

Immunoterapia podjęzykowa jest skuteczna i bezpieczna u dzieci

Sublingual immunotherapy is effective and safe in children

IZABELA KAŁUZIŃSKA-PARZYSEK, PAWEŁ MAJAK, JOANNA JERZYŃSKA, KATARZYNA SMEJDA, IWONA STELMACH

Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii UM w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Streszczenie

Wprowadzenie. W przeprowadzonych metaanalizach wykazano skuteczność immunoterapii podjęzykowej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy u dzieci uczulonych na pyłki roślin, jednakże w niektórych metaanalizach rozbieżność wyników uwzględnionych badań zmniejsza siłę wnioskowania. W prezentowanym badaniu zastosowano metodę immunoterapii podjęzykowej z uwzględnieniem najwyższej zarejestrowanej w Polsce dawki preparatu.

Cel pracy. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej w schemacie okołosezonowym oraz jej wpływu na parametry zapalenia w drogach oddechowych u dzieci uczulonych na pyłki traw chorych na alergiczny nieżyt nosa.

Materiał i metody. Trzydzieścioro dzieci, będących pod opieką poradni alergologicznej z powodu sezonowego alergicznego nieżytu nosa, włączono do 2-letniego, randomizowanego badania, prowadzonego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo. Pacjenci zostali losowo przyporządkowani do 2 grup – przyjmującej sezonowo standaryzowany ekstrakt alergenów pyłków traw w aplikatorze podjęzykowym (Staloral 300 IR, Stallergenes) (n=15) oraz otrzymującej sezonowo placebo w aplikatorze podjęzykowym (n=15). Analizie poddano wpływ SLIT na nasilenie objawów klinicznych alergicznego nieżytu nosa i spojówek, zużycie leków objawowych, czynność płuc, stężenie NO w powietrzu wydychanym oraz na nieswoistą nadreaktywność oskrzeli.

Wyniki. W drugim roku odczulania zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek, zużycia leków objawowych w grupie SLIT oraz zmniejszenie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym w porównaniu do grupy placebo i pierwszego sezonu immunoterapii. Nie zaobserwowano istotnego wpływu SLIT na parametry czynności płuc oraz na nieswoistą nadreaktywność oskrzeli.

Wnioski. Zastosowana metoda immunoterapii podjęzykowej okazała się skuteczna i bezpieczna u dzieci uczulonych na pyłki traw chorych na alergiczny nieżyt nosa. Uzyskane wyniki sugerują, że pomiar FENO ma istotne znaczenie kliniczne podczas monitorowania SLIT u dzieci.

Słowa kluczowe: *alergiczny nieżyt nosa, dzieci, immunoterapia podjęzykowa*

Summary

Introduction. The results of recent metaanalyses showed the effectiveness of SLIT (sublingual immunotherapy) in allergic rhinitis and asthma in children allergic to grass pollen. However, in some metaanalyses high variability of the results of these trials weaken the power of conclusion. In the present study we used the highest dose of extract (of the ones registered in Poland).

Aim of the study. To study the efficacy and safety of sublingual immunotherapy given pre-coseasonally (starting before the pollen season and continuing until the end of it) and its effect on inflammatory parameters in children with rhinitis allergic to grass pollen.

Materials and methods. Thirty children, recruited from our outpatient allergy clinic, with rhinitis, sensitive to grass pollen, participated in the 2-year prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. All patients were randomized according to a computer-generated allocation schedule into the two treatment arms: the pre-coseasonal SLIT group (n= 15) (Staloral 300 IR, Stallergenes), and the placebo group (n=15). We analyzed the effect of SLIT on allergic rhinitis and ocular symptoms, the use of rescue medication, lung function, FENO and bronchial hyperreactivity.

Results. In the second year of immunotherapy we observed the reduction of nasal and ocular symptoms, significant decrease in the use of rescue medication and FeNO level as compared to the placebo group and to the first year of immunotherapy. We did not observe any significant changes in the lung function and bronchial hyperreactivity after immunotherapy.

Conclusions. The applied regimen of SLIT was effective and safe in children with rhinitis allergic to grass pollen. The results suggest that the measurement of FENO level is clinically useful in monitoring SLIT in children.

