

Postępy w alergologii w roku 2006

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Kruszewski

Klinika Chorób Infekcyjnych
i Alergologii, WIM w Warszawie

T E R A P I A

Progress in Allergology in 2006

S U M M A R Y

In this study the autor describes the most important publication In year 2006 associated with astma as GINA 2006, new position in allergic rhinitis ARIA UPDATE . Demonstated papers published in years 2006 dealing with diadnosis and treatment of AZS ,urticaria and contact dermatitis

W pracy omówiono najważniejsze publikacje z roku 2006 dotyczące astmy jak GINA 2006, nowe stanowisko w sprawie nieżytów nosa w materiale ARIA UPDATE. Zwrócono uwagę na opublikowane w 2006 materiały dotyczące definicji i klasyfikacji AZS, pokrzywek i wyprysku kontaktowego.

Kruszewski J.: Postępy w alergologii w roku 2006. Alergia, 2007, 1: 17-22

Rok 2006 był rokiem 100-lecia alergologii. Właśnie 100 lat temu ukazała się publikacja Clemensa von Pirqueta wprowadzająca ten termin do słownictwa medycznego. Rocznicę uczczono na Kongresie Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, który odbył się w Wiedniu, mieście, w którym działał von Pirquet (1), a w wielu polskich czasopismach ukazały się okolicznościowe artykuły poświęcone tej rocznicy (2, 3, 4, 5). W tym jubileuszowym 2006 r. alergolodzy byli szczególnie aktywni. Opublikowano wiele uaktualnień istniejących stanowisk oraz nowe stanowiska dotyczące określonych, ważnych z praktycznego punktu widzenia problemów.

Astma

Najważniejszym wydarzeniem minionego roku dla alergologów była publikacja mocno zmienionego stanowiska GINA 2006, co zbiegło się z publikacją „Wytycznych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego dotyczących postępowania w astmie oskrzelowej” (6, 7).

Moim zdaniem oba dokumenty są podobne, choć różnią się. Polskie wytyczne wychodzą naprzeciw zaleceniu GINA 2006 o potrzebie opracowywania regionalnych (krajowych) zaleceń adoptujących zalecenia GINA do istniejących warunków. Zalety wytycznych szerzej przedstawiono w numerze 29/3 Alergia z 2006 r.

Nowe stanowisko GINA 2006 sprawia wrażenie dokumentu roboczego. Jest znacznie krótsze niż dotychczas. Poprzedza je opis pracy zespołu nad uaktualnieniem, podsumowanie wprowadzonych zmian oraz nowy bardzo potrzebny rozdział dotyczący astmy u dzieci do lat pięciu. Jednak zasadniczą zmianą w GINA 2006 jest zwrócenie uwagi na problem kontroli astmy u pacjenta i uznanie go za podstawowy. W stanowisku przyjęto zatem bardzo praktyczne podejście wynikające z faktu, że lekarz-praktyk

spotykając się z chorym na astmę musi dokonać wyboru dalszego postępowania na podstawie odpowiedzi na 3 zasadnicze pytania:

1. Czy leczenie, które chory stosował do tej pory było na tyle wystarczające, że można je zmienić, zmniejszając dawki leków lub rezygnując ze stosowania określonych leków?
2. Czy leczenie, które chory stosował do tej pory było wystarczające i nie należy go zmieniać?
3. Czy leczenie, które chory stosował do tej pory nie było wystarczające i doszło do zaostrzenia astmy lub tylko pogorszenia kontroli choroby wobec czego należy wdrożyć postępowanie jak w zaostrzeniu albo zwiększyć dawki leków lub włączyć do leczenia nowe leki?

Konsekwencją tego prostego podejścia jest odejście od dotychczasowego podziału astmy na kliniczne stopnie ciężkości (zalecane nadal tylko w badaniach naukowych) i nadanie dużego znaczenia pojęciu kontroli astmy. Zostało ono w obecnym stanowisku precyzyjnie zdefiniowane przy użyciu parametrów klinicznych. Wyróżniono kilka stopni kontroli astmy: kontrolowana, słabo kontrolowana, niekontrolowana (brak kontroli) i jej wariant – zaostrzenie, co należy ustalać na podstawie wywiadu, w tym stosowania leków doraźnych oraz wyników badań czynnościowych układu oddechowego – spirometrii i pomiarów PEF.

Należy podkreślić, że istnieją już ciekawe próby dalszego uproszczenia określania stopnia kontroli astmy przy użyciu popularyzowanego w naszym kraju Testu Kontroli Astmy, który opiera się tylko na wywiadzie i pozwala ocenić stopień tej kontroli w czasie ostatnich 4 tygodni w skali punktowej od 5 do 25 pkt. oraz, co ważne, dobrze sprawdza się w praktyce (8, 9). W zależności od ustalonego stopnia kontroli astmy GINA 2006 proponuje wybór określonego wariantu (kroku) leczenia.

Całość zmian w GINIA 2006 została omówiona i doskonale skomentowana przez prof. Wacława Droszcza w poprzednim numerze *Alergia* (10).

Pisząc o Teście Kontroli Astmy warto wspomnieć o kolejnej, ciekawej publikacji zespołu COPD Questionnaire Study Group nad opracowaniem optymalnego kwestionariusza dla chorych na POChP, który podobnie jak Test Kontroli Astmy opierałby się na prostych wskaźnikach klinicznych i pozwalałby lekarzom praktykom z dużym prawdopodobieństwem wykrywać chorych na POChP w grupach ryzyka tej choroby (8, 11).

