

Nowe drogi stosowania immunoterapii swoistej w chorobach alergicznych IgE-zależnych

SABINA CHYREK-BOROWSKA, ZIEMOWIT ZIĘTKOWSKI, ANNA ROGALEWSKA

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej, ul.M.Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok

W pracy przedstawiono nowe nieiniekcyjne metody immunoterapii swoistej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na dooskrzelową drogę podawania alergenu w proszku. Omówiono możliwe mechanizmy alternatywnych metod odczulania oraz dotychczasowe wyniki badań klinicznych.

Immunoterapia swoista jest uznawana przez wielu specjalistów alergologów za jedyne przyczynowe postępowanie w leczeniu chorób atopowych poza eliminacją uczulającego alergenu ze środowiska chorego. Jak wiadomo w patogenezie chorób atopowych istotną rolę odgrywa hyperergiczna reakcja na alergeny zewnątrzpochodne spowodowana przez wielokierunkowe zaburzenia wewnątrzustrojowej homeostazy, włączając mechanizmy immunologiczne, komórkowe, biochemiczne, receptorowe i inne [3,7,8,16,33]. Próba immunoregulacji tych zaburzeń jest immunoterapia swoista, która ma na celu indukcję tolerancji immunologicznej na alergeny, stanowiące bezpośrednią przyczynę choroby.

Po raz pierwszy swoiste odczulanie zastosowali w pyłkowym nieżycie nosa przed 85 laty Noon i Freeman. Mimo tak długiej historii i licznych obserwacji klinicznych immunoterapia swoista budziła przez wiele lat kontrowersyjne opinie lekarzy a mechanizmy jej działania pozostają nadal nie do końca wyjaśnione [8,14,20]. Być może odgrywały tu rolę trudności w oczyszczaniu i standaryzacji preparatów alergenowych, brak znajomości wskazań i przeciwwskazań do leczenia odczulającego, a co za tym idzie możliwość występowania poważnych odczynów anafilaktycznych, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym, a nawet zejściem śmiertelnym [8,9,20,33].

Obok możliwości występowania groźnych objawów niepożądanych, poważne ograniczenie immunoterapii stanowi wysoki koszt preparatów alergenowych, przewyższający znacznie leczenie farmakologiczne [4].

Niemniej w ostatnich latach doszło do podniesienia rangi i miejsca immunoterapii swoistej wśród innych metod leczenia stosowanych w alergologii. Przyczyniły się do tego liczne badania pogłębiające naszą wiedzę na temat patofizjologii odczynu alergicznego i chorób atopowych, a także mechanizmów działania swoistego odczulania [8,16,20].

Stale doskonalona standaryzacja diagnostycznych i terapeutycznych preparatów alergenowych, uzyskanie w następstwie modyfikacji chemicznej tzw. alergoidów pozbawionych działania alergizującego ale zachowujących właściwości immunogenne, wprowadzenie wyciągów typu depot pozwoliły na poprawę efektów klinicznych oraz ograniczenie objawów niepożądanych immunoterapii [4].

Najnowsze badania dotyczące wprowadzenia do immunoterapii rekombinowanych alergenów oraz syntetycznych peptydów, uwzględniających główne epitopy danych alergenów, wskazują na nowe możliwości celowanej supresji swoistych IgE oraz inaktywacji alergenowo swoistych komórek Th 2 [27].

Wśród nowych kierunków immunoterapii wymienia się także przygotowanie wyciągów alergenowych do stosowania innymi drogami niż parenteralna, a mianowicie doustnie, podjęzykowo, donosowo i dooskrzelowo [10,11,25]. Metody miejscowego odczulania określane mianem metod „alternatywnych” wydają się być znacznie bezpieczniejsze, a przez niektórych autorów oceniane jako podobnie skuteczne w porównaniu z klasyczną immunoterapią stosowaną podskórną.