Keywords: *allergic rhinitis, children, sublingual immunotherapy*

© *Alergia Astma Immunologia* 2011, 16 (3): 139-144
www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 20.08.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. med. Iwona Stelmach
Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii WSS im M. Kopernika
ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź
tel.: 48 42 689 59 72, fax: 48 42 689 59 73
e-mail: alergol@kopernik.lodz.pl

Wstęp

Jedyną metodą przyczynowego leczenia IgE-zależnych chorób alergicznych jest immunoterapia alergenowa [1,2]. Dostępne są szczepionki do leczenia iniekcyjnego (SCIT,

subcutaneous immunotherapy) oraz podjęzykowego (SLIT, *sublingual immunotherapy*). Indukcja alergenowo-swoistej tolerancji w układzie immunologicznym błon śluzowych zależy od liczby prezentowanych lokalnie alergenów [3].

Rozpoczęcie odczulania bezpośrednio przed sezonem pylenia daje możliwość kumulacji alergenów szczepionki i alergenów pochodzących z naturalnej ekspozycji, co może stanowić silny bodziec dla indukcji tolerancji alergicznej i zwiększyć efektywność leczenia. Wprawdzie metaanalizy wykazały skuteczność SLIT w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy u dzieci uczulonych na pyłki roślin, jednakże w niektórych metaanalizach wysoka zmienność wyników uwzględnionych badań zmniejsza siłę wnioskowania [4,5]. W związku z tym w ocenie skuteczności SLIT u dzieci należy analizować również pojedyncze doniesienia z badań wysokiej jakości. Dotychczasowe badania wskazują, że immunoterapia podjęzykowa jest bezpieczna, większość reakcji miejscowych charakteryzuje się łagodnym przebiegiem a reakcje ogólne występują sporadycznie [6]. W badaniach przeprowadzonych wcześniej w naszym ośrodku obserwowano brak zgodności między objawami klinicznymi a nasileniem zapalenia w drogach oddechowych u dzieci uczulonych na pyłki traw, otrzymujących SLIT [7,8]. Dane te sugerują, że skuteczność SLIT nie powinna być oceniana tylko parametrami klinicznymi. Celem prezentowanego badania była ocena skuteczności klinicznej immunoterapii podjęzykowej oraz wpływu na parametry zapalenia w drogach oddechowych u dzieci uczulonych na pyłki traw chorych na alergiczny nieżyt nosa. Oceniono również bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej zastosowanej w schemacie okołosezonowym.

Materiał i metody

Pacjenci

Do badania włączono 30 dzieci w wieku 6-18 lat, uczulonych tylko na pyłki traw, chorych na alergiczny nieżyt nosa, będących pod opieką Poradni Alergologicznej przy Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii UM w Łodzi. U siedmiorga dzieci współistniała astma oskrzelowa. Alergiczny nieżyt nosa rozpoznano w oparciu o międzynarodowe zalecenia (Raport ARIA, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) [9]. Rozpoznanie alergicznego nieżyty nosa postawione było minimum 2 lata przed rozpoczęciem badania. U wszystkich chorych potwierdzono IgE-zależny mechanizm choroby na podstawie punktowych testów skórnych oraz alergenowo swoistych IgE w surowicy.

Kryteria wykluczające stanowiły ciężkie uogólnione zdarzenia niepożądane, nieepizodyczne, uboczne objawy uogólnione (pokrzywki, bóle brzucha, wymioty, biegunki). Z badania wykluczono dzieci wymagające stałego stosowania kortykosteroidów miejscowych lub układowych. Rozpoznanie innych schorzeń, które mogłyby stanowić ryzyko zaostrzenia choroby lub wpłynąć na przebieg badania, a także inne przeciwwskazania do zastosowania SIT według EAACI, wykluczały z udziału w badaniu [10].

Badanie uzyskało zgodę Uczelnianej Komisji Etyki Badań Naukowych RNN/98/08/KE.

Pacjenci po uzyskaniu od nich i ich opiekunów pisemnej zgody na udział w badaniu (wszyscy otrzymali kopię dokumentów) zostali włączeni do badania.

Przebieg badania

Badanie zostało zaplanowane na 28 miesięcy (od września 2008 do marca 2011). W marcu 2009 roku, przed

sezonem pylenia traw, pacjenci zostali losowo przyporządkowani do następujących grup:

- otrzymującej sezonowo standaryzowany ekstrakt alergenów pyłków traw (tymotki łąkowej, tymotki wonnej, kunkówki pospolitej, życicy trwałej, wiechlina łąkowej) w aplikatorze podjęzykowym (Staloral 300 IR, Stallergenes) (n=15) – grupa SLIT;
- otrzymującej sezonowo placebo w aplikatorze podjęzykowym (Staloral 300 IR, Stallergenes) (n=15) – grupa placebo.

