność tego leku w leczeniu anafilaksji nie będzie tak spektakularna jak w przypadku astmy (29). Ostatnio również w astmie stwierdzono indywidualną reakcję na to leczenie i dziś wiadomo, że nie wszyscy chorzy kwalifikowani do leczenia omalizumabem odpowiadają na leczenie w oczekiwanym stopniu. W badaniu Bousqueta i wsp. podjęto próbę określenia czynników odpowiedzialnych za skuteczność leczenia omalizumabem (1). Niestety, poza wyjściowym poziomem IgE, nie znaleziono innych wskaźników, które mogłyby pomóc w kwalifikacji chorych do leczenia.

**Wg autorów najlepiej dokonywać oceny klinicznej efektu stosowania omalizumabu po upływie 16 tygodni leczenia.**

Kończąc przegląd piśmiennictwa o astmie warto wspomnieć o astmie zawodowej. W przeglądzie badaczy amerykańskich oceniono metody diagnostyczne, jakie mogą być użyteczne jeśli choremu podejrzanemu o astmę zawodową nie można wykonać testu swoistej prowokacji wziewnej oskrzeli (30). W takiej sytuacji nieswoiste testy prowokacji wziewnej oskrzeli, wyniki testów skórnych i oznaczeń alergenowo swoistych IgE okazały się dość dobrą alternatywą, choć ich negatywny wynik nie wyklucza zawodowego podłoża astmy.

## **Alergiczne nieżyty błony śluzowej nosa**

W metaanalizie 7 badań z lat 1966-2007, dotyczących doustnego stosowania fenylefryny w dawce 10 mg/dobę potwierdzono jej skuteczność w hamowaniu objawów ze strony nosa, zwłaszcza zatknięcia nosa, w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych (31). Analizy skuteczności LP w alergicznych nieżytach nosa dotyczyły przede wszystkim nowych leków: desloratadyny, feksofenadyny i lewocetryzyny i często były to już metaanalizy badań o wyjątkowo wysokiej jakości pozwalające stwierdzeniom o skuteczności nadać kategorię Ia (32). Metaanalizy dowodzą również skuteczności LP stosowanych miejscowo, np. donosowej azelastyny (33).

W badaniach łącznego stosowania LP i leków przeciwleukotrienowych wykazano, że aczkolwiek stosowanie przez 4 tygodnie cetyryzyny 10 mg/dobę, zafirlukastu 20 mg/raz i dwa razy na dobę, kombinacji zafirlukastu 20 mg/dobę i cetyryzyny 10 mg/dobę lub kombinacji zafirlukastu 20 mg dwa razy na dobę i cetyryzyny 10 mg/dobę było skuteczne, to w grupie zafirlukastu w dużych dawkach i w kombinacji z cetyryzyną skuteczność leczenia była najwyższa (34).

**Badania te potwierdziły, że w alergicznych nieżytach nosa łączenie leków przeciwhistaminowych i przeciwleukotrienowych jest celowe.**

Jednak w innych badaniach w przypadku wyprysku atopowego i stosowania montelukastu badanie Friedmanna i wsp. z General Hospital w Southampton nie potwierdziło opisywanych uprzednio istotnych korzyści (35).

## Immunoterapia alergenowa

W 2007 r. opublikowano kolejne badania potwierdzające skuteczność immunoterapii alergenowej (ITA), zwłaszcza jej odległy korzystny wpływ na przebieg chorób atopowych, szczególnie na zmniejszenie częstości zachorowań na astmę po 7 latach od zakończenia ITA u chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek (36). Trwająca 4 lata ITA prawie dwukrotnie zmniejszyła ryzyko wystąpienia nowych uczuleń zarówno u odczulanych z powodu pyłkowicy jak i alergii na roztocza kurzu domowego (37).