Taki kwestionariusz został opracowany i w obecnych badaniach porównano go z ocenami specjalisty z uwzględnieniem wyniku badania spirometrycznego (11). Wykazano, że w zależności od wyboru punktu odcięcia stawiane rozpoznania cechowała czułość zawierająca się w granicach 54-82% a swoistość 58-88%. W dalszych badaniach zostanie sprawdzone, czy kwestionariusz ten będzie można uprościć i czy zostanie on zaakceptowany przez lekarzy praktyków zajmujących się chorymi na POChP. W 2006 r. opublikowano też wyniki wielu badań nad strategią leczeniem astmy, które mogły zainteresować lekarza praktyka.

Badacze z Department of Respiratory Medicine i Wright Fleming Institute of Infection and Immunity, National Heart and Lung Institute, Imperial College w Londynie stwierdzili, że telitromycyna, antybiotyk z grupy ketolidów (o mechanizmie działania podobnym do makrolidów), zastosowana w dawce 800 mg/dobę przez 10 dni u dorosłych chorych na astmę w czasie do 24 godzin od zaostrzenia astmy, które wymagało doraźnej pomocy lekarskiej, powodowała istotnie większy spadek wskaźnika nasilenia objawów astmy niż placebo,

odpowiednio o 1,3 i o 1,0 pkt., co było statystycznie istotne dla całej grupy 278 zrandomizowanych chorych (12).

Biorąc pod uwagę wyniki badań serologicznych, PCR lub hodowli, u 61% chorych istniała możliwość zakażenia *Chlamydomphila pneumoniae* i/lub *Mycoplasma pneumoniae* jako przyczyny zaostrzenia. Nie stwierdzono jednak zależności między stanem bakteriologicznym chorych a odpowiedzią na leczenie telitromycyną w zakresie wskaźnika nasilenia objawów astmy. We wnioskach autorzy podkreślili, że korzystne działanie telitromycyny, która jednak częściej niż placebo wywoływała wymioty, nie jest jasne i wymaga dalszych badań, zwłaszcza, że antybiotyk ten podlega metabolizmowi wątrobowemu przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450, zatem może wchodzić w interakcje z innymi lekami, które stosowane są z powodu chorób alergicznych, bądź innych chorób. Publikacja ta stała się przedmiotem kilku komentarzy i polemik, co do zasad leczenia antybiotykami zaostrzeń astmy (13).

W innym badaniu (COMPACT) autorów z Department of General Practice and Primary Care, University of Aberdeen, Foresterhill Health Centre w Aberdeen podjęto próbę odpowiedzi na pytanie czy chcąc uzyskać poprawę w zakresie porannego PEF u dorosłych chorych na astmę i alergiczny nieżyt nosa lepiej podwoić dawkę budesonidu czy dołączyć lek przeciwleukotrienowy? (14).

Okazało się, że korzystniejsze było dołączenie montelukastu w dawce 10 mg/dobę, ponieważ w tej grupie po 12 tygodniach leczenia poranny PEF wzrastał istotnie statystycznie – o 9,2% w porównaniu do 6% w grupie z podwojoną dawką budesonidu. Wynik tego badania jest zgodny z najnowszymi zaleceniami stanowisk GINA 2006 oraz ARIA, które omówiono poniżej.

Badacze z Department of Pulmonology, University of Leiden, ocenili trzy strategie uzupełniania leczenia doraźnego astmy β -mimetykami (15).

U 3394 chorych na astmę w wieku powyżej 12 lat z 289 ośrodków w 20 krajach, leczonych budesonidem i formoterolem (160 μ g i 4,5 μ g 2 razy/dobę), ocenili wpływ uzupełnienia leczenia zastosowaniem na żądanie terbutaliny (0,4 mg), formoterolu (4,5 μ g) oraz budesonidu razem z formoterolem (160 μ g i 4,5 μ g) na przebieg pierwszego zaostrzenia astmy wymagającego leczenia szpitalnego, pomocy doraźnej lub podawania steroidów systemowych przez co najmniej 3 dni. Okazało się, że wszystkie 3 strategie były jednakowo dobrze tolerowane. Najlepszą z nich pod względem upływu czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia, jak również ich częstości było stosowanie budesonidu i formoterolu (19 zaostrzeń/100 chorych/rok), dalej formoterolu (29 zaostrzeń/100 chorych/rok) i na końcu terbutaliny (37 zaostrzeń/100 chorych/rok). Jednak liczba dni z zadowalającą kontrolą astmy zwiększyła się w podobnym stopniu w przypadku wszystkich strategii. Badanie to potwierdziło, że podobne do zalecanych w praktyce sposoby stosowania leków na żądanie przez chorych na astmę były skuteczne, choć różniły się pod względem wpływu na zaostrzenie astmy.

W metaanalizie kalifornijskich badaczy z Santa Clara Valley Medical Center w Kaliforni podjęto próbę odpowiedzi na ważne w obecnym czasie pytanie – czy stosowanie długodziałających β -mimetyków zwiększa ryzyko ciężkich, groźnych dla życia zaostrzeń astmy? (16).

Przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane itp., w których znaleziono 19 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, trwających co najmniej 3 miesiące, obejmujących łącznie aż ok. 34 tys. chorych. Wykazano, że stosowanie tych leków w porównaniu z placebo zwiększało częstość zaostrzeń wymagających hospitalizacji (OR,

2,6 [95% CI, 1,6-4,3]) i groźnych dla życia zaostrzeń astmy (OR, 1,8 [CI, 1,1-2,9]). Ryzyko konieczności hospitalizacji było częstsze w przypadku salmeterolu (OR, 1,7 [CI, 1,1-2,7]) i formoterolu (OR, 3,2 [CI, 1,7 to 6,0]) oraz odpowiednio w grupie dzieci (OR, 3,9 [CI, 1,7-8,8]) i dorosłych (OR, 2,0 [CI, 1,1 to 3,9]), przy czym zwiększenie częstości hospitalizacji nie było duże, bo wzrastało tylko o 0,7% w czasie 6 miesięcy. Mimo, że w wielu pracach nie notowano zgonów, stosowanie tych leków zwiększało ryzyko zgonu z powodu astmy (OR, 3,5 [CI, 1,3-9,3]), co jednak z powodu stosunkowo niewielkiej liczby notowanych zgonów wśród badanych, wymaga dalszych badań. Ogólnie biorąc, badanie to potwierdza słuszność zalecenia GINA 2006 i polskich wytycznych oraz opinii wielu badaczy, co do zwiększenia ostrożności w stosowaniu β -mimetyków o przedłużonym działaniu (6, 7, 17).

Badacze z Universite de Montreal odnieśli się do ważnego problemu bezpieczeństwa stosowania GKS w u kobiet w ciąży dokonując analizy 3 kanadyjskich baz danych obejmujących łącznie grupę 4561 ciężarnych chorych na astmę (18).

Prawie 40% z nich stosowało GKS w pierwszym trymestrze. Dawki GKS przeliczono na ekwiwalenty beklometazonu CSF i wyrażono jako 0, 1-500, 500-1000 i powyżej 1000 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. W całej badanej kohorcie u 418 (9,2%) urodzonych dzieci stwierdzono wady, jednak tylko u 278 były to wady istotne. Tylko 5,3% ciężarnych stosowało GKS w dawce powyżej 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Wyliczone ryzyko wystąpienia wad u noworodka w związku ze stosowaniem przez matkę GKS w pierwszym trymestrze ciąży wynosiło 0,77 (95% CI: 0,53-1,13) dla dawek 1- 500, 0,41 (95% CI: 0,19-0,92) dla dawek 501-1000 i 1,00 (95% CI: 0,42-2,36) dla dawek powyżej 1000 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, co ewidentnie potwierdziło obecny pogląd o wysokim bezpieczeństwie stosowania GKS u ciężarnych chorych na astmę.

Alergiczny nieżyt nosa

W roku 2006 dwukrotnie uaktualniono stanowisko ARIA dotyczące alergicznych nieżytów nosa.

W pierwszym uaktualnieniu dokonano oceny skuteczności metod leczniczych stosowanych w ramach tak obecnie propagowanej i modnej medycyny komplementarnej i alternatywnej. Opierając się na badaniach spełniających aktualnie aprobowane kryteria jakości stwierdzono, że nie ma dowodów skuteczności metod takich jak akupunktura, homeopatia, i ziołolecznictwo w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy (19).

Stanowisko to jest zgodne z wypracowanym przed wielu laty stanowiskiem ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego odnoszącym się do stosowania homeopatii, akupunktury i biorezonansu w leczeniu astmy i chorób alergicznych (20). Mimo takich opinii metody tego rodzaju są coraz popularniejsze w wielu rozwiniętych krajach oraz w Polsce, co wynika z obecnie propagowanej tolerancji, a nawet wymogu szacunku dla myślenia innego niż racjonalne.

W drugim uaktualnieniu ARIA uwzględniono nowe publikacje wyselekcjonowane na podstawie dość ostrych kryteriów, w których oceniano skuteczność zalecanych metod farmakologicznych. Wyniki tych badań potwierdziły słuszność pierwotnych zaleceń. Również korzystnie oceniono leczenie polegające na dołączaniu do dotychczasowego stosowanego leczenia innych leków, np. leków przeciwleukotrienowych i przeciwhistaminowych (21).

Przedstawiono też dowody skuteczności w alergicznych nieżytach nosa leków opracowanych na bazie przeciwciał anti-IgE, jak również dobre efekty kojarzenia takiego leczenia z immunoterapią alergenową. Podkreślono trudności leczenia alergicznego

nieżyty nosa u dzieci poniżej 4 lat przedstawiając jednak badanie dotyczące stosowania flutykazonu w tej grupie dzieci potwierdzające jego skuteczność i bezpieczeństwo.

W badaniu Ratnera i wsp. dokonano oceny skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji nowo wprowadzonego do leczenia astmy GKSw – cyklozenidu ale w postaci aerozolu donosowego.