Verum i placebo zostały dostarczone przez firmę farmaceutyczną (Stallergenes SA, Antoni, Francja). Preparat z aplikatora podawany był klasycznie, wzrastająco przez 5 kolejnych dni (pierwsza kropla w dniu wizyty (10 IR), druga dawka – 3 krople (30 IR) dzień później, trzecia dawka – 5 kropli (50 IR) dwa dni później, czwarta dawka – 7 kropli (70 IR) trzy dni później, piąta dawka – 12 kropli (120 IR) równoważna 4 pełnym uciśnięciom aplikatora cztery dni później). Każdego następnego dnia pacjent otrzymywał 4 pełne uciśnięcia aplikatora podjęzykowo, rano, przed pierwszym posiłkiem. Faza aktywna trwała 6 miesięcy. Faza indukcji powtórzona była w marcu 2010 roku. W trakcie immunoterapii swoistej dozwolone były:

- leki antyhistaminowe donosowe i systemowe, glikokortykosteroidy donosowe, kromony, leki antyleukotrienne – stosowane w standardowym leczeniu alergicznego nieżyty nosa, glikokortykosteroidy wziewne w minimalnej dawce koniecznej do kontroli objawów astmy;
- dozwolone było standardowe leczenie infekcji.

Podczas badania dzieci nadal pozostawały pod opieką lekarza prowadzącego w poradni alergologicznej. Wszyscy pacjenci otrzymali kartę samooceny objawów klinicznych i zużycia leków. Próbę nieswoistej prowokacji oskrzeli metacholiną u wszystkich pacjentów przeprowadzono przed rozpoczęciem immunoterapii oraz po zakończeniu sezonów pylenia (na przełomie września/października 2009 i 2010 r.). Po zakończeniu sezonów pylenia zanalizowano kartę samooceny objawów klinicznych i zużycia leków. W połowie każdego z trzech kolejnych sezonów pylenia przeprowadzono badanie ogólnolekarskie, oceniono kartę samooceny, wykonano spoczynkowe badanie spirometryczne oraz dokonano pomiaru stężenia NO w powietrzu wydychanym.

Początek sezonu pylenia został zdefiniowany jako pierwsze 3 kolejne dni z nasileniem ekspozycji alergenowej 10 ziaren pyłków traw/m³ lub więcej. Za jego koniec przyjęto ostatni dzień przed 3 kolejnymi dniami z nasileniem ekspozycji alergenowej 10 ziaren pyłków traw/m³ lub mniej.

Metody badawcze

Karta samooceny objawów klinicznych

Kartę samoobserwacji objawów klinicznych opracowano w oparciu o Kwestionariusz Kontroli Chorób Alergicznych Wasserfallena [11,12].

Karta samooceny została oceniona jako suma wyników zużycia leków oraz objawów alergicznego nieżyty nosa, rejestrowanych przez pacjentów, podczas codziennej obserwacji w czasie sezonu pylenia (od marca do sierpnia). Analiza obejmowała liczbę punktów dla najbardziej popularnych

symptomów nieżyty nosa (katar, kichanie, swędzenie i blokada nosa), zapalenia spojówek (zaczerwienienie, łzawienie, świąd) i zaburzeń oddechowych (kaszel, chrypka i duszność).

Wynik od 0 do 3 został określony dla każdego objawu według poniższej instrukcji:

- objawy alergicznego nieżyty nosa: 0 (punktów) = brak objawów; 1 = objawy wystąpiły, ale nie wpływały na aktywność; 2 = objawy, które zakłócały aktywność życiową 1x dziennie; 3 = objawy, które zakłócały aktywność życiową 2 lub więcej razy dziennie;
- punktacja zużycia leków stosowanych w standardowym leczeniu alergicznego nieżyty nosa: 0 = nie stosowano, 1 = stosowano 1x na dobę, 2 = stosowano 2 lub więcej razy.

Wynik minimum dla każdego dnia wynosił 0, gdy nie było żadnych symptomów podczas dnia i w nocy) a wynik maksimum równy był 30, gdy dominowały nasilone objawy podczas dnia i w nocy.

