

Immunoterapia alergenami: szczepionki terapeutyczne w chorobach alergicznych cz. II

Stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia *

Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases part II. WHO Position Paper *

CHAIRMEN: J. BOUSQUET (FRANCE), R. F. LOCKEY (USA), H.-J. MALLING (DENMARK)

PANEL MEMBERS: E. ALVAREZ-CUESTA (SPAIN), G. W. CANONICA (ITALY), M. D. CHAPMAN (USA), P. J. CRETICOS (USA), J. M. DAYER (SWITZERLAND), S. R. DURHAM (UK), P. DEMOLY (FRANCE), R. J. GOLDSTEIN (USA NIAID), T. ISHIKAWA (JAPAN), K. ITO (JAPAN), D. KRAFT (AUSTRIA), P. H. LAMBERT (SWITZERLAND WHO), H. LØWENSTEIN (DENMARK), U. MÜLLER (SWITZERLAND), P. S. NORMAN (USA), R. E. REISMAN (USA), R. VALENTA (AUSTRIA), E. VALOVIKTA (FINLAND), H. YSSEL (FRANCE)

American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI), European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI), IUIS/IAACI Subcommittee on Allergen Standardization, Japanese Society of Allergology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), World Health Organization (WHO)

endorsed by

American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI), International Association of Asthmology (Interasma)

Immunoterapia alergenami polega na podawaniu choremu na chorobę alergiczną wzrastających dawek szczepionki alergenowej, aż do osiągnięcia dawki, która efektywnie zmniejsza nasilenie objawów związanych z ekspozycją na alergen.

Kontrolowane badania wykazały, że immunoterapia jest efektywnym sposobem postępowania w pyłkowicy, alergicznym nieżycie nosa, astmie atopowej i uczuleniu na jad owadów błonkoskrzydłych.

Postępowanie w chorobach alergicznych polega na unikaniu ekspozycji na alergen, leczeniu farmakologicznym, immunoterapii oraz edukacji pacjenta. Immunoterapia winna być stosowana w skojarzeniu z pozostałymi formami leczenia; jej celem jest zniesienie występowania u pacjenta objawów związanych z ekspozycją na alergen.

Immunoterapia alergenowa jest wskazana u chorych, którzy posiadają swoiste przeciwciała IgE przeciwko klinicznie istotnym alergenom. Decyzja o rozpoczęciu immunoterapii powinna być podejmowana po rozważeniu potencjalnej skuteczności leczenia farmakologicznego, dawek i rodzaju stosowanych leków, których użycie jest konieczne do kontrolowania objawów oraz możliwości skutecznego unikania narażenia na alergen.

Odpowiedź w immunoterapii jest swoista dla zastosowanych alergenów. Mieszanki alergenowe zawierające alergeny, na które pacjent nie jest uczulony, nie powinny być stosowane.

Lekarze powinni znać miejscową i regionalną aerobiologię i ekspozycję pacjenta na czynniki środowiskowe w miejscu pracy i w domu. Szczepionki stosowane w immunoterapii swoistej powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w dziedzinie alergologii (alergologii/immunologii klinicznej).

Jakość szczepionek alergenowych ma podstawowe znaczenie zarówno dla rozpoznania, jak i leczenia. Tam, gdzie tylko jest to możliwe powinny być stosowane szczepionki standaryzowane, o znanej sile i dacie ważności.

Zastosowanie dobrze scharakteryzowanych i wystandaryzowanych szczepionek umożliwiło określenie dawki podtrzymującej na poziomie 5-20 mg alergenu na jedną iniekcję dla wielu alergenów pierwotnych. Skuteczność terapeutyczna koreluje z powyższymi dawkami.

Największe ryzyko immunoterapii swoistej stanowi anafilaksja. Dlatego też immunoterapia powinna być stosowana przez (lub w obecności) lekarza, który odbył odpowiednie przeszkolenie, potrafi rozpoznać wczesne objawy wstrząsu anafilaktycznego i włączyć odpowiednie postępowanie.

Optymalny czas trwania immunoterapii swoistej jest nadal nieznan. Większość lekarzy zaleca 3 do 5 lat immunoterapii u pacjentów, u których stwierdza się poprawę. Niemniej jednak decyzja o przerwaniu immunoterapii powinna być podejmowana indywidualnie.

Szereg badań sugeruje, że immunoterapia jadami owadów błonkoskrzydłych może być przerwana u większości pacjentów po 3-5 latach leczenia. Jednak decyzja ta powinna mieć charakter indywidualny.

Słowa kluczowe: immunoterapia swoista, szczepionki terapeutyczne

* Opublikowano w *Allergy* 1998; 53 (44 suppl.): 1-42 i przedrukowano za pozwoleniem i dzięki uprzejmości Munksgaard International Publishers

* Reprinted from *Allergy* 1998; 53 (44 suppl):1-42 with kind permission of Munksgaard International Publishers

1. Wstęp
2. Standaryzacja, przechowywanie i mieszanie szczepionek alergenowych
 - 2.1. Wstęp
 - 2.2. Standaryzacja alergenów
 - 2.3. Szczepionki alergenowe stosowane w immunoterapii
3. Mechanizmy immunoterapii
 - 3.1. Wstęp
 - 3.2. Stężenia immunoglobulin w surowicy
 - 3.3. Komórki efektorowe
 - 3.4. Odpowiedź limfocytów
4. Skuteczność podskórnej immunoterapii
 - 4.1. Wstęp
 - 4.2. Cele immunoterapii
 - 4.3. Immunoterapia jadami owadów błonkoskrzydłych
 - 4.4. Immunoterapia alergenami wziewnymi
 - 4.5. Meta-analiza skuteczności immunoterapii w astmie oskrzelowej
 - 4.6. Immunoterapia mieszkami alergenowymi u dzieci cierpiących na astmę atopową
 - 4.7. Długotrwała skuteczność immunoterapii
 - 4.8. Współpraca pacjenta
5. Bezpieczeństwo immunoterapii
 - 5.1. Wstęp
 - 5.2. Czynniki ryzyka reakcji niepożądanych ogólnoustrojowych nie zakończonych śmiercią
 - 5.3. Czynniki ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych immunoterapii ze skutkiem śmiertelnym
 - 5.4. Czynniki ryzyka w immunoterapii swoistej
 - 5.5. Środki bezpieczeństwa podczas immunoterapii
 - 5.6. Zalecane wyposażenie gabinetu immunoterapii
 - 5.7. Podsumowanie
6. Inne drogi podawania szczepionek w immunoterapii swoistej
 - 6.1. Wstęp
 - 6.2. Wydajność i bezpieczeństwo
 - 6.3. Uwagi praktyczne
 - 6.4. Wnioski
7. Immunoterapia u dzieci
 - 7.1. Wstęp
 - 7.2. Zalety immunoterapii u dzieci
 - 7.3. Problemy w immunoterapii u dzieci
8. Wskazania
 - 8.1. Względne przeciwwskazania do immunoterapii
 - 8.2. Immunoterapia u pacjentów uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych
 - 8.3. Immunoterapia podskórna w alergicznym nieżycie nosa i spojówek oraz w astmie oskrzelowej
 - 8.4. Inne drogi podawania immunoterapii
 - 8.5. Wskazania do stosowania immunoterapii u dzieci
9. Koszty
10. Przyszłe strategie w immunoterapii swoistej
 - 10.1. Szczepionki przyszłości
 - 10.2. Nowe systemy podawania
 - 10.3. Zastowanie alergenów nie powodujących anafilaksji, fragmentów alergenowych lub peptydów w aktywnej immunoterapii
 - 10.4. Hapteny głównych alergenów wiążące IgE w celu biernego wysycenia komórek efektorowych oraz indukcja powstawania przeciwciał blokujących
 - 10.5. Immunizacja plazmidowym DNA
 - 10.6. Przeciwciała alergenowo-swoiste oraz fragmenty przeciwciał stosowane w biernej terapii w narządach efektorowych reakcji alergicznej
 - 10.7. Immunoterapia humanizowanymi przeciwciałami anti-IgE lub mimotopami IgE
11. Niezbędne badania kliniczne

Skróty

- AAAAI – *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*
 ACAAI – *American College of Allergy, Asthma and Immunology*
 AU – jednostka alergenowa
 BAU – biologiczna jednostka alergenowa
 CBER – *Center for Biologic Evaluation and Research*
 EAACI – *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*
 ESPACI – *European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology*
 EU – *European Union*
 IAACI – *International Association of Allergy and Clinical Immunology*
 IU – jednostka międzynarodowa (j.m.)
 IUIS – *International Union of Immunological Societies*

5. Bezpieczeństwo immunoterapii

5.1. Wstęp

Podczas immunoterapii może pojawić się szereg objawów niepożądanych, zarówno miejscowych jak i ogólnych.

Działania niepożądane miejscowe dotyczą miejsca wykonania iniekcji. Dzieli się je na te, które pojawiają się w ciągu 20-30 minut po wstrzyknięciu oraz później niż po 30 minutach od chwili jego wykonania. Zwykle są odczuwane przez pacjenta jako dyskomfort. Jeśli występują, wymagają zazwyczaj zmniejszenia dawki szczepionki.

Guzki podskórne w miejscu wstrzyknięcia występują najczęściej podczas stosowania szczepionek adsorbowanych na związkach glinu [261]. Mogą istnieć przez dłuższy czas, zwykle jednak znikają bez śladu i nie wymagają modyfikacji stosowanej dawki. U pacjentów, u których guzki te mają charakter przetrwały powinno stosować się szczepionki nie zawierające związków glinu [262].

Działania niepożądane ogólnoustrojowe charakteryzują się występowaniem objawów ogólnych lub dolegliwości ze strony narządów odległych od miejsca wstrzyknięcia. Objawy takie pojawiają się najczęściej w ciągu kilku minut po podaniu szczepionki (rzadko później niż po 30 minutach). EAACI w swoim stanowisku na temat immunoterapii [4] zaproponowała klasyfikację działań niepożądanych ogólnoustrojowych (tab. IX). Pojawienie się tego rodzaju objawów niepożądanych wymaga zmiany standardowego schematu immunoterapii.

Prospektywne badania nie wykazały związku immunoterapii z pojawieniem się chorób immunologicznych, mimo opublikowania kilku kazuistycznych doniesień na ten temat [263,264].

Tabela IX. Stopniowanie reakcji ogólnoustrojowej (wg Mallinga i Weeke [4])

1. Reakcje nieswoiste Objawy prawdopodobnie pojawiające się w mechanizmie niezależnym od IgE-: np. dyskomfort, ból głowy, bóle stawów itp.
2. Reakcje ogólnoustrojowe łagodne Łagodna astma i/lub nieżyt nosa (PEFR powyżej 80% wartości należnej lub najwyższej zanotowanej u pacjenta) ustępujące po leczeniu antyhistaminikami lub β_2 -agonistami
3. Reakcje ogólnoustrojowe nie zagrażające życiu Pokrzywka, obrzęk naczyniowo-ruchowy lub ciężka astma (PEFR poniżej 60% wartości należnej lub najwyższej zanotowanej u pacjenta) ustępujące po odpowiednim leczeniu
4. Wstrząs anafilaktyczny Szybko pojawiające się objawy w postaci świądu, rumienia, przekrwienia, skurczu oskrzeli etc. wymagające intensywnej terapii

5.2. Czynniki ryzyka reakcji niepożądanych ogólnoustrojowych nie zakończonych śmiercią

Według danych opublikowanych w 38 pracach [265] tego typu powikłania pojawiają się w ciągu 15-20 minut od momentu podania szczepionki, bez względu na stosowany schemat immunoterapii. Większość takich reakcji jest łagodna i daje się opanować przy użyciu typowych sposobów postępowania. W dwóch spośród 38 cytowanych prac czas pojawienia się reakcji korelował z jej ciężkością. Niektóre reakcje ogólnoustrojowe rozpoczynały się po 30-60 minutach od momentu podania szczepionki [266].