Przeprowadzono je u 337 chorych na alergiczny nieżyt nosa powyżej 12 roku życia randomizowanych do grup: otrzymujących lek w dawce 200 µg raz/dobę i placebo przez 28 dni (22). Oceniano zarówno poranny i wieczorny wskaźnik objawów (TNSS) i wykazano, że zarówno w pierwszych 2 tygodniach, jak i w późniejszych okresach badania, w grupie cyklozenidu zahamowanie objawów było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo przy bardzo dobrej tolerancji leku. Wynik badania jest bardzo ciekawy, ponieważ w przypadku wziewnego stosowania cyklozenidu w leczeniu astmy uważa się, że lek ten nie działa od razu np. w jamie ustnej, ale dopiero po przedostaniu się do dróg oddechowych gdzie jest aktywowany przez występujące tam enzymy.

Pokrzywki, wyprysk kontaktowy i atopowe zapalenie skóry

W 2006 r. opublikowano też kolejne stanowiska lub uaktualnienia dotyczące alergicznych chorób skóry.

Pokrzywki w 2006 r. doczekały się dwuczęściowego stanowiska, które zostało już zaakceptowane przez wiele światowych organizacji i stowarzyszeń alergologów i dermatologów (23, 24).

Celem stanowiska było ujednoczenie definicji, podziału, stopni ciężkości i zasad diagnozowania pokrzywek. Stanowisko to nie wprowadziło nowych, rewolucyjnych zmian i tylko jasno sprecyzowało i ujednoczyło dotychczasowe, nieraz różne poglądy na wyżej wymienione formalne problemy związane z pokrzywką. Uważam jednak, że ma ono duże znaczenie, bowiem diagnostyka, podobnie jak i leczenie przewlekłej pokrzywki, należy zaliczyć do najtrudniejszych problemów w praktycznej działalności alergologa.

Lekami pierwszego rzutu nadal pozostają leki przeciwhistaminowe drugiej generacji. Jednak ich skuteczność nie zawsze jest zadowalająca. W takiej sytuacji, i to jest nowością, można stosować je w dawkach wielokrotnie (np. 4 razy) wyższych niż to dotychczas proponowano.

Autorzy zaleceń, jak należało oczekiwać, przestrzegają przed długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów systemowych i leków immunosupresyjnych np. cyklosporyny z powodu ciężkich objawów niepożądanych.

Jak wyżej wspomniano, w leczeniu pokrzywek oraz alergicznych nieżytów nosa ważne miejsce zajmują leki przeciwhistaminowe. Wiedza na temat skutecznego hamowania nie tylko objawów zależnych od histaminy przez te leki stale się poszerza, co pozwala mówić o ich przeciwwzpalnym działaniu. Zastanawiające, że w badaniach in vivo w modelu prowokacji skóry histaminą stwierdza się bardzo duże różnice w sile hamowania tej reakcji przez poszczególne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji. Np. w opublikowanych w 2006 r. badaniach Popova i wsp. aż 10 mg desloratadyny odpowiadało działaniu tylko 1,25 mg lewocetyryzyny (25). Podobne zależności stwierdziliśmy w naszych badaniach (26). Jednak te różnice nie mają bezpośredniego odzwierciedlenia w działaniu klinicznym, bowiem skuteczność leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, podobnie jak pierwszej, w leczeniu chorób

alergicznym, w tym pokrzywek, wydaje się być zbliżona. Jak wynika z opublikowanych w 2006 r. naszych badań przyczyną takiej sytuacji nie są różnice między modelami badawczymi czy czasem stosowania leków przeciwhistaminowych (26). Być może leki o słabszym działaniu przeciwhistaminowym, są mniej selektywne i blokują działanie innych mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej, lub być może efekt kliniczny w dłuższym czasie, w większym stopniu zależy od ich działania przeciwzapalnego. Ten drugi aspekt działania udokumentowano w badaniach in vitro i in vivo właściwie już dla wszystkich leków przeciwhistaminowych i choć nie jest ono zbyt silne, to nie wiadomo czy siła takiego działania obecnie dostępnych leków przeciwhistaminowych będącego wynikiem blokady bądź antagonizowania różnych czynników pozapalnych, jest podobna. Problem wyboru leku przeciwhistaminowego drugiej generacji do leczenia np. idiopatycznej przewlekłej pokrzywki może mieć znaczenie, gdy trzeba będzie zastosować go w dawce wyższej niż zalecana gdyż wtedy można będzie oczekiwać ujawnienia się działań niepożądanych.

Budzące dużo emocji i wykorzystywane w działaniach marketingowych firm działanie sedatywne najnowszych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji wydaje się być zjawiskiem raczej marginalnym, choć w badanej grupie liczącej ok. 24 tys. chorych występowało częściej w przypadku lewocetyryzyny niż desloratadyny (27).

Powoli zaczyna się też badać leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji pod kątem takich własności in vitro, które mogą być przyczyną działań niepożądanych ze strony serca.

Okazało się, że stosunkowo popularną w naszym kraju klemastynę, cechuje zdolność do hamowania kanałów potasowych (zależnych od HERG), co jak wiadomo w przypadku terfenadyny i astemizolu było przyczyną występowania groźnych dla życia tachyarytmii i wycofania z rynku (28).

W odróżnieniu od cetyryzyny i feksofenadyny dla desloratadyny udokumentowano silne własności przeciwmuskarynowe, zbliżone do działania leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji co, z jednej strony, może warunkować jej skuteczność kliniczną, a z drugiej, być przyczyną działań niepożądanych wynikających z działania przeciwcholinergicznego (29).