Ponadto oceniano codziennie zużycie leków ratunkowych (Salbutamolu) oraz przeciwalergicznym, dozwolonych w badaniu (leki przeciwhistaminowe donosowe, dospojówkowe lub doustne, glikokortykosteroidy donosowe, kromony donosowe i dospojówkowe) oceniano w skali punktowej (1 punkt dla każdego leku). Dodatkowo w karcie samooceny pacjenci rejestrowali wystąpienie objawów niepożądanych.

Ocena czynności płuc

Spirometrię spoczynkową wykonano przy użyciu spirometru firmy Jaeger (MasterScreenBody; E Jaeger GmbH; Wurzburg, Germany), z oceną odwracalności obturacji po podaniu 200mcg Salbutamolu. Badanie przeprowadzano w pozycji siedzącej, w godzinach porannych (między 8:00-11:00), przy zachowaniu adekwatnej przerwy od zastosowania leków przeciwastmatycznych. Wzrost FEV1 >12% i >200ml uznano za znamienne. Wyniki interpretowano według obowiązujących standardów [13].

FeNO

Pomiar stężenia NO w powietrzu wydychanym wykonywano za pomocą analizatora NO, model 280i firmy Sievers Instruments, Inc (USA), zgodnie z zaleceniami American Thoracic Society [14,15]. Badania wykonywano przy wykorzystaniu techniki REB (Restricted Exhaled Breath), w której badany wykonuje spokojny, maksymalnie długi wydech, przez ustnik z indywidualnie dobranym oporem (powoduje to uniesienie podniebienia miękkiego i pozwala na uniknięcie wpływu powietrza z jam nosowych w wyniku badania). Wynik wyrażono wartością średnią z trzech kolejnych pomiarów i podanych w jednostkach ppb (*parts per billion*).

W celu zmniejszenia ryzyka uzyskania fałszywie zaniżonych wartości FeNO, co mogłyby być spowodowane uprzednią hiperwentylacją w trakcie badania spirometrycznego, pomiar stężenia tlenku azotu w wydychanym powietrzu poprzedzał wykonanie badania spirometrycznego.

Test nieswoistej prowokacji oskrzeli metacholiną

Badanie wykonano przy użyciu nebulizatora połączonego z dozymetrem firmy Jaeger (MasterScreenBody; E Jaeger GmbH; Wurzburg, Germany). Do prowokacji przygotowany był wyjściowy roztwór metacholiny o stężeniu 16mg/ml rozpuszczony w 0,9% NaCl. Inhalacja soli fizjologicznej na początku badania była inhalacją kontrolną, a badanie spirometryczne po tej inhalacji było traktowane jako wyjściowe, w stosunku do którego liczono 20% spadek FEV1. Pacjenci wykonywali kolejno 1, 2, 5, 13 głębokich, spokojnych wdechów (przy zamkniętym klipssem nosie), przyjmując kolejno następujące dawki metacholiny: 0,015 mg, 0,045 mg, 0,18 mg, 0,72 mg. Kolejne dawki przygotowywane były z roztworu wyjściowego 16 mg/ml automatycznie i dawkowane z nebulizatora w postaci aerozolu. Dwie minuty po każdej inhalacji wykonywano u pacjenta badanie spirometryczne. Kolejne dawki inhalowane były aż do uzyskania przynajmniej 20% obniżenia wartości FEV1 lub do przyjęcia najwyższej z dawek (0,72 mg) metacholiny przewidzianych w badaniu. Wartość PD [FEV1] była automatycznie wyliczana przez program komputerowy.

Metody statystyczne

W analizie danych zastosowano test Manna-Whitney'a lub test T-Studenta w zależności od rozkładu zmiennych. Zmienne nominalne i skategoryzowane porównywano testem chi2. P<0,05 uznano za istotne statystycznie.

Analizie poddano średnią wyników nasilenia objawów i zużycia leków w skalach punktowych z kolejnych sezonów pylenia traw, wyliczaną według reguły: średnia liczba punktów/ kumulacyjna koncentracja pyłków traw podczas sezonu pylenia x 1000. Informacje o stężeniach alergenów pyłków traw w Łodzi w rozpatrywanych sezonach pylenia traw (2009-2010 r.) uzyskano z Ośrodka Monitorowania Aeroalergenów Kliniki Immunologii, Reumatologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi [16].