Odczulanie doustne lub podjęzykowe

Odczulanie doustne lub podjęzykowe stosuje się przeważnie u osób dorosłych z wysoką nadwrażliwością na określone alergeny oraz u dzieci, u których ten sposób odczulania jest szczególnie wygodny i bezpieczny. W opinii wielu autorów doustna immunoterapia pozwala na stosowanie znacznie większych dawek alergenu niż to ma miejsce w klasycznym odczulaniu, co ma znaczenie w przyspieszeniu efektu klinicznego. W trakcie immunoterapii doustnej wykazano zmniejszenie reaktywności oskrzeli na swoistą prowokację alergenową, co korelowało z poprawą kliniczną. Większość autorów podkreśla dobrą tolerancję preparatów doustnych, a w szczególności podjęzykowych, wśród objawów niepożądanych wymienia

się rzadko występujące przejściowe zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego lub odczyn zapalny błony śluzowej jamy ustnej [2,4,14]. Creticos w przeglądzie z roku 1995 na temat doustnego odczulania stwierdza, iż zarówno metoda doustna jak i podjęzykowa wymagają dalszych bardzo skrupulatnych badań z zastosowaniem placebo w podwójnie ślepej próbie w celu ostatecznego potwierdzenia skuteczności klinicznej stosowanych preparatów, najlepszej drogi podawania, określenia optymalnej dawki alergenu i stopnia efektywności w porównaniu z konwencjonalną metodą iniekcji podskórnych przyjętej w immunoterapii klasycznej sezonowego i całorocznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej [14]. Wśród dostępnych na naszym rynku wyciągów alergenowych stosowanych innymi drogami niż parenteralna należy wymienić preparaty Wytwórni Surowic i Szczepionek w Krakowie (Biomed) do stosowania podjęzykowego w alergii pyłkowej: Perosall T3 (z pyłków 2 traw i zboża) Perosall T13 (z pyłków 12 traw i zboża), Perosall C (z pyłków 4 chwastów), Perosall D (z pyłków 3 drzew) [12].

Ponadto dobrze znane są wyciągi alergenowe firmy Alergopharma takie jak: Novo-Helisen oral, zawierający w swym składzie określone alergeny pyłków roślin lub roztoczy kurzu domowego. Wyciągi alergenowe do stosowania doustnego są również produkowane przez firmę czeską Sevac, a ostatnio wprowadzono preparaty firmy ALK.

Odczulanie dooskrzelowe i donosowe

Pierwsze próby miejscowej immunoterapii na terenie układu oddechowego były podejmowane prawie równocześnie z immunoterapią drogą podskórną i dotyczyły alergicznego nieżyty nosa. Były to jednak bardzo uproszczone i nie kontrolowane badania, najczęściej trudne do oceny, powodujące objawy miejscowego podrażnienia błony śluzowej nosa. Po dłuższej przerwie, w latach 70. i 80. pojawiły się prace oparte na podwójnie ślepej próbie z zastosowaniem standaryzowanych wyciągów wodnych, a w ostatnich latach - alergenów w proszku do insuflacji donosowej, a następnie dooskrzelowej [1,15,22,23,34,38].

Jak wiadomo, niekwestionowane wskazanie do immunoterapii swoistej, poza alergią na jad owadów żądliwych, stanowi pyłkowica (w tym nieżyt pyłkowy nosa, zapalenie alergiczne spojówek, sezonowa astma oskrzelowa), całoroczny alergiczny nieżyt nosa; mniej jednoznacznie wypowiadają się eksperci co do wskazań w odniesieniu do astmy oskrzelowej [5,21]. Niemniej, jeżeli jako podstawową zasadę przy kwalifikacji chorych przyjmuje się choroby atopowe, IgE-zależne, uzupełniając powyższe wskazanie zaleceniem, iż powinni być to chorzy w młodym wieku, uczuleni na jeden lub tylko na parę alergenów, to astma oskrzelowa z nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego może być także poważnie rozważana wśród wskazań do odczulania swoistego.

Ponieważ w stosunku do astmy oskrzelowej jest najwięcej kontrowersji i najpoważniejsze powikłania

w trakcie immunoterapii występowały właśnie u chorych z astmą, należy do tej grupy chorych podchodzić ze szczególną ostrożnością, stosować w razie potrzeby farmakoterapię prewencyjną lub prowadzić równocześnie immunoterapię i leczenie farmakologiczne zgodnie z zaleceniem ostatniego raportu ekspertów EAACI [21]. Wskazaniem do immunoterapii może być tylko astma o łagodnym przebiegu z udowodnioną nadwrażliwością na dany alergen [6,21].