Nowe badania dotyczące stosowania połączeń leków przeciwhistaminowych z pseudoefedryną potwierdziły ich skuteczność, i to nawet w przypadku astmy lekkiej i średnio ciężkiej oraz, co może ważniejsze, stosunkowo wysokie bezpieczeństwo takich połączeń (30).

Obecnie dostępne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji uznano już za tak bezpieczne, że próbuje się opracować nowe sposoby ich podawania, m.in. w cukierkach do ssania i gumie do żucia (31).

Kontaktowe i atopowe zapalenie skóry

W 2006 r. w 17 rozdziałach i w 75 punktach stanowiska American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) i American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) w sposób wyczerpujący ustosunkowano się do wszystkich praktycznych problemów dotyczących kontaktowego zapalenia skóry (32). Trudno w obecnym przeglądzie omawiać wszystkie zalecenia, które nie odbiegają w istotny sposób od dotychczasowych, różniąc się w szczegółach, ale niewątpliwie warto polecić wszystkim alergologom zapoznanie się z proponowanymi zasadami stosowania najnowszych leków do stosowania miejscowego w leczeniu alergii kontaktowej – inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus), które do niedawna były zalecane w atopowym zapaleniu skóry.

W innym stanowisku, dotyczącym szczególnego rodzaju testów skórnych – atopy patch

test omówiono aktualny stan wiedzy na temat tego badania, szczególnie wskazań do jego wykonywania podkreślając, że dodatni wynik wymaga bardzo ostrożnego interpretowania w aspekcie diagnostyki praktycznej oraz, że istnieje jeszcze wiele problemów, które należałoby rozwiązać, aby badanie to stało się dobrym wystandardyzowanym narzędziem diagnostycznym (33). Do tych problemów można zaliczyć potrzebę opracowania optymalnych komór, podłoży oraz określenia optymalnych stężeń dla poszczególnych alergenów. Należy też wyjaśnić przyczyny fałszywie dodatnich wyników w przypadku niektórych alergenów – glutenu i mąki pszennej. Wg autorów, obecnie należy traktować ten rodzaj testów jako narzędzie poznawcze. Dla zalecania go w praktycznej diagnostyce konieczne są wielośrodkowe badania porównujące wyniki tych testów z wynikiem prób prowokacyjnych.

Inne międzynarodowe opracowanie przez European Academy of Allergology and Clinical Immunology, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology oraz grupę PRACTALL dotyczyło zasad diagnozowania i leczenia atopowego zapalenia skóry (34).

Przedstawiono w nim współczesną uaktualnioną wiedzę na temat patogenezy, uwarunkowań genetycznych i środowiskowych oraz diagnostyki i leczenia tej choroby.

Na podkreślenie zasługuje przedstawienie nowych badań dotyczących skuteczności immunoterapii alergenowej z użyciem alergenów roztoczy kurzu domowego, co istotnie zmienia dotychczas panujący pogląd o braku skuteczności, czy wręcz szkodliwości immunoterapii alergenowej w przypadku atopowego zapalenia skóry.

Na ciekawy aspekt leczenia atopowego zapalenia skóry zwróciła uwagę praca badaczy z University of Newcastle (35). Dotyczyła ona stosowania azatiopryny w leczeniu tej choroby. Autorzy wykazali, że lek ten może być cennym uzupełnieniem leczenia po opanowaniu zaostrzenia atopowego wyprysku przy użyciu glikokortykosteroidów. Mimo, że działanie leku może zależeć od aktywności enzymu – metylotransferazy tiopurynowej, która m.in. warunkuje jego toksyczny wpływ na szpik, praca autorów sugeruje, że polimorfizm w zakresie tego enzymu nie ma istotnego znaczenia dla efektu leczniczego.

Immunoterapia alergenowa

W zakresie tej metody postępowania w chorobach alergicznych, w roku 2006, podobnie jak w roku ubiegłym, dominowały opracowania dotyczące podjęzykowego sposobu podawania wyciągów alergenowych.

Jest to obecnie tzw. „gorący temat”, w ramach którego prowadzi się bardzo intensywne badania ponieważ, metoda stwarza szansę zrewolucjonizowania praktyki alergologicznej, oddając stosowanie immunoterapii alergenowej w ręce pacjenta. Warunkiem jest wykazanie, że ten sposób podawania szczepionki jest równie skuteczny jak metoda klasyczna i potwierdzenie dotychczasowych danych o wysokim bezpieczeństwie takiego podawania wyciągów. Jeśli badania wykażą, że tak jest w istocie, to należy się liczyć, że immunoterapia alergenowa zostanie oddana w ręce pacjenta i zacznie podlegać wszystkim znanym konsekwencjom samoleczenia, podobnie jak to ma miejsce w innych chorobach przewlekłych (pomyłki w dawkowaniu, odstawianie leczenia, samodzielna zmiana dawek itp.). Istnieją obawy, że nawet właściwa edukacja chorych nie będzie w stanie zapobiec tym negatywnym zjawiskom, których efektem może być globalne pogorszenie skuteczności tak wykonywanej immunoterapii alergenowej. Na razie, jak to podkreślono w omówieniu postępow w roku ubiegłym, istnieje wiele nierozwiązanych

problemów dotyczących stosowania tej metody, w szczególności brak jest kontrolowanych badań porównujących metodę podjęzykową z metodą klasyczną (36). Rok 2006 nie przyniósł ostatecznych konkluzji w tym zakresie ale ukazało się kilka publikacji zasługujących na omówienie.