Wyniki

Badanie ukończyło 25 pacjentów (13 w grupie SLIT oraz 12 w grupie placebo). We wszystkich 5 przypadkach przyczyną wyłączenia z badania była utrata kontaktu z pacjentem podczas badania. Charakterystykę pacjentów, którzy ukończyli badanie, przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka podstawowa pacjentów

| | Grupa Placebo N=12 | Grupa SLIT N=13 | P |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------|------|
| Wiek [lata] średnia (SD) | 8,1(3,3) | 8,3(3,3) | 0,88 |
| Płeć męska n (%) | 8(67) | 11(69) | 0,65 |
| FEV1 [% pred.] średnia (SD) | 96.4(11,2) | 97,2(10,2) | 0,74 |
| Współistnienie astmy n (%) | 3(25) | 4(30) | 0,68 |

Wpływ SLIT na objawy kliniczne

W drugim sezonie pylenia, w porównaniu z pierwszym, wykazano istotną redukcję nasilenia objawów nosowych oraz spojówkowych w grupie SLIT oraz w porównaniu do placebo (ryc. 1). Zaobserwowano również znamiennej redukcję zużycia leków w grupie SLIT oraz w porównaniu do placebo. Porównując drugi sezon pylenia z pierwszym, w grupie SLIT wykazano znamiennej redukcję sumarycznej oceny klinicznej uwzględniającej wszystkie objawy oraz zużycie leków.

Nie wykazano istotnych zmian w nasileniu objawów oskrzelowych u pacjentów ze współistniejącą astmą w obu badanych grupach.

Wpływ SLIT na czynność płuc oraz nieswoistą reaktywność oskrzeli

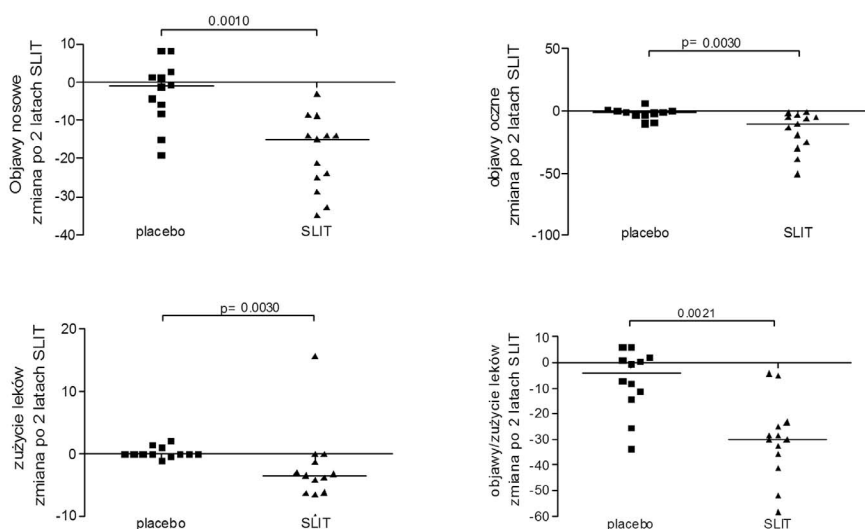
Nie zaobserwowano istotnego wpływu SLIT na parametry czynności płuc FEV1 oraz PEF oraz nieswoistą nadreaktywność oskrzeli (ryc. 2).

Wpływ SLIT na FeNO

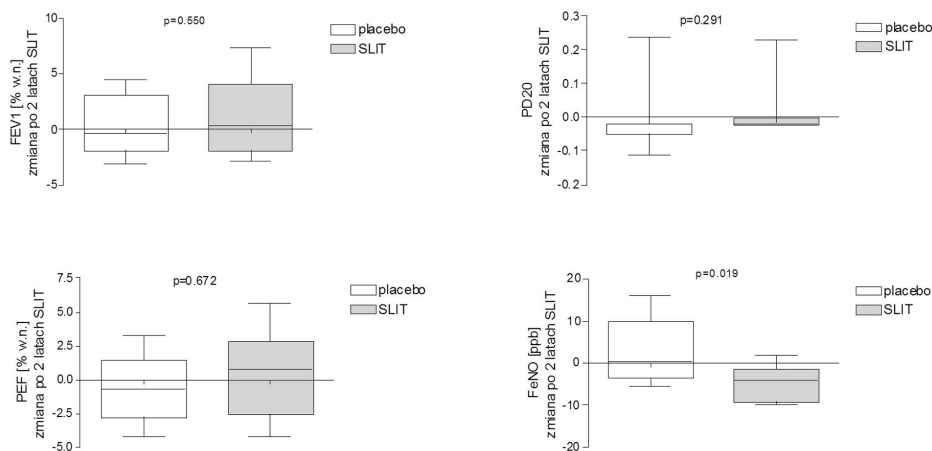
W drugim sezonie pylenia w porównaniu z pierwszym wykazano istotne zmniejszenie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydechowym w grupie SLIT oraz w porównaniu do placebo (ryc. 2). Wyniki FeNo u pacjentów chorych na astmę, otrzymujących GKS_w, pozostawały w przedziale kwartylowym dla całej grupy.