W ostatnich latach pojawiły się pierwsze prace dotyczące alternatywnego odczulania w astmie oskrzelowej poprzez podawanie wzrastających dawek alergenu drogą wziewną [15,22]. Koncepcja dooskrzelowej immunoterapii swoistej opiera się na wyborze podobnej drogi wprowadzania alergenu w celach leczniczych, jaką dostaje się on do organizmu w następstwie ekspozycji naturalnej. Za słuszością takiego postępowania mogą przemawiać wyniki badań dotyczących immunizacji szczepionkami wirusowymi, w których wykazano, że podawanie tych preparatów w formie inhalacyjnej indukuje produkcję przeciwciał w układzie oddechowym częściej i w większym stopniu, niż ta sama szczepionka podawana parenteralnie [23,28]. Jak wynika z badań Tse Kam, parenteralna immunoterapia indukuje u pacjentów z alergią pyłkową statystycznie znamienne wzrost przeciwciał blokujących IgG, podczas gdy lokalna immunoterapia powoduje wzrost sekrecyjnego IgA [37].

W rozwoju metod lokalnej dooskrzelowej immunoterapii duże zasługi należy przypisać badaniom Melillo [22], a także Moshkevicza [29], którzy jako pierwsi podjęli próby inhalacyjnego odczulania chorych z astmą oskrzelową, spowodowaną alergią na roztocza kurzu domowego. Zasluga Melillo było dokładne opracowanie metody leczenia wziewnego, zarówno w odniesieniu do preparatu wodnego, jak też liofilizowanego alergenu w postaci proszku, gdzie jako nośnika użyto laktozy [25]. Inspiracją do tego rodzaju postępowania były doświadczenia autora z wyciągami alergenowymi w proszku, przygotowywanymi przez włoską firmę Lofarma do swoistych prób prowokacyjnych. Ażeby zapobiec ewentualnym odczynom spastycznym oskrzeli w przebiegu immunoterapii dooskrzelowej alergenami w proszku (wyciągi pyłków, roztocza kurzu domowego) Melillo zaproponował w czasie odczulania prewencyjne podawanie kromoglikanu sodowego (20 mg) 30 min. przed inhalacją i po 4- i 8-u godzinach po inhalacji alergenu. Metoda inhalacyjna immunoterapii w astmie znajduje się jeszcze w sferze badań klinicznych, jednak pojawiające się prace w piśmiennictwie i na kongresach alergologicznych oceniają wyniki dooskrzelowej metody odczulania bardzo pozytywnie, podkreślając jej równoważną efektywność z metodą klasyczną, a przede wszystkim bardzo dobrą tolerancję i brak jakichkolwiek niepożądanych objawów ogólnych [15,24,28,36,37].

Podobnie w ocenie klinicznej znajdują się preparaty proszkowe roztoczy kurzu domowego włoskiego Laboratorium Farmaceutycznego Lofarma, do stosowania

w inhalacji dooskrzelowej (Hypoinhal) oraz donosowej (Alerkin). W preparatach tych liofilizowany alergen roztoczy jest zawieszony na sproszkowanej laktozie (średnia cząsteczki poniżej 5 mikronów) i umieszczony w kapsułkach z utwardzonej żelatyny, w różnych kolorach, odpowiednio do stężenia alergenu. Alergeny są przygotowywane przez firmę z czystych roztoczy, hodowanych na środkach hipoalergicznym, poddanych procesom rafinacji niezbędnym do uzyskania frakcji 5KD. Po zastosowaniu jakościowych badań fizyko-chemicznych, immunologicznych i mikrobiologicznych antygeny zostały połączone z laktozą i umieszczone w kapsułkach. W celu ustalenia alergogenicznej aktywności produkt końcowy był miareczkowany z użyciem technik *in vivo* i *in vitro* i określony w jednostkach alergogennych (AU). Zestaw Hypoinhal składa się z części inicjującej (30 kapsułek o wzrastającym stężeniu od 5 do 1000 AU) oraz podtrzymującej (kapsułki o stężeniu 600, 800 i 1000 AU) w zależności od tolerancji osobniczej pacjenta. Preparat jest podawany wziewnie, za pomocą specjalnego turboinhalatora, jeden raz w tygodniu. Zgodnie z zaleceniem Melillo, insuflację alergenu należy poprzedzić dooskrzelowym podaniem kromoglikanu sodu, które powtarza się następnie po 4 i 8 godzinach, w celu zapobieżenia późnej reakcji spastycznej.

W Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku, po uzyskaniu zgody Komisji Etycznej, przeprowadzono badania wstępne nad skutecznością i tolerancją immunoterapii dooskrzelowej preparatem Hypoinhal u chorych na astmę oskrzelową w otwartej próbie. W czasie 7- miesięcznego badania obserwowano spadek liczby i intensywności objawów oraz konsumpcji leków, ograniczenie swoistej i nieswoistej nadreaktywności oskrzeli oraz zmiany w odpowiedzi immunologicznej [39,40]. Wyniki powyższych badań będą tematem oddzielnego doniesień.

Do immunoterapii donosowej ta sama firma produkuje zestawy pod nazwą Arlekin, zawierające alergeny pyłków różnych roślin lub roztoczy kurzu domowego. Każdy zestaw zawiera 60 kapsułek sproszkowanego alergenu o wartości alergogenicznej od 2,5 do 240 AU. Po zakończeniu terapii podstawowej istnieje możliwość immunoterapii podtrzymującej, w zależności od tolerancji pacjenta alergenami o wartości 80, 120, 160 lub 240 AU. Jak dotąd omawiane preparaty nie znajdują się na rynku polskim, natomiast rozpoczęto międzynarodowe badania w podwójnie ślepej próbie z zastosowaniem placebo, koordynowane przez Prof. Melillo, oceniające skuteczność proszkowych alergenów terapeutycznych. W badaniach tych bierze udział także Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych w Białymstoku.

W 1995 r. ukazała się ciekawa praca Passalacqua i Canonica na temat alternatywnych metod odczulania, w której autorzy, obok wyników własnych, przytaczają badania 10-ciu innych ośrodków [31]. Znaczną poprawę objawów alergicznego nieżyty nosa wykazano w 7-u z analizowanych ośrodków. Bardzo rzadko obserwowano

miejscowe objawy uboczne, nie występowały one zwłaszcza przy stosowaniu preparatów proszkowych. Wśród 6-u chorych, u których oznaczano sekrecyjną IgA w wydzielinie nosa, w 4-ch przypadkach stwierdzono wzrost tej immunoglobuliny. Obserwacje autorów dotyczyły 20 pacjentów cierpiących z powodu pyłkowego nieżyty nosa i/lub astmy oskrzelowej [31]. Badania były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w porównaniu z placebo. Wykazano poprawę score objawów tylko w grupie aktywnie leczonej, znamiennej redukcję nacieku neutrofilowego i eozynofilowego na terenie błony śluzowej nosa po prowokacji alergeniczej oraz znamiennej spadku ekspresji ICAM-1 na komórkach epitelium. Wyraźne ograniczenie nacieku zapalnego obserwowano do 6-u miesięcy po zakończeniu odczulania. Autorzy nie stwierdzali znamiennej przesunięć w poziomie swoistych IgG i IgE oraz rozpuszczalnej postaci ICAM-1 i ECP. Uzyskane wyniki świadczą, według autorów, o modulującym wpływie miejscowej immunoterapii na odczyn zapalny, spowodowany reakcją alergeniczną na poziomie molekularnym. Podkreślają także długotrwały efekt stosowanego leczenia [31].

Mechanizmy miejscowej immunoterapii

Opublikowane w ciągu ostatnich lat prace różnych autorów sugerują kilka mechanizmów, które mogą warunkować skuteczność lokalnej immunoterapii.

Andri i wsp. w swojej pracy opublikowanej w *Allergy* w 1992 r. [1] za najważniejsze uważają następujące mechanizmy:

1. indukcję lokalnej odpowiedzi immunologicznej ze wzrostem sekrecyjnego IgA i IgG
2. systemową odpowiedź immunologiczną z obniżeniem poziomu surowicznych sIgE i wzrostem przeciwciał blokujących klasy IgG,
3. indukcję specyficznej tolerancji alergenu na terenie narządu, który jest docelowym miejscem reakcji alergicznej i stymulacji lokalnej.