Astma oskrzelowa wydaje się być istotnym czynnikiem ryzyka układowych powikłań immunoterapii [267,268]. Źle leczona astma i FEV1 poniżej 70% wartości należnej są czynnikami ryzyka wystąpienia reakcji oskrzelowej [145,269]. Pacjenci chorujący na astmę zazwyczaj mają cięższe reakcje oskrzelowe niż nie chorujący na astmę [270]. W jednej z prac [265] na przeanalizowanych 2989 przypadków ogólnoustrojowych powikłań immunoterapii, większość z nich nie była poprzedzona pojawieniem się dużych reakcji miejscowych.

Leki przyjmowane przez pacjenta mogą chronić go lub prowokować wystąpienie działań niepożądanych w toku immunoterapii. β -blokery są znaną powszechnie grupą leków nasilających reakcje ogólnoustrojowe i zaburzających immunoterapię. Dwa niezależne raporty wykazały, że stosowanie, przed podaniem szczepionki, premedykacji polegającej na podaniu metylprednizonu, ketotifenu i preparatu długo działającej teofiliny zmniejsza częstość występowania reakcji ogólnych [268,271]. Również inne prace wskazują na korzyści płynące z zastosowania premedykacji [272]. Wykazano również, że H1-blokery zmniejszają częstość występowania działań niepożądanych immunoterapii [273-275].

Zastosowanie wysokich dawek, silnych, standaryzowanych szczepionek zawierających alergeny wziewne [5,228,268,271,276,277] oraz immunoterapii typu „rush” jadami [5,49,160, 278-282] lub alergenami wziewnymi [283] może być związane ze wzrostem częstości reakcji ogólnoustrojowych.

Prospektywne badania wykonane przez AAAAI nad działaniami niepożądanymi immunoterapii jadami objęło 1410 pacjentów [278]. 92% pacjentów osiągnęło dawkę podtrzymującą. U 12% chorych wystąpiły ogólnoustrojowe działania niepożądane. Częstość występowania świądu, obrzęku naczyniowo-ruchowego i pokrzywki była zbliżona do częstości pojawiania się łagodnych, umiarkowanych lub poważnych reakcji ogólnoustrojowych. Ciężkość reakcji ogólnoustrojowych nie wykazywała związku z ciężkością reakcji po uzdłeniu, objawami podczas testów skórnych, dawką jadu, wynikami testów skórnych, ani z najniższym stężeniem jadu dającym dodatni wynik testu skórnoego. Większość reakcji ogólnoustrojowych pojawiała

się pomiędzy dawkami 1mg i 50mg oraz po uzyskaniu dawki podtrzymującej. Jady pszczoł i owadów rodzaju *Polistes* najczęściej powodowały reakcje ogólnoustrojowe.

Innymi czynnikami, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych są: nieprawidłowa technika wstrzyknięcia lub błąd w dawkowaniu.

5.3. Czynniki ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych immunoterapii ze skutkiem śmiertelnym

W 1986 roku Brytyjski Komitet Bezpieczeństwa w Medycynie przedstawił 26 przypadków zgonów związanych z immunoterapią, które zdarzyły się w Wielkiej Brytanii od 1957 roku; pięć z nich miało miejsce w ciągu poprzedzających raport 18 miesięcy [284]. Większość przypadków tych zgonów było związanych z epizodami zaostrzenia astmy oskrzelowej.

Następny rok przyniósł analizę AAAAI, prezentującą 46 zgonów, które miały miejsce w latach 1945-1984. W trzydziestu przypadkach dostępne były dane pozwalające na analizę przyczyn [285]. Sześć zgonów związanych było z wykonanymi testami skórnymi, a pozostałe z immunoterapią. Średni wiek pacjentów wynosił 33 lata (zakres 7-70 lat). Czynnikiem ryzyka okazały się astma u chorych w trakcie zaostrzenia, wysoki stopień uczulenia, oraz przyjmowanie przez pacjentów β -blokerów. Piętnaście spośród 24 zgonów związanych było z immunoterapią i charakteryzowało się początkiem objawów występującym w ciągu 20 minut od momentu podania szczepionki. U trzech chorych początek objawów miał miejsce w ciągu 30 minut, u pozostałych po 30 minutach. Późniejsza praca [286] opisywała 17 przypadków zgonów związanych z immunoterapią, które miały miejsce w latach 1985-1989. U 65% pacjentów zgon wystąpił w okresie zwiększania dawki; innymi czynnikami odpowiedzialnymi za wystąpienie zgonu była nowa fiolka niestandardyzowanej szczepionki, błąd w dawce lub nieprawidłowe dawkowanie, brak obserwacji pacjenta po wstrzyknięciu oraz wykonanie iniekcji w domu. Początek objawów wystąpił w ciągu 20 minut u 11 chorych, pomiędzy 20 a 30 minutami u jednego pacjenta oraz po czasie dłuższym niż 30 minut u jednego chorego. W obu publikacjach przyczyny śmierci były związane z zaburzeniami oddychania. Tak więc, chorzy z astmą oskrzelową poddawani immunoterapii wymagają specjalnej uwagi. Inne opisy przypadków [287-289] przyniosły podobne wnioski.

5.4. Czynniki ryzyka powikłań w immunoterapii swoistej

W związku z powyższym istnieje konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na czynniki ryzyka i konieczne jest podjęcie działań zmniejszających ryzyko immunoterapii. Opublikowane dotychczas instrukcje

[4,265,285,290] podkreślają konieczność przeszkolenia całego personelu w leczeniu reakcji ogólnoustrojowych. Wskazane jest stosowanie wyłącznie standaryzowanych szczepionek. Znanymi, istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań w immunoterapii są:

1. błędy w dawkowaniu
2. obecność objawowej astmy
3. wysoki stopień uczulenia (wybitnie dodatnie testy skórne lub wysokie stężenie IgE-swoistych)
4. stosowanie przez chorego β -blokerów
5. pierwsza iniekcja z nowej fiolki szczepionki
6. iniekcje podczas zaostrzenia objawów.

5.5. Środki bezpieczeństwa podczas immunoterapii

Odsetek pacjentów, u których występują reakcje ogólnoustrojowe związane z immunoterapią jest mały, ale wydaje się wzrastać przy stosowaniu przyspieszonych schematów odczulania oraz przy dużych dawkach u szczególnie wrażliwych pacjentów.

Podawanie dawki podtrzymującej szczepionki jest związane z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż okres wzrastających dawek lub przyspieszone protokoły odczulania.

Wykazano w sposób przekonujący, że stosowanie premedykacji przy użyciu antyhistaminików zmniejsza częstość niepożądanych objawów ogólnych, niemniej jednak nie pozwala na skrócenie czasu obserwacji po szczepieniu. Niektórzy badacze sądzą również, że taka premedykacja maskuje występowanie ogólnych objawów niepożądanych.

Dwudziestominutowy okres obserwacji zalecany przez AAAAI jest wystarczający w immunoterapii konwencjonalnej [291]. EAACI zaleca 30 minutowy okres obserwacji [4]. Wydłużenie tego okresu jest konieczne u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka i w następujących sytuacjach:

1. protokoły przyspieszone („*rush*”)
2. niestabilna astma oskrzelowa; choroba powinna być ustabilizowana przy użyciu leków przed każdą kolejną dawką szczepionki
3. wysoki stopień uczulenia
4. leczenie β -blokerami.

5.6. Zalecane wyposażenie gabinetu immunoterapii

Gabinet immunoterapii powinien być wyposażony w następujący sprzęt i leki [292]:

1. słuchawki lekarskie oraz aparat do mierzenia ciśnienia
2. opaski uciskowe, strzykawki, igły do iniekcji podskórnych oraz wenflony
3. wodny roztwór adrenaliny 1:1000 [4,292,293]
4. sprzęt do podawania tlenu
5. zestaw do przetaczania płynów
6. rurki ustno-gardłowe
7. antyhistaminiki w ampułkach

8. glikokortykosteroidy w ampułkach do iniekcji dożylnych
9. lek wazopresyjny.

Umiejętność zastosowania wymienionych leków i sprzętu przez przeszkolony personel powinna umożliwiać wystarczające postępowanie wstępne w większości, jeśli nie we wszystkich przypadkach reakcji ogólnoustrojowych występujących podczas immunoterapii. Postępowanie to polega przede wszystkim na rozpoznaniu wczesnych objawów takich reakcji oraz natychmiastowym podaniu adrenaliny.

Istnieje kilka zabiegów inwazyjnych stosowanych (w rzadkich przypadkach) w leczeniu reakcji ogólnoustrojowych:

1. bezpośrednia laryngoskopia
2. kardiowersja elektryczna
3. tracheotomia
4. dosercowe podawanie leków.

Powyższe zabiegi, niezbędne w rzadkich sytuacjach, niosą ze sobą, obok oczywistych korzyści, również określone ryzyko dla chorego, jeśli nie są stosowane w odpowiednich warunkach przez wyszkolony personel. Nie jest zatem uzasadnione wymaganie ich dostępności w gabinecie immunoterapii [294].

5.7. Podsumowanie

Rocznie wykonuje się kilka milionów iniekcji szczepionek w immunoterapii swoistej. Ryzyko wystąpienia śmiertelnej reakcji ogólnoustrojowej w toku immunoterapii jest względnie małe. Trudno jednak zaakceptować jakiegokolwiek ogólnoustrojowe działania niepożądane immunoterapii. Wszyscy lekarze przepisujący i stosujący immunoterapię powinni zatem być świadomi ryzyka i stosować odpowiednie schematy postępowania, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Powinno się ponownie ocenić wielkość „dawki optymalnej” szczepionek standaryzowanych, które cechuje zwiększona siła alergenowa. Może to zwiększać bezpieczeństwo immunoterapii przez ograniczenie ryzyka działań niepożądanych oraz prowadzić do lepiej przewidywalnych wyników leczniczych.

6. Inne drogi podawania szczepionek w immunoterapii swoistej

6.1. Wstęp

Parenteralna droga podawania alergenu jest głównym sposobem stosowania szczepionek w immunoterapii chorób alergicznych układu oddechowego. Ten sposób stwarza jednak szereg niedogodności: dyskomfort związany z zastrzykami, częste wizyty, możliwość wystąpienia działań niepożądanych; skłania to do poszukiwania alternatywnych dróg podawania terapeutycznych dawek szczepionek. Zaletą miejscowego podania alergenu może

również być lokalny wpływ na tę część układu immunologicznego, która jest odpowiedzialna za pojawianie się reakcji alergicznej. Wykazano również, że miejscowe podawanie szczepionek wykazuje działanie ogólnoustrojowe. W rozdziale tym dokonamy przeglądu prac dotyczących immunoterapii podawanej innymi drogami niż parenteralna. Należą do nich:

1. droga doustna; szczepionki w postaci kropli, kapsułek, tabletek, przeznaczone do natychmiastowego połknięcia
2. droga podjęzykowo-doustna; szczepionka jest przetrzymywana przez pacjenta przez 1-2 minuty pod językiem, a następnie połykana
3. droga podjęzykowa; pacjent utrzymuje szczepionkę pod językiem przez 1-2 minuty, a następnie wypluwa
4. droga donosowa; szczepionka (w postaci roztworu wodnego lub proszku) jest podawana donosowo za pomocą odpowiedniego urządzenia
5. droga dooskrzelowa, roztwór wodny lub proszek podawany jest dooskrzelowo za pomocą odpowiedniego dozownika.