Badacze z Allergy & Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, University of Genoa dokonali metaanalizy kontrolowanych prac dotyczących skuteczności metody podjęzykowej w grupie dzieci w wieku 3-18 lat (37). Problem jest istotny, ponieważ w niektórych pracach wykazywano brak skuteczności tej metody w grupach małych dzieci. Przeszukano bazy EMBASE, MEDLINE, LILACS i CINAHL z lat 1966-2006, wybierając badania randomizowane, kontrolowane placebo wykonane u chorych na alergiczny nieżyt nosa, w których jako miary skuteczności przyjęto wskaźnik objawów i zużycie leków, które dotyczyły 245 chorych w grupach immunoterapii podjęzykowej i 239 w grupie placebo. Metaanaliza wykazała, że u dzieci w wieku 3-18 lat chorych na alergiczny nieżyt nosa metoda ta była istotnie skuteczniejsza niż placebo, co było bardziej widoczne w przypadku odczulania na pyłki roślin i stosowania jej dłużej niż 18 miesięcy niż w przypadku roztoczy i czasu krótszego niż 18 miesięcy.

Zatem obecnie można uznać, że w przypadku alergicznego nieżytu nosa, zwłaszcza sezonowego, metoda podjęzykowa jest bardziej skuteczna niż placebo zarówno u dorosłych jak i u dzieci.

Ciągle jednak brak badań porównujących skuteczność metody podjęzykowej i klasycznej u chorych na alergiczne nieżyty nosa.

Inna metaanaliza brazylijskich badaczy z Division of Internal Medicine and Allergy and Immunology, Medical School of Marilia odnosiła się do kontrowersji stosowania metody podjęzykowej u chorych na alergiczną astmę (38). Wykonano ją na podstawie prace wyszukanych w bazach MEDLINE (1966-2005), EMBASE (1974-2005), LILACS (1982-2005) i Cochrane Library spełniających klasyczne kryteria. Ze znalezionych 119 badań do metaanalizy włączono 25 obejmujących łącznie 1706 chorych na astmę, przy czym 64% prac oceniono na 4 lub 5 punktów w skali Jadad. Wykazano, że metoda podjęzykowa u chorych na astmę była bezpieczna, jej skuteczność kliniczna była jednak niewielka (tylko w niektórych miarach uzyskano istotną poprawę) i wg autorów bardziej jednoznaczne stwierdzenia wymagają dalszych badań. Zatem problem skuteczności metody podjęzykowej w astmie pozostaje otwarty.

Badanie duńskich badaczy z Department of Respiratory Diseases, Aarhus University Hospital dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek podjęzykowych podawanych w postaci tabletek (GRAZAX, ALK-Abello, Horsholm, Dania) (39).

Chorych od co najmniej 2 lat na alergiczny sezonowy nieżyt nosa i/lub spojówek w przebiegu uczulenia na alergeny pyłków roślin (dodatnie testy skórne i/lub obecność alergenowo swoistych IgE w surowicy), w liczbie 634, pochodzących z 51 ośrodków w 8 krajach, randomizowano do grup otrzymujących leczenie aktywne oraz placebo przez okres co najmniej 16 tygodni przed sezonem pylenia z dalszą kontynuacją. Tylko 4% chorych nie ukończyło badania, a działania niepożądane były niewielkie (świąd w jamie ustnej). W porównaniu z placebo, w grupie aktywnie leczonych obserwowano istotne statystycznie 30% zmniejszenie wskaźnika objawów i 38% zmniejszenie wskaźnika zużycia leków. Metoda z użyciem tabletkowanych wyciągów jest zatem warta dalszych badań jako alternatywa dla stosowania mniej wygodnych roztworów wyciągów. W oczekiwaniu na szczepionki zawierające alergeny rekombinowane, z których rejestracja należy się liczyć w ciągu najbliższych 5 lat, dokonuje się adaptacji wiedzy teoretycznej na temat tolerancji immunologicznej i sprawdza się nowe kierunki mogące poprawić skuteczność i bezpieczeństwo metody. Badacze amerykańscy z Department of

Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology, Johns Hopkins University School of Medicine w Baltimore opublikowali wyniki II fazy swych kontrolowanych badań nad immunoterapią przy użyciu immunostylujących konjugatów DNA dla swoistych alergenów (40). Konjugat składający się z alergenu Amb a 1 i fosforotioatu oligodeoksyrybonukleotydu lub placebo podawano 25 dorosłym chorym uczulonym na ambrozię, sześciokrotnie raz w tygodniu przed sezonem pylenia i monitorowano przez 2 kolejne sezony pylenia ambrozji. Nie obserwowano istotnych objawów ubocznych lub niekorzystnych zmian wyników badań laboratoryjnych. Zarówno średni wskaźnik objawów nosowych jak i wskaźnik jakości życia w grupie leczonych aktywnie zmieniały się korzystne już w pierwszym i utrzymywała się to też w drugim sezonie pylenia. W grupie leczonej aktywnie obserwowano wzrost stężenia swoistych dla Amb a 1 przeciwciał w klasie IgG, a w sezonie pylenia poziom swoistych IgE nie zwiększał się. Dodatkowo, u leczonych aktywnie zmniejszała się liczba bazofilów wytwarzających IL-4 we krwi obwodowej. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że stosowanie tej szczepionki cechuje korzystny odległy efekt kliniczny, co upoważnia do przejścia do kolejnych faz badań.