Dyskusja

Dotychczas opublikowano wiele badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej, a ich wyniki potwierdzają skuteczność SLIT u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa [4,6,17]. Jednakże wyniki publikowane zarówno w pojedynczych doniesieniach, jak i w metaanalizach, ze względu na różnorodność metodologiczną i trudną do porównania charakterystykę stosowanych preparatów (skład, ilość głównych alergenów, aktywność biologiczną oraz stopień oczyszczenia), mają ograniczoną wartość dla lekarza praktyka. Zastosowana w prezentowanym



Ryc. 1. Zmiana nasilenia objawów nosowych, spojówkowych, zużycia leków oraz sumarycznej oceny nasilenia objawów i zużycia leków po 2 latach leczenia w grupie otrzymującej placebo oraz grupie otrzymującej okołosezonowo immunoterapię podjęzykową (SLIT). Dane przedstawiono przy pomocy wyników dla poszczególnych pacjentów oraz mediany dla grupy.



Ryc. 2. Zmiana parametrów czynności płuc, nieswoistej nadreaktywności oskrzeli oraz stężenie tlenu azotu w powietrzu wydechanym po 2 latach leczenia w grupie otrzymującej placebo oraz grupie otrzymującej okołosezonowo immunoterapię podjęzykową (SLIT). Dane przedstawiono przy pomocy mediany dla grupy, przedziału kwartylowego oraz wartości ekstremalnych.

badaniu metoda immunoterapii podjęzykowej, z najwyższą zarejestrowaną w Polsce dawką preparatu, spowodowała istotne zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych alergicznego nieżytu nosa i objawów spojówkowych oraz redukcję zużycia leków ratunkowych i objawowych już po pierwszym sezonie odczulania. W drugim sezonie pylenia (w porównaniu z pierwszym), wykazano istotne zmniejszenie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydechym po zastosowaniu SLIT. Nie zaobserwowano natomiast wpływu SLIT na nadreaktywność oskrzeli i parametry czynności dróg oddechowych. Zastosowana metoda immunoterapii podjęzykowej okazała się bezpieczna i skuteczna dla dzieci chorych na sezonowy nieżyt nosa.

Metaanaliza dziesięciu badań przeprowadzonych u dzieci chorych na nieżyt nosa, opublikowana w 2006 roku, wykazała redukcję objawów klinicznych oraz zużycia leków po SLIT [4]. Bufer i wsp., w najnowszym badaniu, wykazali wysoką skuteczność immunoterapii miejscowej pyłkami traw u dzieci chorych na astmę i nieżyt nosa. Różnice pomiędzy grupą aktywną a placebo wynosiły 24% dla objawów nieżytu nosa i spojówek, 34% dla zużycia leków i 64% dla objawów astmy [18]. W prezentowanym badaniu uzyskano porównywalny stopień redukcji objawów nosowych i spojówkowych. Natomiast Roder i wsp. nie wykazali skuteczności klinicznej immunoterapii podjęzykowej pyłkami traw u dzieci w wieku 6-18 lat chorych na alergiczny nieżyt nosa i spojówek [19].

Uzyskane w badaniu obniżenie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydechym sugeruje, że pomiar FENO, czyli obiektywnego markera zapalenia, może mieć istotne znaczenie kliniczne podczas monitorowania SLIT u dzieci.