Pierwsze próby miejscowej immunoterapii miały miejsce na początku wieku. Miejscowa immunoterapia była stosowana przez lata bez rygorystycznej kontroli. Zainteresowanie tą metodą wzrosło po 1980 roku, gdy pojawiły się doniesienia o przypadkach zgonów w trakcie immunoterapii. Niemniej jednak, ta metoda lecznicza jest ciągle przedmiotem sporów w wielu krajach i wymaga jeszcze wielu badań.

6.2. Wydajność i bezpieczeństwo

Aby wyeliminować wątpliwości dotyczące wartości objętych analizą publikacji, w ocenie skuteczności immunoterapii przyjęto następujące kryteria:

1. analizowano wyłącznie kontrolowane badania z użyciem podwójnie ślepej próby i placebo
2. publikacje wyłącznie w języku angielskim w recenzowanych czasopismach (nie akceptowano streszczeń)
3. badania, w których używano szczepionek zawierających zdefiniowane alergeny w określonych dawkach
4. badania stosujące skalę mierzącą zużycie leków znoszących objawy
5. badania stosujące odpowiednie schematy leczenia.

6.2.1. Droga doustna

Cztery spośród siedmiu badań spełniających powyższe kryteria nie wykazały skuteczności [295-298] (tab. X). Zmniejszenie zużycia leków objawowych stwierdzono w dwóch innych badaniach [299,300]. Kolejne badanie wykazało według autorów kliniczną efektywność doustnej immunoterapii, ale różnica pomiędzy grupą otrzymującą immunoterapię, a grupą której podawano placebo dotyczyła tylko objawów ocznych [301]. W niektórych badaniach opisano również zmniejszenie wrażliwości na alergen podawany podczas dospójówkowej lub donosowej

Tabela X. Wyniki kontrolowanych badań (podwójnie ślepa próba z placebo) z zastosowaniem doustnej immunoterapii

Piśmiennictwo	[cyt.]	Liczba chorych		Alergeny	Wyciąg	Czas trwania	Skala objawów i zużycia leków	Ogólnoustrojowe działania niepożądane
		A	P					
Giovane i wsp.	[300]	10	8	Roztocza kurzu domowego	Wodny, standaryzowany	3 lata	N, O: P<0,05	b.z.
Möller i wsp.	[299]	22	22	Brzoza	Preparat uwalniany w jelitach	10 miesięcy	N: NS	Lekkie: 8 nieżytych nosa, 1 astma
Mosbech i wsp.	[297]	24	27	Trawy	Preparat uwalniany w jelitach	1 rok	N: NS	5 pokrzywek
Oppenheimer i wsp.	[298]	23	25	Kot	Wodny, standaryzowany	3 miesiące	N: NS	2 ciężkie?
Taudorf i wsp.	[296]	25	27	Trawy	Preparat uwalniany w jelitach	6 miesięcy	N: NS	Lekkie
Taudorf i wsp.	[301]	18	21	Brzoza	Preparat uwalniany w jelitach	18 miesięcy	N: NS, S: P<0,05, S: NS	1 pokrzywka, 1 PP

N - objawy ze strony nosa, O - objawy oskrzelowe, S - objawy spojówkowe D - skala zużycia leków, PP - przewód pokarmowy, A - grupa leczona szczepionką, P - placebo, NS - różnice nieistotne statystycznie

próby prowokacyjnej [299-301]. Klinczną poprawę wykazano tylko u chorych, którzy byli poddani co najmniej 12-miesięcznej immunoterapii [300]. Tak więc, nie wykazano skuteczności immunoterapii doustnej i przed ewentualnym zaleceniem jej stosowania w praktyce klinicznej wymagane są dalsze badania.

Zaledwie w dwóch pracach wykazano istotne klinicznie działania niepożądane w postaci pokrzywki, związane z zastosowaniem wysokich dawek alergenu [297,301]. W innych badaniach nie wystąpiły poważne objawy niepożądane, nie stwierdzono również różnic pomiędzy działaniami niepożądanymi między grupami otrzymującymi szczepionkę i placebo. W kilku badaniach stwierdzano lekkie objawy żołądkowo-jelitowe, nie powodujące konieczności rezygnacji leczenia.

6.2.2. Droga podjęzykowa

Szczepionki podjęzykowe mogą być stosowane w dwóch postaciach: jako podjęzykowo-doustne, które są przetrzymywane przez pacjenta przez 1-2 minuty pod językiem, a następnie połykane oraz szczepionki podjęzykowe, które pacjent utrzymuje pod językiem przez 1-2 minuty, a następnie wypluwa. Wydaje się jednak, że tylko ta pierwsza droga podawania szczepionek jest skuteczna w klinice.

Pięć badań nad szczepionkami podjęzykowo-doustnymi nie spełniało kryteriów klasyfikacyjnych i nie zostało uwzględnionych w dalszych rozważaniach. Dwa inne obejmowały immunoterapię szczepionkami w bardzo niskich dawkach i nie zawierały danych dotyczących zużycia leków [302,303], w jednym nie podano dawek alergenu [304], jedno nie było wykonane z użyciem podwójnie ślepej próby i placebo [305], jedna praca posiadała usterki metodyczne [306]. Cztery badania wykazały kliniczną skuteczność immunoterapii podjęzykowo-doustnej z użyciem alergenów traw, *Parietaria* i roztoczy (tab. XI). Opisano również zmniejszenie objawów występujących podczas próby prowokacyjnej donosowej lub dooskrzelowej. Dawki alergenów stosowanych w tych badaniach były zwykle 5 do 20 razy wyższe niż niezbędne do osiągnięcia poprawy klinicznej w wyniku immunoterapii podskórnej.

Jedynie badanie wykorzystujące drugi typ szczepionki podjęzykowej przeprowadzono u chorych uczulonych na alergeny kota [311]. Praca ta nie może być jednak analizowana, ponieważ posiada istotne wady metodyczne. Badacze nie opisują danych dotyczących leczenia, a poziom ekspozycji na kocie alergeny był zmienny podczas trwania badania.

Tabela XI. Wyniki kontrolowanych badań (podwójnie ślepa próba z placebo) nad skutecznością szczepionek podjęzykowych

Piśmiennictwo	[cyt.]	Liczba chorych		Alergeny	Wyciąg	Czas leczenia	Skala objawów i zużycia leków	Działania niepożądane ogólnoustrojowe
		A	P					
Feliziani i wsp.	[307]	18	16	Trawy	Wodny, standaryzowany	3,5 miesiąca	N: P<0,01	Lekkie
Sabbah i wsp.	[308]	29	29	Trawy	Wodny, standaryzowany	17 tygodni	N: P<0,05	10 łagodnych
Tari i wsp.	[309]	30	28	D. Pteronyssinus	Wodny, standaryzowany	18 miesięcy	N, O: P<0,001	32 przypadki, 1 ciężka astma
Troise i wsp.	[310]	15	16	Parietaria	Wodny, standaryzowany	10 miesięcy	N: P<0,05	1 łagodny

A - immunoterapia, P - placebo, N - objawy nosowe, O - objawy oskrzelowe

Nie opisano wystąpienia żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych tych szczepionek u dorosłych; pod względem działań niepożądanych nie stwierdzono różnic między grupą otrzymującą szczepionkę a pacjentami, którzy otrzymali placebo. W jednym badaniu, przeprowadzonym u dzieci, opisano ogólnoustrojowe działania niepożądane w postaci pokrzywki i/lub objawów astmy oskrzelowej [309].

Podjęzykowa immunoterapia roztworami alergenów pokarmowych lub wziewnych w bardzo małych dawkach jest zalecana przez niektórych lekarzy, zwykle uważanych za "ekologów klinicznych", leczących pacjentów skarżących się na objawy alergiczne oraz inne, często niesprecyzowane dolegliwości. Brak dowodów na to, że takie postępowanie jest klinicznie skuteczne.

6.2.3. Droga donosowa

Cztery prace [312-315] nie mogły zostać wykorzystane ze względu na ograniczenia metodyczne (tab. XII). 13 z 14 badań wykazało istotne zmniejszenie objawów ze strony nosa zarówno w całorocznym (1 badanie), jak i sezonowym alergicznym nieżytu nosa (12 prac) [316-329]. Skuteczność immunoterapii donosowej wydaje się być bezpośrednio związana z dawką stosowanego alergenu. Szczepionki w formie roztworów wodnych lub proszku są bardziej skuteczne niż ich postaci modyfikowane. Opublikowano zaledwie jedno badanie przeprowadzone u dzieci, dlatego też konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań w tej grupie chorych. Kilka badań wykazało zmniejszenie objawów podczas ekspozycji na alergeny występujące u chorych poddanych immunoterapii.

Wcześniejsze badania z zastosowaniem szczepionek w roztworach wodnych wskazywały na dużą częstość miejscowych działań niepożądanych (w postaci kataru). Dlatego też, kwestionowano użyteczność tego typu postępowania [330]. Szczepionki w postaci proszku, mają porównywalną skuteczność i są obciążone mniejszą liczbą działań niepożądanych. Donosowe podanie kromoglikanu dwusodowego zmniejsza te objawy w jeszcze większym stopniu. Jedna praca [322] wykonana z użyciem proszku opisuje występowanie astmy po immunoterapii donosowej.

6.2.4. Droga dooskrzelowa

Dwa badania [331,332] dotyczące immunoterapii dooskrzelowej dostarczyły przeciwstawnych wyników co do jej skuteczności. U większości pacjentów obserwowano skurcz oskrzeli podczas podawania szczepionki.

6.3. Uwagi praktyczne

6.3.1. Zlecenie immunoterapii

Ponieważ immunoterapia miejscowa jest stosowana samodzielnie przez pacjenta, zaleca się, aby przepisywał ją wyłącznie lekarz specjalista alergolog. Pacjent musi zostać pouczony o konieczności precyzyjnego stosowania się do zaleceń lekarza oraz potrzebie regularnych wizyt kontrolnych.

6.3.2. Technika immunoterapii miejscowej

Schematy immunoterapii różnią się między preparatami. Zwykle jednak składają się z fazy wzrostu dawki

Tabela XII. Wyniki kontrolowanych badań (podwójnie ślepa próba z placebo) dotyczące skuteczności immunoterapii donosowej

Piśmiennictwo	[cyt.]	Liczba chorych		Alergeny	Wyciąg	Czas leczenia	Skala objawów i zużycie leków	Ogólnoustrojowe działania niepożądane
		A	P					
Andri i wsp.	[316]	8	8	Parietaria	Proszek, standaryzowany, modyfikowany	18 tygodni	N: NS	Nie było
Andri i wsp.	[317]	11	10	Roztocza	Proszek standaryzowany	12 miesięcy	N:P<0,05	Nie było
Andri i wsp.	[318]	14	14	Brzoza	Proszek	22 tygodnie	N:NS, D: P<0,05	Lekkie
Andri i wsp.	[319]	13	15	Trawy	Proszek, standaryzowany	26 tygodni	N:P<0,05	Nie było
Cirla i wsp.	[321]	11	11	Brzoza i dąb	Proszek, standaryzowany	4 miesiące	N:P<0,01	Lekkie
D'Amato i wsp.	[322]	10	10	Parietaria	Proszek, standaryzowany	8 miesięcy	N:P<0,05	3 przypadki astmy
Georgitis i wsp.	[312]	16	13	Ambrozja	Wodny	10 tygodni	N:P<0,005	Lekkie
Georgitis i wsp.	[313]	15	16	Alergoid	Wodny	10 tygodni	N:P<0,05	Lekkie
Johansson i wsp.	[325]	12	11	Trawy	Glutaraldehyd	14 tygodni	N:P<0,001	Lekkie - 12 przypadków nieżytu nosa
Nickelsen i wsp.	[326]	38	34	Ambrozja	Glutaraldehyd polimeryzowany	3 miesiące	N:P<0,01	38 łagodnych nieżyków nosa
Passalacqua i wsp.	[327]	9	9	Parietaria	Proszek, standaryzowany	5 miesięcy	N:P<0,01	Nie było
Schumacher i wsp.	[328]	8	7	Ambrozja	Proszek, glutaraldehyd	10 tygodni	N:NS	Lekkie
Welsh i wsp.	[314]	18	15	Ambrozja	Wodny	20 tygodni	N:P<0,004	?