Inne problemy

W 2006 r. ukazał się ważny document Adverse Reactions to Foods Committee American College of Allergy, Asthma and Immunology zawierający stanowisko dotyczące wprowadzania do diety małych dzieci pokarmów stałych, które jak wiadomo, mogą mieć znaczenie w rozwoju alergii pokarmowej (41).

Dokument powstał na bazie piśmiennictwa z lat 1980-2006, a jego analiza doprowadziła do wniosku, że wczesne wprowadzanie pokarmów stałych zwiększa ryzyko alergii pokarmowej, jednak poszczególne pokarmy różnią się co do zdolności do wywoływania alergii, okresu jej rozwoju, czasu jej trwania i przebiegu. Wprowadzanie pokarmów stałych powinno do diety dziecka być zindywidualizowane. W przypadku ryzyka alergii niektóre pokarmy mogą być wprowadzane już od 6 miesiąca życia, natomiast nabiał od 12 miesiąca, jaja od 24 miesiąca, a orzechy ziemne, ryby i owoce morza dopiero od 36 miesiąca. U zdrowych dzieci wszystkie pokarmy stałe można wprowadzać od 6 miesiąca, jednak poszczególne ich rodzaje należy wprowadzać ostrożnie – stopniowo i w niewielkich ilościach. Nie należy też wprowadzać zmiksowanych mieszanek pokarmowych dopóki nie pozna się reakcji na poszczególne składniki.

Poglądy na wartość różnych metod profilaktyki alergii w ciągu ostatnich lat uległy istotnym zmianom, co podkreślono w omówieniu z roku ubiegłego (36). Wiele dawnych propozycji zanegowano na podstawie wyników metaanaliz, a ich kolejne uaktualniania niewiele zmieniają (42). Nie uległy zmianom poglądy na temat wartości karmienia piersią, ale np. wnioski co diety ciężarnych i matek karmiących kończą się zwykle stwierdzeniami o konieczności dalszych badań w tym zakresie.

Warto też w tym miejscu wspomnieć o opracowaniu analizującym obecnie prowadzone w ramach Global Allergy and Asthma European Network badania kohortowe oceniające np. czynniki ryzyka zachorowania na astmę i choroby alergiczne (43). Ujednoczenie prowadzenia tych badań byłoby korzystne nie tylko z metodologicznego punktu widzenia i wartości wniosków ale także włączania takich badań do metaanaliz. Dokonano analizy 18 takich badań w 8 krajach Europy. W 13 z nich w diagnostyce uwzględniono ocenę IgE swoistych dla pokarmów i alergenów wziewnych, a w 12 i/lub wyniki punktowych testów skórnych. W niektórych badaniach wykonywane są badania czynnościowe płuc. Istnieje pewne zróżnicowanie poszczególnych badań w doborze parametrów oceny stanu pacjentów ale w zakresie subiektywnych wskaźników oceny chorych na alergiczny nieżyt nosa i astmę coraz częściej stosowany jest kwestionariusz badania ISAAC, niekiedy modyfikowany. W przypadku alergicznych chorób skóry brak jest jednolitego wzorca. W nawiązaniu do podniesionego w ub. roku problemu alergii na heparynę (36), warto

odnotować ukazanie się stanowiska Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, odnoszącego się do i szczegółowo opisującego postępowanie w przypadkach poheperykowej trombocytopenii (44). Na koniec chciałbym przedstawić pracę autorów francuskich z Allerbio Laboratory, którzy opublikowali wyniki swych badań nad identyfikacją głównego alergenu ziarna sezamowego (45). Częstość reakcji alergicznych na sezam, duża w Izraelu i krajach arabskich, wzrasta również w Europie, ponieważ jest on coraz częściej dodatkiem do różnych produktów spożywczych. Sezam bywa przyczyną bardzo ciężkich reakcji anafilaktycznych, napadów astmy, pokrzywki, obrzęków naczynioruchowych itp. Na podstawie wcześniejszych doświadczeń autorzy użyli swoistych surowic królików przeciwko dwóm frakcjom substancji olejowych sezamu o różnej masie cząsteczkowej – 15 (Ses i 5) i 17 (Ses i 4) kDa, które okazały się dwoma izoformami białaka – oleosyny. Przebadano surowice 32 chorych po przebyciu rozmaitych reakcji po spożyciu sezamu, u których nadwrażliwość potwierdzono dodatnią podwójnie ślełą próbą prowokacji. U 10 chorych punktowe testy skórne były negatywne i nie wykryto u nich swoistych dla sezamu IgE. Stwierdzono, że właśnie wymienione oleosyny były głównymi alergenami sezamu, najsilniej wiążącymi swoiste IgE u pozostałych chorych. Przynajmniej w części chorych ujemne wyniki punktowych testów skórnych mogły wynikać z braku oleosyn w wyciągach alergenowych do testowania lub ich zablokowaniu przez inne cząsteczki.