Metaanaliza Penagosa i wsp., obejmująca 9 badań DBPC (double-blind placebo controlled), w których oceniono skuteczność SLIT u dzieci chorujących na astmę, wykazała istotną poprawę kliniczną, jak również korzystny wpływ leczenia na zużycie leków. Zaobserwowano, że SLIT była bardziej skuteczna u dzieci uczulonych na roztocze kurzu domowego w porównaniu do dzieci uczulonych na pyłki. Zmniejszenie zużycia leków ratunkowych po leczeniu wy-

kazano jedynie u dzieci uczulonych na roztocze [20]. Natomiast z metaanalizy 25 badań Calamita i wsp. [21] wynika, że SLIT jest skuteczną metodą leczenia astmy, ale korzyści z jej stosowania nie są duże, nie zaobserwowano bowiem istotnego zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych w oparciu o analizę średnich różnic standardowych. W przedstawionej pracy nie wykazano istotnych zmian w nasileniu objawów oskrzelowych oraz parametrów czynności płuc u pacjentów ze współistniejącą astmą po immunoterapii. Jednakże wnioskowanie na temat wpływu SLIT na objawy astmy w badanej grupie nie jest możliwe ze względu na małą liczbę obserwacji.

Nie zaobserwowano istotnego wpływu SLIT na nieswoistą nadreaktywność oskrzeli. Próbę nieswoistej prowokacji z metacholiną wykonywano jednak (ze względów etycznych) we wrześniu, czyli już po zakończeniu sezonu pylenia, co wpłynęło na uzyskane wyniki.

Hoeks i wsp. dokonali analizy wyników 13 randomizowanych badań dotyczących SLIT: 5 badań przeprowadzono u dzieci uczulonych na roztocze kurzu domowego, 8 u dzieci uczulonych na pyłki traw. Wykazano, że ta metoda leczenia jest bezpieczna [6]. Przedstawiona praca dowodzi, że immunoterapia w formie podjęzykowej może być stosowana skutecznie w warunkach domowych. Potwierdzono dobrą tolerancję i bezpieczeństwo SLIT przy zastosowaniu wysokich dawek.

Ograniczeniem prezentowanej pracy jest brak wyników pomiarów wstępnych, co uniemożliwiło porównanie wyników uzyskanych pomiarów (sezon I i sezon II) z wartościami wyjściowymi. Taki schemat badania zaprojektowano z przyczyn etycznych, uwzględniając zbyt długi czas braku immunoterapii u dzieci otrzymujących placebo.

Zastosowana w prezentowanym badaniu immunoterapia podjęzykowa w schemacie przed i okołosezonowym u dzieci chorych na alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i spojówek okazała się skuteczna i bezpieczna, a obserwowane obniżenie stężenia NO w powietrzu wydechym po leczeniu wskazuje na działanie przeciwzapalne tej metody leczenia.

Piśmiennictwo

1. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S i wsp. The PAT Investigator Group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855-859.
2. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S i wsp. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
3. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 18-27.
4. 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 metaanalysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141-148.
5. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ i wsp. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 557-560.
6. Hoeks SB, de Groot H, Hoekstra MO. Sublingual immunotherapy in children with asthma or rhinoconjunctivitis: not enough evidence because of poor quality of the studies; a systemic review of literature. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 2: 261-268.
7. Majak P, Kaczmarek-Woźniak J, Brzozowska A i wsp. One-year follow-up of clinical and inflammatory parameters in children allergic to grass pollen receiving high-dose ultrarush sublingual immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(7): 602-606.
8. Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P i wsp. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 2009 Mar; 39(3): 401-408.
9. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160.

10. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW i wsp. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1-20.
11. Santanello NC, Barber BL, Reiss TF i wsp. Measurement characteristics of two asthma symptom diary scales for use in clinical trials. *Eur Respir J* 1997; 10: 646-651.
12. Wasserfallen JB, Gold K, Schulman KA i wsp. Development and validation of a rhinoconjunctivitis and asthma symptom score for use as an outcome measure in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 16-22.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V i wsp. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
14. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-2117.
15. American Thoracic Society Workshop. ATS Workshop Proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate: Executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 811-813.
16. www.umed.lodz.pl/KatedraImmunologii/
17. Calderón MA, Casale TB, Togias A i wsp. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 30-38.
18. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E i wsp. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 167-173.
19. Roder E, Berger MY, Hop WC i wsp. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 892-898.
20. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E i wsp. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133(3): 599-609.
21. Calamita Z, Saconato H, Pela AB i wsp. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systemic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration. *Allergy* 2007; 62: 704-705.