A - immunoterapia, P - placebo, N - objawy nosowe, NS - różnica nieistotna statystycznie

i okresu, kiedy chory otrzymuje dawkę podtrzymującą, kiedy to maksymalna dawka jest podawana dwa lub trzy razy w tygodniu. Ponadto, immunoterapia miejscowa może być stosowana przedsezonowo, całorocznie lub według schematu przyspieszonego („*rush*”).

6.4. Wnioski

Odpowiednio kontrolowane, dobrze przeprowadzone badania obejmujące immunoterapię podjęzykową oraz donosową wykazały, że techniki te mogą stanowić alternatywę dla immunoterapii parenteralnej w leczeniu chorób alergicznych układu oddechowego. Konieczne są jednak dalsze badania, aby określić grupę chorych, u których stosowanie tych form immunoterapii jest celowe, ustalić docelowe dawki szczepionek oraz ocenić skuteczność w porównaniu z konwencjonalną immunoterapią.

7. Immunoterapia u dzieci

7.1. Wstęp

Rozpoczęcie immunoterapii u dzieci wymaga zawsze konsultacji ze specjalistą, ze względu na specyficzne problemy, które występują w tej grupie wiekowej pacjentów. Rozpoznanie alergicznego nieżyty nosa i spojówek u dzieci w wieku poniżej 4-5 lat może być trudne ze względu na konieczność różnicowania z ostrymi, nawracającymi infekcjami wirusowymi układu oddechowego.

Większość specjalistów rozpoczyna immunoterapię po ukończeniu przez dziecko pięciu lat. Niektórzy zalecają ją w wieku 1-2 lata [4]. Niezbędne są więc prace badające uzyskane korzyści i ryzyko immunoterapii u chorych poniżej 5 roku życia [4,333]. Ponieważ immunoterapia jest stosowana u małych dzieci, lekarz stosujący takie postępowanie powinien umieć rozpoznawać i leczyć niepożądane ogólnoustrojowe reakcje w tej grupie wiekowej [4].

Istotnym warunkiem niezbędnym do prowadzenia immunoterapii jest odpowiednia motywacja zarówno u dzieci jak, i u ich rodziców. Można ją uzyskać dzięki prawidłowemu rozpoznaniu oraz udzieleniu precyzyjnej informacji o leczeniu oraz możliwych działaniach niepożądanych.

7.2. Zalety immunoterapii u dzieci

Zastosowanie immunoterapii w początkowym stadium choroby [4] może modyfikować naturalny jej przebieg [113,154].

Uważa się, że immunoterapia może być bardziej skuteczna u dzieci niż u dorosłych pacjentów.

Zastosowanie immunoterapii u dzieci z alergicznym nieżytem nosa i spojówek może uchronić je przed rozwojem

astmy oskrzelowej. W celu uzyskania odpowiedzi na pytanie: „czy immunoterapia swoista może zapobiegać rozwojowi astmy oskrzelowej u dzieci?” prowadzone jest badanie PAT (*Prevention Allergy Treatment*) u dzieci w wieku od 7 do 13 lat. Wstępne wyniki sugerują, że immunoterapia może hamować rozwój astmy oskrzelowej u dzieci z alergicznym nieżytem nosa i spojówek [334,335].

Immunoterapia nie uchroniła przed rozwojem uczulenia na nowe alergeny u pacjentów z poliwalentnym uczuleniem [336]. Prospektywne badanie przeprowadzone u 44 dzieci chorych na astmę z monowalentnym uczuleniem na roztocza kurzu domowego miało wykazać, czy immunoterapia zapobiega rozwojowi nowych uczuleń w ciągu trzyletniego okresu obserwacji [154]. U wszystkich 22 pacjentów w grupie kontrolnej (nie poddanej immunoterapii) stwierdzono za pomocą testów skórnych oraz mierząc stężenie swoistych IgE w surowicy pojawienie się uczulenia na nowe alergeny w porównaniu z 12/22 dziećmi w grupie poddanej immunoterapii. Badanie to wskazuje, że immunoterapia może odwracać naturalny postępek choroby, chroniąc przed uczuleniem na nowe alergeny.

Ciężkie reakcje po użądleniu przez owady z rzędu *Hymenoptera* są rzadkie we wczesnym dzieciństwie [337], immunoterapia może jednak być prowadzona u tych pacjentów przez alergologa przeszkolonego w leczeniu dzieci.

7.3. Problemy w immunoterapii u dzieci

1. Konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań, aby ocenić, jak immunoterapia może modyfikować przebieg choroby alergicznej i czy hamuje rozwój astmy oskrzelowej.
2. Szybka („*rush*”) immunoterapia jest związana z wystąpieniem większej liczby reakcji ogólnoustrojowych u dzieci poniżej 5 roku życia niż u starszych pacjentów [271]. Reakcja broncho-spastyczna występująca podczas immunoterapii u dzieci jest trudniejsza w leczeniu niż u osób w starszym wieku [4].
3. Małe dzieci nie rozumieją, że zastrzyk powoduje ból. Przed rozpoczęciem immunoterapii należy rozważyć lęk przed iniekcją lub uraz psychiczny, który może wystąpić podczas reakcji anafilaktycznej [338,339]. W związku z powyższym warto przeanalizować (uważnie i krytycznie) możliwości zastosowania innych sposobów prowadzenia immunoterapii u dzieci, analizując ich bezpieczeństwo i skuteczność.
4. Optymalna dawka podtrzymująca u małych dzieci jest nieznana.
5. Nie wiadomo, czy i jakie objawy niepożądane powodują u dzieci powtarzane dawki wodorotlenku glinu.

8. Wskazania

Immunoterapia jadami owadów z rzędu *Hymenoptera* jest jedynym skutecznym leczeniem anafilaksji związanej z uczuleniem na jad owadów. Immunoterapia alergenami wziewnymi zmniejsza objawy oraz zużycie leków u pacjentów chorych na astmę oraz alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek.

Immunoterapia nie jest aktualnie stosowana w leczeniu alergii pokarmowej; była ona stosowana doświadczalnie [340,341] i dopiero po ocenie tych badań może być stosowana w warunkach szpitalnych prób klinicznych. Dotychczasowe doświadczenia nie potwierdziły skuteczności immunoterapii w atopowym zapaleniu skóry [342,343] i w tej grupie chorych powinna być stosowana tylko w ramach prób klinicznych.

Zarówno patogenezą, jak i leczeniem reakcji anafilaktycznych na leki różni się od mechanizmów immunoterapii, nie jest więc przedmiotem rozważań niniejszego stanowiska.

Immunoterapia swoista powinna być przepisywana przez specjalistów i podawana przez lekarzy, którzy są przygotowani do leczenia anafilaksji.

8.1. Względne przeciwwskazania do immunoterapii

Względne przeciwwskazania do immunoterapii obejmują:

1. poważne zaburzenia immunologiczne lub niedobory odporności
2. nowotwory
3. ciężkie choroby psychiczne
4. leczenie β -blokerami, nawet jeśli są stosowane miejscowo
5. brak współpracy z pacjentem
6. ciężka, niestabilna astma oskrzelowa i/lub nieodwracalna obturacja dróg oddechowych (FEV1 poniżej 70% wartości należnej pomimo prawidłowego leczenia farmakologicznego) [8], z wyjątkiem immunoterapii u chorych z uczuleniem na jad owadów
7. poważne choroby układu krążenia, zwiększające ryzyko działań ubocznych adrenaliny, z wyjątkiem immunoterapii u chorych z uczuleniem na jad owadów
8. dzieci poniżej piątego roku życia, z wyjątkiem pacjentów uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych

Ciąża nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji wcześniej rozpoczętej immunoterapii, niemniej jednak, immunoterapii nie należy rozpoczynać u pacjentek ciężarnych [345].

8.2. Immunoterapia u pacjentów uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych

Opieka nad chorymi, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe po ukąszeniu przez owady błonkoskrzydłe (rzęd *Hymenoptera*) powinna obejmować:

1. zalecenie unikania ekspozycji na owady
2. przepisanie adrenaliny w autostrzykawce
3. rozważenie immunoterapii jadami.

8.2.1. Zasadnicze wskazania do immunoterapii jadami

Wskazania do immunoterapii jadami zostały zawarte w stanowisku EAACI [6]. Bezwzględny wskazaniem w każdej grupie wiekowej jest wystąpienie ciężkiej reakcji ogólnoustrojowej z towarzyszącymi objawami ze strony układu oddechowego i/lub krążenia oraz dodatnie wyniki testów skórnych lub/i obecność swoistych przeciwciał IgE w surowicy. Postępowanie obejmujące immunoterapię nie może być zalecane bez udokumentowania alergii zależnej od IgE. Rokowanie u dzieci, u których wystąpiły reakcje systemowe w postaci łagodnego obrzęku naczyń-ruchowego lub pokrzywki jest zwykle dobre. Częstość reakcji na powtórne użądlenie jest zwykle niska (12-20%), a objawy są prawie zawsze tak samo łagodne. U takich dzieci immunoterapia nie jest zalecana. Dorośli, u których wystąpiły takie same, łagodne reakcje zwykle mają również podobne rokowanie. W tej grupie chorych zwykle zaleca się immunoterapię w USA. W Europie nie zawsze stosuje się immunoterapię jadami u takich pacjentów. Dużego stopnia reakcje miejscowe oraz inne nietypowe objawy nie są wskazaniem do immunoterapii jadami.

Zwykle zalecana dawka podtrzymująca wynosi 100 mg białka jadu, co odpowiada użądleniu przez jedną lub dwie pszczoły [346] i prawdopodobnie jest to więcej niż jedno lub dwa użądlenia osy [6]. Stwierdzono, że 100 mg jadu wywiera lepszy efekt ochronny niż 50 mg jadu [347], którą to dawkę zalecano wcześniej [348]. Dawka podtrzymująca w ilości 200 mg może być zalecana u uczulonych pszczelarzy [349] i u chorych, u których wystąpiły niepowodzenia terapeutyczne [350]. Jest również prawdopodobne, że wyższa dawka terapeutyczna może prowadzić do szybszego wygaśnięcia uczulenia na jad [165].

U 25-65% chorych nadwrażliwych na jady, nie podanych immunoterapii, u których wystąpiła reakcja ogólnoustrojowa, kolejne użądlenie powoduje ponowną reakcję systemową. Dlatego też proponowano przeprowadzanie u każdego chorego z dodatnim wywiadem alergii na jady testu prowokacyjnego z żądłem żywego owada w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej, a następnie poddawanie immunoterapii wyłącznie chorych z dodatnim wynikiem takiej prowokacji [351-353]. Test taki, obok możliwości wystąpienia trudno odwracalnej reakcji zagrażającej życiu [48], nie jest wystarczająco czuły, bowiem 20% pacjentów z ujemnym wynikiem pierwszego testu prowokacyjnego, ma dodatni drugi test w ciągu następnych 6 miesięcy. Tak więc, jednokrotny test prowokacyjny nie jest wystarczający do wybrania chorych, których należy poddać immunoterapii jadami [354,355].