Gurgenidze i wsp. podkreślają zależność objawów alergii od niewydolności lokalnego układu immunologicznego na terenie narządu wstrząsu i braku eliminacji alergenu z powierzchni błony śluzowej wobec spadku poziomu sIgA. Za kryterium efektywności lokalnej immunoterapii uważają oni wzrost sIgA i spadek IgE [17].

Warto w tym miejscu przytoczyć znane powiedzenie Myginda: „jeśli błona śluzowa nie może powiedzieć A, mówi E” [30]. Również Mistrello [26] i Passalacqua [31] potwierdzają, że jednym z głównych mechanizmów warunkujących skuteczność miejscowej immunoterapii jest indukcja lokalnego układu immunologicznego z następującym wzrostem wydzielniczych IgA i IgG.

Maestrelli i wsp. podkreślają, iż wzrastające dawki inhalowanego alergenu mogą wywołać stan jego zwiększonej miejscowej tolerancji [19]. Podobnie Moscato i wsp. podkreślają fakt indukcji lokalnej tolerancji alergenu [28].

Biorąc po uwagę naturalną ekspozycję, nasilającą alergiczne zapalenie i nadreaktywność oskrzeli, pojawia się pytanie co warunkuje różną odpowiedź organizmu na immunoterapię i ekspozycję naturalną. Różnica wynika m.in. z różnych cech fizycznych naturalnych cząstek (granulki kału roztoczy) w porównaniu ze zmikronizowanym alergenowym ekstraktem, użytym do immunoterapii o zbadanej ilości, rozmiarach i wartości alergogenicznej, co może warunkować odmienną odpowiedź biologiczną [32]. W przypadku naturalnej ekspozycji występuje nasilenie alergicznego zapalenia i nadreaktywności, w przypadku hyposensibilizacji natomiast mamy do czynienia z indukcją zależnej od komórek T lokalnej tolerancji w stosunku do inhalowanych antygenów (Holt, 1982) [18].

W 1992 r. Corbetta i wsp. [13] opublikowali ciekawą pracę, w której przedstawili własne poglądy na mechanizmy warunkujące efekty kliniczne lokalnej immunoterapii. Według autorów w przebiegu miejscowej immunoterapii dochodzi do:

- opróżnienia lokalnych komórek efektorowych wobec powtarzającej się stymulacji.
- wzrostu swoistej i nieswoistej tolerancji alergenu;
- zmniejszenia uwalniania mediatorów z mastocytów i bazofoili prowokowanych przez nieswoistą osmotyczną stymulację.

Powtarzana inhalacja niewielkich dawek antygeny może ukierunkować stan IgE izotypowo-specyficznej tolerancji, która powoduje długotrwałą protekcję przeciwko uczulającym antygenom. Przypuszcza się, że mechanizmy powodujące tę formę tolerancji powodują aktywację IgE izotypowo-specyficznych CD8+ supresorowych komórek T w regionalnych węzłach chłonnych układu oddechowego, miejscu podawania alergenu [35].

Crimi i wsp. podkreślają fakt zmniejszenia nasilenia późnej fazy alergicznego zapalenia na terenie układu oddechowego, co wiąże się z ograniczeniem swoistej nadreaktywności na dany alergen [15].

Jak wynika z powyższego przeglądu alternatywnych metod immunoterapii swoistej, budzą one uzasadnione nadzieje, iż jako pozbawione poważniejszych reakcji niepożądanych i względnie proste w stosowaniu mogą stanowić rzeczywiście korzystną alternatywę w stosunku do tradycyjnych metod immunoterapii w leczeniu atopowych chorób układu oddechowego.

Jednakże brak dokładnego poznania mechanizmów działania miejscowej immunoterapii oraz dostatecznej liczby wieloośrodkowych, kontrolowanych badań klinicznych i jednoznacznej oceny skuteczności nowych metod, ogranicza w chwili obecnej ich szersze stosowanie w alergologii.