Piśmiennictwo

1. Kruszewski J. Wiedeński kongres Alergologów. Puls 2006; 137/9: 28-29.
2. Kruszewski J. W stulecie publikacji Clemensa von Pirqueta: Allergie, Meunchener medizinische Wochenschrift, 53; 1457-1458. Pol Merk Lek 2006; 20: 501-506.
3. Kurek M, Kruszewski J. 100 lat pojęcia alergii i jego twórcą Clemens von Pirquet (1874-1929). Med. Prakt. 2006/3; 181-183.
4. Kruszewski J. 100 lecie dokonania Clemensa von Pirqueta. Alergia astma Immunologia 2006; supl. 11: 110-113.
5. Kruszewski J. Alergologia ma 100 lat. Puls 2007; 141/1: 32-33.
6. GINA 2006 <http://www.ginasthma.org>
7. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego dotyczących postępowania w astmie oskrzelowej. Raport Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego w sprawie postępowania w astmie oskrzelowej. Warszawa, kwiecień 2006.
8. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, i wsp. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 59-65.
9. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, i wsp. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 549-556.
10. Droszcz W. GINA-2006. Co nowego? Alergia 2006; 30/4: 5-8.
11. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, i wsp. COPD Questionnaire Study Group. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. Chest. 2006; 129: 1531-1539.
12. Johnston SL, Blasi F, Black PN, i wsp. TELICAST Investigators. The Effect of Telithromycin in Acute Exacerbations of Asthma. N Engl J Med, 2006; 354: 1589-1600.
13. Little FF. Editorials. Treating Acute Asthma with Antibiotics – Not Quite Yet. N Engl J Med, 2006; 354: 1632-1634.
14. Price DB, Swern A, Tozzi CA, i wsp. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. Allergy 2006; 61: 737-742.
15. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, i wsp. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study. Lancet, 2006; 368: 744-753.
16. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, i wsp. Meta-Analysis: Effect of Long-Acting β -Agonists on Severe Asthma Exacerbations and Asthma-Related Deaths. Ann. Intern. Med. 2006; 144: 904-912.
17. O'Byrne PM, Adelroth E. β_2 de jure. Chest, 2006; 129: 3-5.
18. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, i wsp. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. Thorax 2006, on line 22.11.2006, 10.1136/thx.2006.062950.
19. Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, i wsp. ARIA update: I-Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1054-1062.
20. Kruszewski J. Metody medycyny alternatywnej w chorobach dróg oddechowych. W pod red. Ligęziński A, Jurkiewicz J. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu chorób górnych dróg oddechowych o podłożu immunologicznym. Urban&Partner, Wrocław 1999, 338-369.
21. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, i wsp. GA2LEN. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy. 2006; 61: 1086-1096.
22. Ratner PH, Wingertzahn MA, van Bavel JH, i wsp. Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 1142-1148.
23. Zuberbier T, Bindslev-Jense C, Canonica W, i wsp. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006; 61: 316-320.
24. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, i wsp. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. Allergy. 2006; 61: 321-331.
25. Popov TA, Dumitrascu D, Bachvarova A, i wsp. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. Inflamm Res 2006; 55: 241-244.
26. Kłos K, Kruszewski J, Kruszewski R, i wsp. Wpływ 5-dniowego stosowania zalecanych dawek cetiryzyny, desloratadyny, feksofenadyny 120 i 180 mg, lewocetyryzyny i loratadyny na pohistaminową reaktywność skóry i przepływ włósniczkowy – badanie randomizowane, kontrolowane placebo. Pol Merk Lek 2006; 21: 449-453.
27. Layton D, Wilton L, Boshier A, i wsp. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. Drug Saf 2006; 29: 897-909.
28. Ridley JM, Milnes JT, Hancox JC, i wsp. Clemastine, a conventional antihistamine, is a high potency inhibitor of the HERG K+ channel. J Mol Cell Cardiol. 2006; 40: 107-118.
29. Liu H, Zheng Q, Farley JM. Antimuscarinic actions of antihistamines on the heart. J Biomed Sci. 2006; 13: 395-401.
30. Nathan RA, Finn AF Jr, LaForce C, i wsp. Comparison of cetirizine-pseudoephedrine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant mild-to-moderate asthma: randomized, double-blind study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97: 389-96.
31. Noehr-Jensen L, Damkier P, Bidstrup TB, i wsp. The relative bioavailability of loratadine administered as a chewing gum formulation in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 437-445.
32. Beltrani VS, Bernstein IL, Cohen DE i wsp. Contact dermatitis: a practice parameter. Ann. Allergy Asthma Immunol 2006; 97: S1-S38.
33. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, i wsp. Position paper. EAACI/GA2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. Allergy 2006; 61: 1377-1384.
34. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, i wsp, for the European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Group. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969-987.
35. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 839-846.
36. Kruszewski J. Co nowego w alergologii w 2005 roku. Alergia 2006; 27/1: 5-11.
37. 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.
38. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, i wsp. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. Allergy. 2006; 61: 1162-1172.
39. 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: 434-440.
40. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, i wsp. Immune Tolerance Network Group. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. N Engl J Med. 2006; 355: 1445-1455.
41. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S; Adverse Reactions to Foods Committee; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97: 10-20.
42. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD000133, uaktualnienie 2006; 3: CD000133.
43. Keil T, Kulig M, Simpson A, i wsp; the working group of GA2LEN-WP 1.5 Birth Cohorts. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures – a GALEN initiative. Allergy. 2006; 61: 1104-1111.
44. Keeling D, Davidson S, Watson H; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol. 2006; 133: 259-69.
45. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JT, i wsp. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. Allergy. 2006; 61: 349-56.

Zamknij

Drukuj