8.2.2. Immunoterapia jadami w szczególnych sytuacjach

Pszczelarze są grupą zawodową o wysokim ryzyku alergii na jad pszczoły [349]. Immunoterapia jadami jest wskazana u wszystkich pszczelarzy z dodatnim wywiadem nadwrażliwości na jad owadów, nawet jeśli zmienili zawód [6]. Chorzy tacy powinni nosić podczas pracy odpowiednie ubranie ochronne oraz posiadać przy sobie autostrzykawkę z adrenaliną [292].

U pacjentów w starszym wieku reakcje alergiczne na jad owadów z rodzaju *Hymenoptera* mogą być cięższe [337]. W tej grupie pacjentów śmiertelność związana z takimi reakcjami jest większa niż u dzieci i młodych dorosłych, ponieważ jest związana z wcześniej istniejącymi chorobami układu krążenia i oddechowego, nawet jeśli wziąć pod uwagę fakt, że ryzyko powtórnej ekspozycji na jad jest mniejsze. Dlatego, immunoterapia jadami jest wskazana również u chorych w starszym wieku z reakcjami ogólnoustrojowymi w wywiadzie oraz z dodatnimi testami w kierunku uczulenia na jad owadów żądających.

Rząd *Hymenoptera* zawiera również szereg gatunków mrówek żądających (*Solenopsis* i *Pogonomyrmex*). Pacjenci, u których wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe po użądleniu przez mrówki żądające, i którzy (bez względu na ciężkość reakcji) mają dodatnie testy *in vivo* lub swoiste przeciwciała IgE w surowicy są narażeni na wystąpienie reakcji anafilaktycznej po następnym użądleniu. W chwili obecnej nie są dostępne oczyszczone szczepionki do immunoterapii u pacjentów uczulonych na jad mrówek. Niemniej jednak, istnieją dane na to, że immunoterapia nieoczyszczonymi wyciągami zawierającymi antygeny jadu jest skuteczna [356]. Szczepionki te nie są standaryzowane i brak jest kontrolowanych badań nad ich skutecznością.

8.3. Immunoterapia podskórna w alergicznym nieżycie nosa i spojówek oraz w astmie oskrzelowej

Wskazania od immunoterapii w alergicznym nieżycie nosa i spojówek oraz w astmie oskrzelowej w niektórych Stanowiskach są rozdzielone [7-9]. Ten sztuczny rozdział prowadził do pojawiania się nierozstrzygniętych wątpliwości [357-358], głównie dlatego, że reakcje mediowane za pośrednictwem IgE nie były rozważane jako choroba wielonarządowa. Dlatego też, wydaje się ważnym postrzeżenie immunoterapii raczej w kontekście uczulenia na określone alergeny niż jako leczenie jednostki nozologicznej.

8.3.1. Rozważania ogólne

Skuteczność immunoterapii została potwierdzona w kontrolowanych badaniach klinicznych. Stwierdzenie skuteczności nie musi oznaczać istnienia wskazań do immunoterapii, ponieważ badania kontrolowane są odpowiednio przygotowywane i nie zawsze ich wyniki mogą być bezpośrednio odnoszone do codziennej praktyki

lekarskiej. Ponadto, leczenie farmakologiczne chorób alergicznych jest bezpieczne i dostępne. Tak więc, przed rozpoczęciem immunoterapii należy rozważyć korzyści płynące odpowiednio z unikania ekspozycji na alergen, farmakoterapii i immunoterapii [4,7,359,360]. Decyzje oparte tylko na wynikach testów *in vivo* i *in vivo*, nie popartych wywiadem oraz badaniem przedmiotowym prowadzą do nieprawidłowego i niedostatecznego leczenia. Przed rozpoczęciem immunoterapii należy rozważyć następujące kwestie:

1. wykazanie, że choroba występująca u pacjenta jest związana z obecnością swoistych przeciwciał klasy IgE (tab. XIII)
2. ustalenie wszystkich objawów wywołanych przez alergen
3. określenie stopnia ekspozycji na alergen [361]; przed rozpoczęciem immunoterapii należy podjąć próbę unikania ekspozycji na alergen(y). Niestety, nie można zwykle zmniejszyć narażenia na pospolite alergeny wziewne, a szczególnie roztocza kurzu domowego i u pacjentów z uczuleniem poliwalentnym
4. stopień ciężkości choroby
5. skuteczność dostępnego leczenia

Tabela XIII. Czynniki istotne dla rozpoczęcia immunoterapii swoistej

- | | |
|----|--|
| 1. | Obecność choroby, IgE-zależnej
Dodatnie testy skórne lub obecność swoistych przeciwciał IgE w surowicy |
| 2. | Stwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego między uczuleniem na alergen a objawami
Dodatnie testy skórne na alergen(y), który wywołuje(ja) objawy
W razie konieczności próba prowokacyjna z odpowiednimi alergenami |
| 3. | Określenie innych czynników wywołujących objawy |
| 4. | Natężenie i czas trwania objawów
Objawy subiektywne
Objawy obiektywne (np. absencja w pracy lub szkole)
Monitorowanie parametrów oddechowych (ma zasadnicze znaczenie) – wyłącza pacjentów z ciężką astmą oskrzelową
Monitorowanie PEF |
| 5. | Skuteczność leczenia nieimmunologicznego
Skuteczność zmniejszenia ekspozycji na alergen
Skuteczność farmakoterapii |
| 6. | Dostępność standaryzowanych preparatów lub innych szczepionek wysokiej jakości |
| 7. | Przeciwwskazania
Leczenie β -blokerami
Inne choroby immunologiczne
Trudna współpraca z chorym |
| 8. | Czynniki socjo-ekonomiczne
Koszt
Zawód pacjenta
Obniżona jakość życia mimo odpowiedniego leczenia farmakologicznego |
| 9. | Potencjalna skuteczność immunoterapii u pacjenta (określona na podstawie dostępności badań kontrolowanych) |

6. stosunek pacjenta do dostępnych opcji leczniczych
7. jakość szczepionek alergenowych. Jeśli to możliwe w leczeniu należy stosować preparaty standaryzowane [362]
8. koszt i czas trwania każdego z rodzajów leczenia
9. ryzyko wynikające z nieleczenia choroby oraz z każdej z form terapii.

Podczas immunoterapii może być konieczne włączenie dodatkowej farmakoterapii w celu kontroli objawów pojawiających się w czasie trwania leczenia.

Podczas immunoterapii, głównie u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową, zdarzają się przypadki zgonów, związane głównie z nagłym skurczem oskrzeli [284,286]. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji groźnych dla życia oraz zwiększenia skuteczności zasadniczą sprawą jest postępowanie zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi [4,7] (tab. XIV).

U pacjentów chorujących na alergiczny nieżyt nosa immunoterapia jest wskazana gdy:

1. antyhistaminiki i leki stosowane miejscowo niewystarczająco kontrolują objawy choroby
2. pacjent nie życzy sobie stosowania farmakoterapii
3. leczeniu farmakologicznemu towarzyszą objawy niepożądane
4. pacjent nie chce stosować długiego leczenia farmakologicznego.

U chorych z astmą atopową immunoterapia jest wskazana jeśli:

1. pacjent nie cierpi na astmę ciężką. FEV1 powinna być wyższa niż 70% wartości należnej po odpowiedniej farmakoterapii
2. unikanie alergenu i leczenie farmakologiczne nie kontrolują objawów choroby w wystarczającym stopniu
3. pacjent ma zarówno objawy nosowe jak i oskrzelowe
4. pacjent nie chce stosować długiego leczenia farmakologicznego
5. leczeniu farmakologicznemu towarzyszą objawy niepożądane.

8.3.2. Alergia na pyłki

Immunoterapia w chorobach alergicznych wywołanych przez pyłki jest wskazana ze względu na ciężkość

i czas trwania choroby. Oprócz tego, powszechnie akceptowanym wskazaniem do immunoterapii jest długi czas trwania sezonu lub stan, w którym pacjent ma kilka występujących po sobie okresów występowania objawów (np. uczulenie na pyłki drzew i traw) [2,4].

Ponieważ zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa pojawia się u większości, jeśli nie u wszystkich chorych, a astma oskrzelowa u pacjentów z najcięższymi objawami, jest niemożliwym proponowanie wskazań do immunoterapii bez analizy wszystkich objawów [59,178]. Immunoterapia jest wskazana, gdy astma sezonowa współistnieje z alergicznym nieżytem nosa i spojówek. Wielka Brytania jest jedynym krajem, w którym wskazówki dotyczące immunoterapii zawierają stwierdzenie, że immunoterapia jest przeciwwskazana w astmie oskrzelowej [363].

8.3.3. Immunoterapia alergenami roztoczy kurzu domowego

Wyciągi kurzu domowego nie są zalecane w immunoterapii [4]. Kandydatami do immunoterapii szczepionkami zawierającymi alergeny roztoczy kurzu domowego są osoby, w przypadku których procedury zmierzające do eliminacji roztoczy okazały się nieskuteczne. Chorzy, których dolegliwości są tylko w niewielkim stopniu wywoływane przez ekspozycję na alergeny roztoczowe nie są kandydatami do immunoterapii. Wskazania do immunoterapii powinny być oparte o analizę ciężkości i długości trwania alergicznego nieżyty nosa i astmy.

8.3.4. Immunoterapia alergenami sierści zwierząt

Unikanie ekspozycji jest postępowaniem z wyboru w chorobach alergicznych związanych z uczuleniem na antygeny sierści zwierząt. Niemniej jednak, całkowita eliminacja ekspozycji jest często niemożliwa nawet w środowiskach, gdzie nie ma zwierząt [364]. Immunoterapia alergenami sierści zwierząt znajduje zastosowanie tam, gdzie unikanie narażenia jest mało efektywne lub zwierzęta znajdują się w środowisku domowym lub pracy.

8.3.5. Immunoterapia alergenami pleśni

Tam, gdzie jest to możliwe unikanie narażenia na pleśnie domowe jest postępowaniem z wyboru. Szereg badań wykazało poprawę kliniczną u chorych poddanych

Tabela XIV. Zalecenia pozwalające zmniejszyć ryzyko i zwiększyć skuteczność immunoterapii (wg Międzynarodowego Konsensusu w Sprawie Diagnostyki i Leczenia Astmy [7]).

1. Immunoterapia swoista musi być zalecana przez specjalistów i prowadzona przez lekarzy przeszkolonych w postępowaniu w reakcjach anafilaktycznych
2. Immunoterapia jest prawdopodobnie skuteczniejsza u chorych z monowalentnym uczuleniem (konieczne dalsze badania)
3. U pacjentów, u których dużą rolę odgrywają czynniki niealergiczne, immunoterapia nie jest skuteczna
4. Swoista immunoterapia jest skuteczniejsza u dzieci i młodych dorosłych niż u pacjentów w starszym wieku.
5. Ze względów bezpieczeństwa pacjenci nie powinni mieć objawów podczas iniekcji, częściej obserwowano śmiertelne działania niepożądane u chorych z zaostrzeniem astmy
6. FEV1 u pacjentów otrzymujących immunoterapię powinien wynosić co najmniej 70% wartości należnej (zarówno ze względów skuteczności jak i bezpieczeństwa)

immunoterapii dobrze scharakteryzowanymi szczepionkami zawierającymi *Cladosporium* lub *Alternaria*. Immunoterapię można rozważać również u pacjentów, którzy mają dodatnie testy i objawy związane z ekspozycją na alergeny innych pleśni.

8.3.6. Immunoterapia innymi alergenami

Nie jest zalecana immunoterapia szczepionkami zawierającymi niezdefiniowane alergeny, takie jak bakterie, *Candida albicans* czy *Trichophyton* [4].