W wielu ośrodkach zagranicznych jak również krajowych prowadzone są obecnie badania metodą podwójnie ślepej próby nad skutecznością i ewentualnymi mechanizmami działania wyciągów alergenowych do stosowania doustnego (podjęzykowego) w terapii swoistej alergii pyłkowej oraz nadwrażliwości na alergeny roztoczy kurzu domowego.

Warto też wspomnieć, iż w czasie Kongresu Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w listopadzie b.r. w Katowicach odbędzie się łączona sesja Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego na temat immunoterapii w czasie której między innymi Prof. G.W.Canonica z Włoch przedstawi wyniki swoich ostatnich badań na temat alternatywnych metod immunoterapii swoistej.

Piśmiennictwo

1. Andri L. et al.: Local nasal immunotherapy in allergic rhinitis to Parietaria. *Allergy* 1992, 47, 318.
2. Baltaziuk-Białek H., Zawisza E., Pachecka J., Białek S.: Ocena kliniczna doustnej szczepionki Perosall w swoistej immunoterapii pyłkowicy traw. *Nowa Medycyna*, II, 7/95: 17.
3. Bousquet J. et al.: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. I. In vivo and in vitro parameters after short course of treatment. *J.Allergy Clin.Immunol.*1985, 5: 734.
4. Bousquet J.: Subcutaneous and local specific immunotherapy in perspective. *Expressions*, 1995, 1: 2.
5. Bousquet J. et al.: Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1988, 6: 971.
6. Bousquet J., Hejjaoui A., Michel F.B.: Specific immunotherapy in asthma. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1990, 86: 292.
7. Chyrek-Borowska S.: Leczenie odczulające w chorobach atopowych układu oddechowego. Leczenie wybranych chorób układu oddechowego, red. T.Plusa, wyd. Sanmedia, W-wa 1992: 65.
8. Chyrek-Borowska S.: Immunoterapia swoista - mechanizmy działania. *Postępy w alergologii*, red. T.Plusa, wyd. Medpress, 1994.
9. Chyrek-Borowska S.: Groźne dla życia objawy ogólne i narządowe w przebiegu immunoterapii swoistej i testów skórnych. *Stany zagrożenia życia w pneumonologii i alergologii*, red. T.Plusa, wyd. Sanmedia, W-wa 1993, 92.
10. Chyrek-Borowska S.: Dychawica oskrzelowa. *Farmakoterapia chorób alergicznych*, red. S.Chyrek-Borowska i K.Wiśniewski, wyd. PZWL, W-wa 1993: 132.
11. Chyrek-Borowska S.: Sprawozdanie z pobytu na XIV Międzynarodowym Kongresie Alergologii i Immunologii Klinicznej (ICACI) w Kyoto, Japonia (13-18.X.1991 r.).
12. Chyrek-Borowska S., Ziętkowski Z.: Alternatywne metody immunoterapii. w: *Postępy w aerozoloterapii*, T.Plusa (red.) 1996: 132-138.
13. Corbetta L. i wsp.: Improvement of fog exercise-induced bronchoconstriction after local and subcutaneous immunotherapy in mite asthma. *Allergol.Immunopathol.* 1992, 20,2: 61-66.