**Przedstawiono też dalsze dowody za celowością kojarzenia ITA z leczeniem omalizumabem (38).**

Podobnie jak rok 2006, również rok 2007 przyniósł sprzeczne wyniki badań, co do skuteczności metod podjęzykowego podawania szczepionek.

Nadal brak wiarygodnego rozstrzygnięcia czy metoda podjęzykowa jest równie skuteczna jak metoda klasyczna.

Do najważniejszych z opublikowanych w 2007 r. w tym zakresie prac zaliczyć należy publikację Mauroa i wsp. z Sant'Anna Hospital w Como dotyczącą właśnie porównania skuteczności metody klasycznej i podjęzykowej. Stosunkowo niewielką grupę 34 chorych na pyłkowicę w przebiegu uczulenia na alergen brzozy randomizowano do odpowiednich podgrup (39), a efekt ITA oceniano na podstawie wskaźnika objawów i zużycia leków w miesiącu marca (pylenie brzozy). W przypadku metody klasycznej skumulowana dawka szczepionki standaryzowanej w arbitralnych jednostkach IR wynosiła 50,65, a w metodzie podjęzykowej blisko 100 razy więcej – 4653,1 IR. W zakresie wskaźników skuteczności nie stwierdzono istotnych różnic w obu grupach, a systemowe działania niepożądane wystąpiły tylko w grupie ITA metodą klasyczną. Grupy badanych różniły się w zakresie wpływu stosowanej szczepionki na wyniki badań laboratoryjnych (swoiste IgE i IgG4).

**Publikacja ta jest pierwszym sygnałem o zbliżonej skuteczności obu metod, co w przypadku potwierdzenia wyników tej pracy przez innych autorów mogłoby mieć znaczenie dla szerszego zalecania metody podjęzykowej.**

Jednak to optymistyczne stwierdzenie tonizuje opublikowane też w 2007 roku badanie Rödera i wsp. z Department of Internal Medicine, Erasmus MC z Rotterdamu, które wykazało, że u młodych osób w wieku 6-18 lat chorych na pyłkowicę skuteczność metody podjęzykowej stosowanej przez 2 lata była wątpliwa (40).

**Na tej podstawie autorzy twierdzą nawet, że metoda podjęzykowa nie powinna być zalecana do stosowania przez lekarzy rodzinnych w tej grupie młodych chorych.**

Te pesymistyczne stwierdzenia przekładają się już na negatywne rekomendacje różnych gremiów, np. w odniesieniu do stosowania tabletek podjęzykowych w pyłkowicy (41). Ale z kolei badacze włoscy oceniając odległe efekty 4 letniej ITA alergenami roztoczy kurzu domowego podawanymi metodą podjęzykową u 65 chorych w różnym czasie po jej zakończeniu wykazali, że korzystny efekt w zakresie wskaźnika objawów u części chorych utrzymywał się jeszcze po upływie 7-8 lat, choć był zdecydowanie słabszy niż po upływie 3-4 lat od zakończenia ITA (42).

**Niestety ITA metodą podjęzykową nie miała wpływu na stopień reaktywności oskrzeli mierzonej testem metacholinowym. Być może w kolejnych latach uzyskamy więcej jednoznacznych dowodów, które pozwolą nam na właściwie podejście do tej metody w naszym kraju (refundacja szczepionek).**

Związane z problematyką ITA badanie autorów z Austrii sugerowało, że stosowanie 10 mg montelukastu w premedytacji ITA jadami owadów powoduje zmniejszenie reakcji miejscowych (>3 cm średnicy) w wyniku podania szczepionki w stopniu większym niż placebo i 5 mg desloratadyny (43). Badanie to może sugerować, że premedykacja ITA może obejmować nie tylko stosowanie LP ale też leków przeciwleukotrienowych, co jednak wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