8.3.7. Monitorowanie immunoterapii

Ocena skuteczności immunoterapii alergenami wziewnymi opiera się na ocenie wpływu na objawy kliniczne oraz zmniejszeniu zapotrzebowania na leki. Monitorowanie skuteczności nie jest możliwe za pomocą innych markerów *in vivo* lub *in vitro*.

8.4. Inne drogi podawania immunoterapii

Droga podskórna jest zwykle stosowanym sposobem postępowania w immunoterapii, choć proponowano również zastosowanie szczepionek podawanych doustnie, podjęzykowo, donosowo lub dooskrzelowo. Warsztaty EAACI i ESPACI oceniające skuteczność i bezpieczeństwo innych dróg podawania immunoterapii odbyły się 28 września 1996 roku w Portofino (Włochy).

Immunoterapia donosowa może być wskazana w wybranych przypadkach u dorosłych pacjentów uczulonych na pyłki i prawdopodobnie na kurz. Potencjalnymi kandydatami do stosowania tego typu immunoterapii są chorzy, których objawów nie daje się kontrolować za pomocą farmakoterapii, a mają w wywiadzie reakcję ogólnoustrojową podczas konwencjonalnej immunoterapii lub nie wyrażają zgody na iniekcje. Pacjenci powinni być precyzyjnie poinformowani o potencjalnym ryzyku reakcji ogólnoustrojowych, ponieważ szczepionkę przyjmują w domu bez obecności lekarza, powinni również umieć postępować w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej w przebiegu immunoterapii.

Podjęzykowa immunoterapia (szczepionka połykana przez pacjenta) może być stosowana w pyłkowym i roztozczowym nieżycie nosa. Jest bezpieczna u dorosłych. Ten sposób postępowania nie jest obecnie zalecany w leczeniu dzieci z wyjątkiem badań kontrolowanych. W celu określenia dalszych wskazań niezbędne są kolejne badania ze standaryzowanymi szczepionkami.

Immunoterapia dooskrzelowa i doustna nie jest zalecana (za wyjątkiem badań naukowych) w związku z niską skutecznością i możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych (immunoterapia dooskrzelowa).

8.5. Wskazania do stosowania immunoterapii u dzieci

1. IgE-zależny, alergiczny, nieżyt nosa i spojówek oraz astma oskrzelowa

2. ciężkie reakcje anafilaktyczne wywołane przez użądlenie owadami błonkoskrzydłymi
3. takie same zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia jak u dorosłych.

Immunoterapia u dzieci jest bardziej skomplikowana niż u dorosłych, ze względu na wiek i niesamodzielność. Duże znaczenie dla skuteczności immunoterapii ma edukacja rodziny.

Podczas immunoterapii u dzieci (poniżej 15 lat w Europie i poniżej 18 lat w USA) powinni być obecni rodzice, chyba, że wyrażą zgodę na podawanie immunoterapii dziecku bez ich obecności. Rodziny dzieci, ich przyjaciele oraz nauczyciele powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia objawów niepożądanych po kolejnej iniekcji. Współpraca z młodocianymi jest trudna, dlatego też lekarz powinien zawsze podkreślać jej wagę.

9. Koszty

Koszty leczenia astmy i chorób alergicznych stanowią istotny element w budżetach opieki zdrowotnej w państwach uprzemysłowionych. Na przykład koszty leczenia astmy stanowią 1-2% wydatków na opiekę zdrowotną w dowolnym państwie [8,365]. W ciągu ostatnich 10 lat koszty leczenia astmy i chorób alergicznych wzrosły bardziej niż większości innych chorób. Obecnie największy udział w nich ma leczenie szpitalne pacjentów z astmą.

Choroby alergiczne rozpoczynają się we wczesnym dzieciństwie i trwają przez całe życie. Ponadto, u wielu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa rozwija się astma oskrzelowa. Krótkookresowe koszty leczenia są znane, koszty długookresowe wynikające ze śmiertelności oraz powikłań tych chorób nie są znane i prawdopodobnie są dużo większe.

Glikokortykosteroidy, które są drogie, znacząco zmniejszają częstość hospitalizacji i obniżają koszty leczenia astmy [366-368]. Specjalistyczna opieka zdrowotna zwiększa skuteczność leczenia astmy, zmniejsza śmiertelność i koszty ponoszone na leczenie chorób alergicznych [369-375].

Brak tego typu badań w przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. Choroby te obniżają jakość życia [376] i mogą zwiększać częstość wirusowych chorób układu oddechowego i zatok, wpływając na pośrednie i bezpośrednie koszty leczenia chorób alergicznych.

10. Przyszłe strategie w immunoterapii swoistej

10.1. Szczepionki przyszłości

Pojęcie „immunoterapia” tradycyjnie odnosi się do leczenia chorób alergicznych i astmy z zastosowaniem powtarzanych wstrzyknięć wyciągów alergenowych. Pos-

tępy w immunologii przyniosły opracowanie nowych, bezpieczniejszych metod ingerencji w odpowiedź immunologiczną, wprowadzających „szczepionki lecznicze”. Osiągnięcia te mogą przynieść potencjalne korzyści lecznicze w terapii chorób takich jak astma, choroby alergiczne oraz autoimmunizacyjne, takie jak cukrzyca typu I lub stwardnienie rozsiane. Lecznicza ingerencja w odpowiedź immunologiczną wymaga wiedzy dotyczącej:

1. antygenów odpowiedzialnych za immunopatologię choroby
2. zmian w odpowiedzi immunologicznej zapobiegających lub leczących chorobę
3. strategii „szczepień” zmieniającej odpowiedź immunologiczną.

Cele terapeutyczne w chorobach autoimmunizacyjnych pozostają nieznane, pomimo istotnych osiągnięć w eksperymentalnych modelach, takich jak cukrzyca u myszy nie związana z otyłością – cukrzyca typu I (insulinozależna) oraz stwardnienie rozsiane (doświadczalne alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia). Dekarboksylaza kwasu glutaminowego oraz insulina są kluczowymi antygenami w modelach cukrzycy, a podstawowe białko mieliny i białko proteolipidowe mogą być istotnymi antygenami w eksperymentalnym alergicznym zapaleniu mózgu i rdzenia [377]. Cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th1 biorą udział w patogenезie chorób autoimmunizacyjnych, zahamowanie syntezy IFN- γ lub indukcja wytwarzania IL-4 hamuje rozwój chorób autoimmunizacyjnych u myszy [377,378].

Wychodząc z założenia, że limfocyty T pomocnicze spełniają ważną rolę w wielu chorobach, podjęto szereg prób zmieniających równowagę Th1/Th2 w dotkniętych chorobą tkankach lub narządach. Na przykład przerwanie drogi stymulacji przez cząsteczki adhezyjne (CD28 oraz jej ligandy CD80 i CD86) powodowało poprawę lub pogorszenie cukrzycy insulinozależnej lub eksperymentalnego zapalenia mózgu. Poprawa była związana ze zmniejszeniem stosunku cytokin Th1/Th2, zaostrzenie powyższych chorób było związane ze zwiększeniem stosunku Th1/Th2 [379,380]. W chwili obecnej metody ingerujące w odpowiedź immunologiczną nie chronią całkowicie przed chorobą, ponieważ niektóre z mechanizmów leżących u podstaw patogenезy tych chorób są nieznane. Na przykład antygen może wywoływać nie tylko tolerancję, ale również stymulować odpowiedź limfocytów T pogarszającą przebieg choroby [381-383]. Szereg badań nad wywoływaniem tolerancji w stosunku do insuliny lub białek mieliny przyniosło wstępne wyniki wskazujące na skuteczność tego sposobu leczenia [384-386]. Obserwowano również zmiany produkcji cytokin przez antygenowo-swoiste kłony limfocytów T. Tak więc, doświadczenia te mogą wskazywać na możliwość zastosowania szczepionek leczniczych zmniejszających stosunek cytokin Th1/Th2 w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych lub zwiększających ten stosunek w leczeniu chorób alergicznych i astmy.

Skłonowano wiele ważnych alergenów [35], zidentyfikowano główne epitopy, są również dostępne modyfikowane alergeny [387]. Technologia rekombinacji DNA pozwala na masową produkcję wysoko-oczyszczonych i dobrze scharakteryzowanych alergenów w celach diagnostycznych i leczniczych. Nowe postacie immunoterapii oparte na technikach rekombinacji DNA oraz zastosowaniu syntetycznych białek pochodzenia alergenowego zostaną przedstawione poniżej.

10.2. Nowe systemy podawania

Białka podlegają wchłanianiu, biodystrybucji, metabolizmowi oraz rozkładowi w miejscach i stopniu nie zawsze pozwalającym na skuteczne interakcje z układem immunologicznym. Technologie zajmujące się opracowywaniem nośników leków mogą pokonać niektóre z tych przeszkód. Liposomy ze względu na swoją budowę lipidowo-cząsteczkową zwiększają dostępność białek dla makrofagów, węzłów chłonnych i innych elementów układu chłonnego [388]. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem ich u ludzi, brak jednak ostatecznych wyników [56,57,389].

10.3. Zastowanie alergenów nie powodujących anafilaksji, fragmentów alergenowych lub peptydów w aktywnej immunoterapii

Wydaje się, że kluczowym mechanizmem konwencjonalnej immunoterapii jest zmiana funkcji limfocytów T przez zmniejszenie produkcji cytokin pochodzących od limfocytów zarówno Th1 jak i Th2 [121,127] i/lub zmiana profilu cytokinowego pacjenta z Th2 na Th1 [120,122]. Jedną z bardziej obiecujących strategii jest zastosowanie pochodnych alergenu nie powodujących anafilaksji. Technologia ta pozwala na zwiększenie dawki alergenu stosowanej w immunoterapii. Izoforny takie mają bardzo niską (lub nie posiadają wcale) zdolność do wiązania z IgE, natomiast zawierają sekwencje pobudzające limfocyty T. Opisano występowanie takich hypoalergicznymi izoform dla alergenów pyłków drzew [390,391] i wyprodukowano je dla alergenu Der p 2 metodą bezpośredniej mutagenезy [392,393]. Rekombinowane fragmenty alergenu pyłku brzozy Bet v1 zawierają epitopy powodujące aktywację limfocytów T, nie wywołują natomiast anafilaksji, na skutek rozbicia trójwymiarowej struktury antygeny Bet v1 [394]. Podobnych metod użyto, aby wykazać, że limfocyty T stają się areaktywne w wyniku ekspozycji na suboptymalne stężenia peptydów pochodzących z alergenu ambrozji [394]. Myszy poddane ekspozycji na peptydy kociego alergenu Fel d1, reprezentujące epitopy dla limfocytów T tolerują kompletny natywny alergen [396,397]. Trwają badania kliniczne, które powinny odpowiedzieć na pytanie, czy immunoterapia peptydami stanowi skuteczną i bezpieczną alternatywę dla tradycyjnej immunoterapii. Bada się również, czy wszystkie epitopy są niezbędne, aby osiągnąć dobre wyniki immunoterapii.

10.4. Hapteny głównych alergenów wiążące IgE w celu biernego wysycenia komórek efektorowych oraz indukcja powstawania przeciwciał blokujących

Uwolnienie mediatorów przez komórkę tuczną lub bazofil wymaga związania dwóch różnych epitopów alergenu z co najmniej dwiema różnymi cząsteczkami przeciwciał klasy IgE znajdującymi się na powierzchni tych komórek. Lokalizacja miejsc wiążących IgE na powierzchni alergenu może być przeprowadzona na drodze mapowania dominujących epitopów, co zostało opisane dla alergenu pyłku tymotki Phl p 1 [399]. Proces ten musi być uzupełniony przez analizę strukturalną alergenu, ponieważ miejsca wiążące przeciwciała muszą zostać nałożone na trójwymiarową strukturę alergenu [400], jak to wykazano dla antygeny brzozy [401]. Hapteny nie wywołujące zjawiska anafilaksji mogą zostać wykorzystane do wysycenia komórek efektorowych, chroniąc je przed aktywacją w wyniku ekspozycji na kompletny antygen stosowany w immunoterapii, jako czynnik wywołujący powstawanie przeciwciał blokujących klasy IgG skierowanych przeciwko tym samym epitopom.