14. Creticos P.S.: A review of oral specific immunotherapy. *Expressions*, 1995, 1: 11.
15. Crimi E. et al.: Local immunotherapy with Dermatophagoides extract in asthma. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1991, 3: 721.
16. Durham S.R.: Immunotherapy. *Archivos Argentinos de Alergia e Inmunologia Clinica*, 1995, 26, Supl. 1: 35.
17. Gurgendze G. i wsp. : Comparitive estimation of general and local humoral immunity indicators in connection with local immunotherapeutic treatment. *Allergol.Immunopathol.* 1990, 18, 6: 325-329.
18. Holt P.G., Leivers S.: Tolerance induction via antigen inhalation. Isotype specificity, stability and involvement of suppressor T cells. *Int.Arch.Allergy App.Immunol.* 1982, 67: 155-160.
19. Maestrelli P. i wsp.: „Inhibition of allergen induced late asthmatic reactions after local immunotherapy with inhaled extract of D. pt.” XIII Congress EAACI, Budapest 1986.
20. Malling H.J.: Immunotherapy - Indications and contraindications. *Archivos Argentinos de Alergia e Inmunologia Clinica*, 1995, 26, Supl.1: 48.
21. Malling H.J., Weeke B.: Immunotherapy. EAACI position paper. *Allergy* 1993, 14, 7.
22. Melillo G. et al.: Local Hyposensitization by Inhalation in Allergic Asthma. *Respiratory Allergy*, ed. Masson, 1980: 203.
23. Melillo G.: Local immunotherapy by inhalation in allergic asthma. *Respiration* 1984, 46: 109.
24. Melillo G. et al.: The Rationale for Local Immunotherapy in Allergic Asthma. XIII Congress EAACI - Budapest 1986.
25. Melillo G., Cocco G., Centanni G.: The use of allergen in powder form for provocation tests and for local immunotherapy in allergic asthma. *European Congress of Allergol. and Clin.Immunology*, Budapest, May 5-10 1986.
26. Mistrello G.: Detection of IgE-binding activity in serum after intranasal treatment of normal rabbits with Pjudaica extract. *Allergy*, 1991, 46: 52-58.
27. Mohapatra S.S., Sehon A.H.: Therapeutic Potential of Recombinat Allergens. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 1992, 99: 265.
28. Moscato G. et al.: Local Immunotherapy by Inhalation of a Powder Extract in Asthma Due to House Dust Mite Dermatophagoides pteronyssinus: A Double-Blind Comparison with Parenteral Immunotherapy. *J.Invest.Allergol. Clin.Immunol.* 1991, 1 (6): 383.
29. Moshkevich V.S.: Local immunotherapy for chronic respiratory allergic pathology with allergens aerosols. *Treatment of bronchial asthma. Allergol. et Immunopathol.* 1985, 134: 317.
30. Mygind N.: *Nasal Allergy*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1979: 363.
31. Passalacqua G., Canonica W.: Local nasal immunotherapy: Efficacy and safety. *Expressions*, 1995, 1: 8.
32. Platt - Millis T.A.E, Chapman M.D.: Dust mites: Immunology, allergy diseases and enviromental control. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1987, 80: 755-777.
33. Romański B.: Immunoterapia w chorobach atopowych. w: *Farmakoterapia chorób alergicznych*. red. Chyrek-Borowska S., Wiśniewski K. PZWL, W-wa, 1993.
34. Schumacher M.J., Pain M.C.F: Intranasal Immunotherapy with Polymerized Grass Pollen Allergens. *Allergy* 1982, 37: 241.
35. Sedgwick J.D., Holt P.G.: Induction of IgE secretors cells and IgE isotype - specific suppressor T-cells in the respiratory lymphnodes of rats in response to antigen inhalation. *Cell. Immunol.* 1985, 94: 182.
36. Tari M.G. et al.: Immunotherapy by Inhalation of Allergen in Powder in House Dust Allergic Asthma. *Clinical and Immunological Effects*. XIII World Cong. of Asthma - Japan 1990.
37. Tse Kam S.: Secretory and serum antibody responses to local immunotherapy in patients with pollen allergy. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1974, 53: 114.
38. Welsh P.W. et al.: Preseasonal intranasal immunotherapy with nebulized short ragweed extract. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1981, 67, 3: 237.
39. Ziętkowski Z.: Ocena nowej metody immunoterapii swoistej alergenami w postaci proszku do stosowania drogą wziewną u chorych na astmę oskrzelową uczulonych na roztocza kurzu domowego. *Rozprawa doktorska*. Akademia Medyczna w Białymstoku, 1996.
40. Ziętkowski Z., Siergiejko Z., Chyrek-Borowska S.: Effect of local specific immunotherapy with mite allergens on specific and non-specific bronchial hyperreactivity in asthmatics. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology EAACI'95, Madrid, Spain, 24-25 June 1995, *Proceedings II*.

New ways of applying specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases

CHYREK-BOROWSKA S., ZIĘTKOWSKI Z., ROGALEWSKA A.

Summary

In the paper a new non-injective methods of specific immunotherapy are presented with particular reference to the use of allergen in powder form for local immunotherapy in allergic asthma. The possible mechanisms of alternative hyposensitization methods and the results obtained so far in clinical studies are presented.