**Inne badania austriackie – Kinaciyana i wsp. z Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu wykazały, że mimo istnienia reakcji krzyżowych między alergenem brzozy Bet v 1 i jabłka Mal d 1, skuteczna jeśli chodzi o objawy pyłkowicy roczna ITA metodą podjęzykową alergenem brzozy nie miała wpływu na reakcję miejscową na alergen jabłka (44), co stoi w sprzeczności z dotychczas uznawanym poglądem, bowiem w przypadku klasycznej ITA wyciągami brzozy obserwowano korzystne efekty w zakresie towarzyszącego zespołu anafilaksji jamy ustnej wywołanego spożyciem jabłka.**

Kolejne badania z Catholic University, Policlinico Gemelli, w Rzymie dokumentowały skuteczność wytwarzania tolerancji doustnym lub podjęzykowym podawaniem pokarmów u 42 pacjentów powyżej 16 roku życia cierpiących z powodu alergii pokarmowej (45). Na podstawie zachowania się surowicznych stężeń swoistych IgE i IgG4 autorzy sądzą, że mechanizm tej tolerancji może być podobny jak w przypadku alergii dróg oddechowych i na jady owadów. Inni autorzy sugerowali też skuteczność doustnego, trwającego przez 2 lata odczulania na alergeny jaja kurzego, jeśli nie ma ono anafilaktycznego mechanizmu (46).

**Odczulanie na pokarmy staje się coraz wdzięczniejszym przedmiotem badań, jednak zebrane dotychczas doświadczenia nie uzasadniają jeszcze traktowania takiego postępowania jako rutynowego, zwłaszcza, że mechanizmy nadwrażliwości na pokarmy mogą być różne, czego dowodem może być sugestia, że ciężkie reakcje anafilaktyczne po spożyciu orzechów mogą być uwarunkowane defektem enzymu acetylohydrolazy czynnika aktywującego płytki (47).**

Do tej ostatnie sugestii należy odnosić się krytycznie, ponieważ w ostatnim czasie rola czynnika aktywującego płytki jako mediatora reakcji alergicznych nie była eksponowana głównie z powodu słabej skuteczności klinicznej leków blokujących działanie tego mediatora.

## Inne problemy

Schmitt i wsp. na podstawie metaanalizy 15 badań nad stosowaniem cyklosporyny u 602 chorych na atopowe zapalenie skóry, zarówno dzieci jak i dorosłych stwierdzili, że skuteczność kliniczna zależała od dawki i czasu stosowania tego leku (48). Po 2 tygodniach leczenia małymi dawkami (<3 mg/kg masy ciała) obserwowano zmniejszenie stopnia ciężkości zmian (wskaźnik SCORAD) o 22%, przy leczeniu wyższymi dawkami (>4 mg/kg masy ciała) o 40%. Po leczeniu trwającym 6-8 tygodni średnią poprawę kliniczną oceniano na 55%.

### Potwierdzono zatem, że odpowiednio dawkowana cyklosporyna jest dobrą alternatywą w ciężkich przypadkach atopowego zapalenia skóry.

Na koniec warto wspomnieć ciekawą metaanalizę badaczy z University of Rochester dotyczącą występowania reakcji krzyżowych z cefalosporynami u chorych z alergią na penicylinę (49). Z wielu opublikowanych badań z lat 1960-2005 wybrano 9 spełniających założone kryteria.

### Analiza potwierdziła spostrzeżenia, że reakcje krzyżowe z penicyliną dotyczyły przede wszystkim cefalosporyn pierwszej, w mniejszym zaś stopniu drugiej i trzeciej generacji.