10.5. Immunizacja plazmidowym DNA

Wstrzyknięcie DNA kodującego białka antygeny (szczepienie za pomocą DNA) jest alternatywnym postępowaniem w stosunku do podawania samego antygeny. Po domięśniowym podaniu plazmidowego DNA zawierającego geny bakteryjne oraz odpowiedni promotor następuje transfekcja komórek gospodarza, które następnie rozpoczynają wytwarzanie białek bakteryjnych i wywołują odpowiedź immunologiczną, zarówno humoralną jak i cytotoksyczną – komórkową. Szczepionki podawane na powierzchnię błon śluzowych wywołują odpowiedź immunologiczną zarówno typu 1 jak i 2 [402,403]. Śródskórna immunizacja z pDNA kodującym betagalaktozydazę *E. coli* pobudza odpowiedź Th1, podczas gdy immunizacja całym białkiem enzymu indukuje odpowiedź Th2 [404]. Powyższe wyniki oraz obserwacja, że immunizacja plazmidowym cDNA zmniejsza produkcję IgE pozwalają na wysunięcie hipotezy, że immunizacja pDNA kodującym alergenem może wpływać na profil cytokin wydzielanych przez limfocyty T i może stać się nową metodą immunoterapii w chorobach alergicznych [404,405].

10.6. Przeciwciała alergenowo-swoiste oraz fragmenty przeciwciał stosowane w biernej terapii w narządach efektorowych reakcji alergicznej

Przeciwciała alergenowo-swoiste nie będąc jednocześnie „reaginami” odkryto ponad pięćdziesiąt lat temu, przeciwciała te, należące do klasy IgG (głównie do podklasy IgG4), hamują reakcje anafilaktyczne odbywające się za pośrednictwem IgE [406], mogą być wytwarzane jako wynik swoistej immunoterapii [407]. W szeregu ba-

dań nie udało się wykazać korelacji pomiędzy wzrostem lub/i obecnością alergenowo-swoistych IgG [98] i podklas IgG [408] w surowicy krwi a poprawą stanu klinicznego pacjenta w wyniku immunoterapii. Wcześniejsze prace porównujące rolę alergenowo-swoistych IgG w hamowaniu wytwarzania IgE oraz wynikająca z tego zmniejszona odpowiedź immunologiczna były trudne do przeprowadzenia ze względu na brak dobrze zdefiniowanych szczepionek alergenowych. Prace z zastosowaniem alergenów brzozy Bet v 1 [409,410], rekombinowanych alergenów tymotki Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5 [411], i rekombinowanych alergenów Der f 2 [412,413] wykazały, że surowice pacjentów atopowych i nieatopowych zawierają alergenowo-swoiste przeciwciała IgG należące do różnych podklas oraz, że poziom alergenowo-swoistych IgE w surowicy nie koreluje ze stężeniem podklas IgG.

Zastosowanie rekombinowanych alergenów pozwoliło na stwierdzenie, że IgE i IgG chorych atopowych wiążą te same, ale również inne epitopy alergenu [413]. Wyniki te wskazują, że odpowiedź IgE i IgG rozwija się w sposób nieciągły, a IgE i IgG mają różne powinowactwo lub swoistość w stosunku do określonych epitopów. Wskazuje to na istnienie słabej synchronizacji (jeśli chodzi o rozpoznawanie epitopów i powinowactwo) między alergenowo-swoistymi IgE i IgG. Różnice w rozpoznawaniu epitopów przez przeciwciała IgE i IgG wykazano dla ludzkich monoklonalnych przeciwciał przeciwko Bet v 1 [96]. Stwierdzenie blokowania przez immunoglobuliny IgG przeciwko Bet v1 wiązania IgE (o swoistości skierowanej przeciwko Bet v1) oraz hamowania uwalniania histaminy przez alergen Bet v 1 u chorych atopowych wskazuje na możliwość wykorzystania IgG do zmniejszania reakcji IgE zależnych [96,414]. Ponadto rekombinowane fragmenty immunoglobulin F(ab')₂ mogą być skuteczne jako bierne inhibitory reakcji odbywających się za pośrednictwem IgE.

10.7. Immunoterapia humanizowanymi przeciwciałami anti-IgE lub mimotopami IgE

Jako, że IgE odgrywają kluczową rolę w patogenezie chorób alergicznych, to zahamowanie odpowiedzi IgE-zależnej przez zablokowanie syntezy tych przeciwciał lub fazy efektorowej przy użyciu przeciwciał neutralizujących anti-IgE może mieć potencjalną wartość terapeutyczną. Hipoteza ta znajduje poparcie w obserwacji, że wysokie stężenia przeciwciał anti-IgE obecne po urodzeniu są związane ze zmniejszoną predyspozycją do chorób alergicznych [415]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że ludzkie przeciwciała anti-IgE zmieniają i hamują wiązanie IgE do receptora niskiego powinowactwa dla IgE (CD23) [416], co podkreśla ich znaczenie w regulacji syntezy IgE. Podobnie opisano przeciwciała anti-IgE, które zmniejszają lub nasilają uwalnianie mediatorów z mastocytów i komórek tucznych odbywające się za pośrednictwem IgE, co sugeruje, że istnieje frakcja przeciwciał biorąca udział w regulacji czynności IgE [417].

Uzyskano humanizowane mysie przeciwciała anty-IgE, które wiążą wolne IgE, blokując ich połączenie z receptorem wysokiego powinowactwa (Fc_εRI) dla IgE. Nie wiążą się one ani z IgG ani z IgE połączonymi z komórką tuczną [418]. W badaniach przedklinicznych przeciwciała te hamują syntezę IgE stymulowaną przez alergen w ludzkich limfocytach i chociaż nie zmieniają wyników testów skórnych zmniejszają skurcz oskrzeli podczas dooskrzelowych testów prowokacyjnych [419,420].

Jedną z potencjalnie użytecznych możliwości jest indukowanie wytwarzania autoprzeciwciał przeciwko miejscu wiążącemu receptor Fc_εRI na immunoglobulinach IgE przy użyciu ludzkich rekombinowanych fragmentów IgE lub mimotopów wchodzących w skład miejsca wiążącego [421,422].

Errata

W numerze 1/200 w cz.1 „Stanowiska...”
na str.16 w 12 wierszu od dołu
jest **5-20 mg** powinno być **5-20 µg**

11. Niezbędne badania kliniczne

Dalsze badania powinny objąć następujące obszary immunoterapii:

1. wskaźnik koszt/skuteczność
2. jakość życia pacjentów
3. porównanie z leczeniem farmakologicznym
4. skuteczność immunoterapii jako leczenia dodatkowego w stosunku do miejscowej farmakoterapii
5. optymalny czas trwania
6. zmniejszenie ciężkości astmy rozumianej jako liczba przyjęć do szpitala lub wizyt w opiece doraźnej
7. zmniejszenie liczby przypadków astmy oskrzelowej u chorych z nieżytem nosa
8. odwrócenie naturalnego przebiegu choroby
9. ograniczenie następstw astmy i nieżyty nosa
10. ocena długookresowej skuteczności
11. skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii w alergii na zwierzęta (psy, konie)
12. skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii w alergii zawodowej (np. na zwierzęta laboratoryjne)
13. skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii u dzieci poniżej 5 roku życia.

Piśmiennictwo

261. Frost L, Johansen P, Pedersen S, Veien N, Østergaard PA, Nielsen MH. Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Allergy* 1985; 40: 368-372.
262. Garcia-Patos V, Pujol RM, Alomar A i wsp. Persistent-subcutaneous nodules in patients hyposensitized with aluminum-containing allergen extracts. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1421-1424.
263. Phanuphak P, Kohler PF. Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med* 1980; 68: 479-485.
264. Cabrera GE, Citera G, Gutierrez M, Scopelitis E, Espinoza LR. Digital vasculitis following allergic desensitization treatment. *J Rheumatol* 1993; 20: 1970-1972.
265. Stewart GD, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-578.
266. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Trusewych ZP, Rosenblatt CD, Summers RI. Late systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 287-290.
267. Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993; 48: 450-453.
268. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 925-933.
269. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. III. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 797-802.
270. Nelson BL, Dupont LA, Reid MJ. Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts. *Ann Allergy* 1986; 56: 331-334.
271. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 473-479.
272. Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F Hall B, Barnes C. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy* 1994; 73: 409-418.
273. Jarisch R, Gotz M, Aberer W i wsp. Reduction of side effects of specific immunotherapy by premedication with antihistaminics and reduction of maximal dosage to 50000 SQ-U/ml. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M* 1988; 82: 163-175.
274. Nielsen L, Johnsen C, Mosbech H, Poulsen L, Malling H. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1207-1213.
275. Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 59-65.
276. Østerballe O. Side effects during immunotherapy with purified grass pollen extracts. *Allergy* 1982; 37: 553-562.
277. Lessof M, Chandler B. Experience with Spectralgen®/Pharmalgen®: a new kind of allergen preparation. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983.
278. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study. III. Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 775-780.
279. Müller U, Lanner A, Schmid P, Bischof M, Dreborg S, Hoigne R. A double blind study on immunotherapy with chemically modified honeybee venom: monomethoxy polyethylene glycol-coupled versus crude honeybee venom. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 77: 201-203.