Piśmiennictwo: 1. Bousquet J i wsp. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007; 101: 1483-1492. 2. Kruszewski J. Kongres EAACI – Goeteborg 9-13.06.2007 r. *Puls* 2007; 10/150: 30-31. 3. Kruszewski R, Kruszewski J. 40 lat IgE. *Przewodnik Lekarza* 2007; 10:14-6. 4. www.ginasthma.com 5. Nizankowska-Mogilnicka E i wsp. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-1118. 6. Powell RJ i wsp.; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631-650. 7. Muraro A i wsp.; EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-871. 8. Gillissen A, Wirtz H, Hoheisel G. New perspectives in GINA Asthma Guideline 2006. *Med Klin (Munich)*. 2007; 102: 399-403. 9. Kruszewski J. Postępy w alergologii w 2006 roku. *Med. Prakt* 2007; 4/2007: 45-54. 10. Loza MJ, Chang BL. Association between Q551R IL4R genetic variants and atopic asthma risk demonstrated by meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 578-585. 11. Contopoulos-Ioannidis DG, Kouri IN, Ioannidis JP. Genetic predisposition to asthma and atopy. *Respiration* 2007; 74: 8-12. 12. Balicer RD i wsp. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics* 2007; 120: e1269-77. 13. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 661-666. 14. Linos E i wsp. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 1544-1550. 15. Koh MS i wsp. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: CD002739. 16. Philip G i wsp. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Chest.* 2007; 132: 875-883. 17. Tee AK i wsp. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: CD001281. 18. Bateman ED i wsp. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J.* 2007; 29: 56-62. 19. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2027-2039. 20. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 344-350. 21. Edwards SJ, Gruffydd-Jones K, Ryan DP. Systematic review and meta-analysis of budesonide/formoterol in a single inhaler. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 1809-1820. 22. Li HT i wsp. Combination therapy with the single inhaler salmeterol/fluticasone propionate versus increased doses of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiration.* 2007; 74: 33-43. 23. Rosewich M i wsp. Montelukast as add-on therapy to beta-agonists and late airway response. *Eur Respir J.* 2007; 30: 56-61. 24. Allayee H i wsp. The effect of montelukast and low-dose theophylline on cardiovascular disease risk factors in asthmatics. *Chest.* 2007; 132: 868-874. 25. Bakhireva LN, i wsp.; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 618-625. 26. Cox L, i wsp. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1373-1377. 27. Limb SL i wsp. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1378-81. 28. Omalizumab: new drug. *Asthma: too many unknowns for an anti-IgE.* *Prescrire Int.* 2007; 16: 179-82. 29. Klos K, Kruszewski R, Wrotek K. Nawracająca anafilaksja u chorej na astmę – efekt rocznego leczenia omalizumabem. *Alergia Astma Immunologia* 2007; 12: 225-30. 30. Beach J i wsp. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007; 131: 569-578. 31. Kollar C i wsp. Meta-analysis of the efficacy of a single dose of phenylephrine 10 mg compared with placebo in adults with acute nasal congestion due to the common cold. *Clin Ther.* 2007; 29: 1057-1070. 32. Canonica GW i wsp. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy.* 2007; 62: 359-366. 33. Lee TA, Pickard AS. Meta-Analysis of azelastine nasal spray for the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacotherapy.* 2007; 27: 852-859. 34. Ho CY, Tan CT. Comparison of antileukotrienes and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Am J Rhinol.* 2007; 21: 439-443. 35. Friedmann PS i wsp. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 1536-1540. 36. Jacobsen L i wsp. (The PAT investigator group). 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. 37. Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007; 35: 44-51. 38. Klunker S, i wsp; Immune Tolerance Network Group. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 688-695. 39. Mauroa M i wsp. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study. *Allerg Immunol (Paris).* 2007; 39: 119-122. 40. Röder E i wsp. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 892-898. 41. Grazax for hay fever? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2008; 46: 9-10. 42. Marogna M i wsp. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007; 142: 70-78. 43. Wöhrl S i wsp. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007; 144: 137-142. 44. Kinaciyan T i wsp. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1

homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 937-943. 45. Patriarca G, i wsp. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci.* 2007; 52: 1662-1672. 46. Buchanan AD i wsp. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 199-205. 47. Vadas P i wsp. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 28-35. 48. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 606-619. 49. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 136: 340-347.

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