280. Nataf P, Guinnepain MT, Herman D. Rush venom immunotherapy: a 3-day programme for Hymenoptera sting allergy. *Clin Allergy* 1984; 14: 269-275.
281. Bernstein DI, Mittman RJ, Kagen SL, Korbee L, Enrione M, Bernstein IL. Clinical and immunologic studies of rapid venom immunotherapy in Hymenopterasensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 951-959.
282. Malling H-J, Djurup R, Sondergaard I, Weeke B. Clustered immunotherapy with yellow jacket venom. Evaluation of the influence of time interval on *in vivo* and *in vitro* parameters. *Allergy* 1985; 40: 373-383.
283. Bousquet I, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy. w: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, editors. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 1667-1682.
284. Committee on Safety of Medicines. Desensitizing vaccines. *BMJ* 1986; 293: 948.
285. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-677.
286. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TAE. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 6-15.
287. Reid M, Lockey R, Turkeltaub R, Platts-Mills TAE. Fatalities (F) from immunotherapy (IT), 1990-91 [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 100.
288. Turkeltaub P. *FDA Medical Bulletin* 1994; 7: May.
289. Lüderitz-Püchel U, May S, Haustein D. Zwischenfällige nach Hyposensibilisierung. *Munch Med Wochenschr* 1996; 138: 129-132.
290. Norman PS. Safety of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 438-439.
291. American Academy of Allergy and Immunology. The waiting period after allergen skin testing and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 526-527.
292. Müller U, Mosbech H, Blaauw P i wsp. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 281-288.
293. Müller U, Mosbech H, Aberer W i wsp. Adrenaline for emergency kits. *Allergy* 1995; 50: 783-787.
294. Practice parameters for allergen immunotherapy. Joint Task Force on Practice Parameters (American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, the American College of Allergy, Asthma, and Immunology, the Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1001-1011.
295. Cooper PJ, Darbyshire J, Nunn AJ, Warner JO. A controlled trial of oral hyposensitization in pollen asthma and rhinitis in children. *Clin Allergy* 1984; 14: 541-550.
296. Taudorf E, Laursen LC, Djurup R i wsp. Oral administration of grass pollen to hay fever patients. An efficacy study in oral hyposensitization. *Allergy* 1985; 40: 321-335.
297. Mosbech H, Dreborg S, Madsen F i wsp. High dose grass pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients. A one-year double blind placebo-controlled study. *Allergy* 1987; 42: 451-455.
298. Oppenheimer J, Areson JG, Nelson HS. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 61-67.
299. Müller C, Dreborg S, Lanner A, Björkstén B. Oral immunotherapy of children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy. A double blind study. *Allergy* 1986; 41: 271-279.
300. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G i wsp. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 53-59.
301. Taudorf E, Laursen LC, Lanner A i wsp. Oral immunotherapy in birch pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 153-161.
302. Scadding G, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986; 16: 493-499.
303. Reilly D, Taylor M, Beattie N i wsp. Is evidence for homeopathy reproducible? *Lancet* 1994; 344: 1601-1606.
304. van Niekerk CH, De Wet JI. Efficacy of grass-maize pollen oral immunotherapy in patients with seasonal hay fever: a double-blind study. *Clin Allergy* 1987; 17: 507-513.
305. Feliziani V, Marfisi RM, Parmiani S. Rush immunotherapy with sublingual administration of grass allergen extract. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993; 21: 173-178.
306. Casanovas M, Guerra F, Moreno C, Miguel R, Maranon F, Daza JC. Double-blind, placebo-controlled clinical trial of preseasonal treatment with allergenic extracts of *Olea europaea* pollen administered sublingually. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4: 305-314.
307. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995; 23: 224-230.
308. Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, André C, Sicard H. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994; 49: 309-313.
309. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990; 18: 277-284.
310. Troise C, Voltolini S, Canessa A, Pecora S, Negrini AC. Sublingual immunotherapy in *Parietaria* pollen-induced rhinitis: a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 25-30.
311. Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 229-236.
312. Georgitis JW, Nickelsen JA, Wypych JI, Kane JH, Reisman RE. Local nasal immunotherapy: efficacy of lowdose aqueous ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 496-500.
313. Georgitis JW, Nickelsen JA, Wypych JI, Barde SH, Clayton WF, Reisman RE. Local intranasal immunotherapy with high-dose polymerized ragweed extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 81: 170-173.
314. Welsh PW, Butterfield JH, Yunginger JW, Agarwal MK, Gleich GJ. Allergen-controlled study of intranasal immunotherapy for ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 454-460.
315. Ariano R, Panzani RC, Chiapella M, Augeri G, Falagiani P. Local intranasal immunotherapy with allergen in powder in atopic patients sensitive to *Parietaria officinalis* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 126-132.
316. Andri L, Senna GE, Betteli C i wsp. Local nasal immunotherapy in allergic rhinitis to *Parietaria*. A double-blind controlled study. *Allergy* 1992; 47: 318-323.
317. Andri L, Senna G, Betteli C, Giovanni S, Andri G, Falagiani P. Local nasal immunotherapy for *Dermatophagoides*-induced rhinitis: efficacy of a powder extract. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 987-996.

318. Andri L, Senna G, Andri G i wsp. Local nasal immunotherapy for birch allergic rhinitis with extract in powder form. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1092-1099.
319. Andri L, Senna G, Betteli C i wsp. Local nasal immunotherapy with extract in powder form is effective and safe in grass pollen rhinitis: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 34-41.
320. Bardare M, Zani G, Novembre E, Vierucci A. Local nasal immunotherapy with a powdered extract for grass pollen induced rhinitis in pediatric age. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 359-363.
321. Cirila AM, Sforza N, Roffi GP i wsp. Preseasonal intranasal immunotherapy in birch-alder allergic rhinitis. A double-blind study. *Allergy* 1996; 51: 299-306.
322. D'Amato G, Lobefalo G, Liccardi G, Cazzola M. A double-blind, placebo-controlled trial of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis to *Parietariapollen*. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 141-148.
323. Georgitis JW, Reisman RE, Clayton WE, Müller UR, Wypych JI, Arbesman CE. Local intranasal immunotherapy for grass-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 71-76.
324. Georgitis JW, Clayton WF, Wypych JI, Barde SH, Reisman RE. Further evaluation of local intranasal immunotherapy with aqueous and allergoid grass extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 694-700.
325. Johansson SG, Deuschl H, Zetterström O. Use of glutaraldehyde-modified timothy grass pollen extract in nasal hyposensitization treatment of hay fever. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979; 60: 447-460.
326. Nickelsen JA, Goldstein S, Müller U, Wypych J, Reisman RE, Arbesman CE. Local intranasal immunotherapy for ragweed allergic rhinitis. II. Immunologic response. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 41-45.
327. Passalacqua G, Albano M, Ruffoni S i wsp. Nasal immunotherapy to *Parietaria*: evidence of reduction of local allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 461-466.
328. Schumacher MJ, Pain MC. Intranasal immunotherapy and polymerized grass pollen allergens. *Allergy* 1982; 37: 241-248.
329. Welsh PW, Zimmermann EM, Yunginger JW, Kern EB, Gleich GJ. Preseasonal intranasal immunotherapy with nebulized short ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 237-242.
330. Björkstén B. Local immunotherapy is not documented for clinical use. *Allergy* 1994; 49: 299-301.
331. Crimi E, Voltolini S, Troise C i wsp. Local immunotherapy with *Dermatophagoides* extract in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 721-728.
332. Tan MG, Mancino M, Monti G. Immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma - a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 59-67.
333. Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 662-665.
334. Jacobsen L. The benefit of specific allergy treatment. w: Basomba A, Sastre J, editors. *Proceedings of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology*. Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 1995: 745-750.
335. Jacobsen L, Dreborg S, Møller C i wsp. Immunotherapy as a preventive treatment [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 232.
336. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Michel F. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in monosensitized children [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 309.
337. Barnard J. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 259-264.
338. Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 662-665.
339. Perrin JM, MacLean W Jr, Perrin EC. Parental perceptions of health status and psychologic adjustment of children with asthma. *Pediatrics* 1989; 83: 26-30.
340. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-262.
341. Sampson HA. Food allergy and the role of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 151-152.
342. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 440-446.
343. Leroy B, Lachapelle JM, Jacquemin MG, SaintRemy JM. Immunotherapy of atopic dermatitis by injections of antigen-antibody complexes. *Dermatology* 1993; 186: 276-277.
344. Kaplan AP, Anderson JA, Valentine MD i wsp. Betaadrenergic blockers, immunotherapy, and skin testing. *American Academy of Allergy and Immunology. J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 129-130.
345. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 709-712.
346. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 831-835.
347. Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 620-624.
348. Reisman RE, Livingston A. Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venoms and 50 micrograms maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1189-1195.
349. Bousquet J, Menardo JL, Aznar R, Robinet-Levy M, Michel FB. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 332-340.
350. Bousquet J, Menardo JL, Velasquez G, Michel FB. Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honeybee venom. *Ann Allergy* 1988; 61: 63-68.
351. Kampelmacher MJ, van der Zwan JC. Provocation test with a living insect as a diagnostic tool in systemic reactions to bee and wasp venom: a prospective study with emphasis on the clinical aspects. *Clin Allergy* 1987; 17: 317-327.
352. van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers SA, Bartelink AK. Hymenoptera sting challenge of 348 patients: relation to subsequent field stings. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1058-1063.
353. Blaauw PJ, Smithuis OL, Elbers AR. The value of an in-hospital insect sting challenge as a criterion for application or omission of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 39-47.
354. Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 431-436.
355. Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbeck H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996; 51: 216-225.

356. Nordvall SL, Johansson SG, Ledford DK, Lockey RE. Allergens of the imported fire ant. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 567-576.
357. Norman P. Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? Yes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1225-1228.
358. Barnes P. Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? No. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1227-1228.
359. Bousquet J, Dhivert H, Michel FB. Current trends in the management of allergic diseases. *Allergy* 1994; 49: 31-36.
360. Bush R, Huftel M, Busse W. Patient selection. w: Lockey R, Bukantz S, editors. *Allergen immunotherapy*. New York: Marcel Dekker, 1991: 25-49.
361. Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas W, Aalberse R, Chapman M. Report of the Third International Workshop on Indoor Allergens and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 100: S1-525.
362. Reed CE, Yunginger JW, Evans R. Quality assurance and standardization of allergy extracts in allergy practice. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 4-8.
363. Position paper on allergen immunotherapy. Report of a BSACI working party. January-October 1992. *Clin Exp Allergy* 1993; 3: 1-44.
364. Munir AKM, Björkstén B, Einarsson R i wsp. Cat (*Fel d 1*), dog (*Can f 1*), and cockroach allergens in homes of asthmatic children from three climatic zones in Sweden. *Allergy* 1994; 49: 508-516.
365. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med*. 1992; 326: 862-866.
366. Adelroth E, Rosenhall L, Glennow C. High dose inhaled budesonide in the treatment of severe steroid-dependent asthmatics. A two-year study. *Allergy* 1985; 40: 58-64.
367. Rutten van Molken MP, van Doorslaer EK, Jansen MC, Kerstjens HA, Rutten FF. Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 975-982.
368. Weiss K. The impact of pharmacologic therapy on the costs of asthma. *Allergy Proc* 1994; 15: 189-192.
369. Hughes DM, McLeod M, Garner B, Goldbloom RB. Controlled trial of a home and ambulatory program for asthmatic children. *Pediatrics* 1991; 87: 54-61.
370. Mayo PH, Richman J, Harris HW. Results of a program to reduce admissions for adult asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 864-871.
371. Ross RN, Morris M, Sakowitz SR, Berman BA. Cost-effectiveness of including cromolyn sodium in the treatment program for asthma: a retrospective, record-based study. *Clin Ther* 1988; 10: 188-203.
372. Mahr TA, Evans RD. Allergist influence on asthma care. *Ann Allergy* 1993; 71: 115-20.
373. Doan T, Grammer LC, Yarnold PR, Greenberger PA, Patterson R. An intervention program to reduce the hospitalization cost of asthmatic patients requiring intubation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 513-518.
374. Storms B, Olden L, Nathan R, Bodman S. Effect of allergy specialist care on the quality of life in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 491-494.
375. Sullivan T, Selner J, Patterson R, Portnoy J, Seligmançà M. Expert care and immunotherapy for asthma. A review of published studies with emphasis on patient outcome and cost. *American College of Allergy, Asthma, and Immunology*, 1996.
376. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 182-188.
377. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16: 34-38.
378. Rapoport MJ, Jaramillo A, Zipris D i wsp. Interleukin 4 reverses T cell proliferative unresponsiveness and prevents the onset of diabetes in nonobese diabetic mice. *J Exp Med* 1993; 178: 87-99.
379. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 233-258.
380. Kuchroo VK, Das MP, Brown JA i wsp. B7-1 and B7-2 costimulatory molecules activate differentially the Th1/Th2 developmental pathways: application to autoimmune disease therapy. *Cell* 1995; 80: 707-718.
381. Singh RR, Hahn BH, Sercarz EE. Neonatal peptide exposure can prime T cells and, upon subsequent immunization, induce their immune deviation: implications for antibody vs. T cell-mediated autoimmunity. *J Exp Med*. 1996; 183: 1613-1621.
382. Genain CP, Abel K, Belmar N i wsp. Late complications of immune deviation therapy in a nonhuman primate. *Science* 1996; 274: 2054-2057.
383. Blanas E, Carbone FR, Allison J, Miller JF, Heath WR. Induction of autoimmune diabetes by oral administration of autoantigen. *Science* 1996; 274: 1707-1709.
384. Weiner HL, Mackin GA, Matsui M i wsp. Double-blind pilot trial of oral tolerization with myelin antigens in multiple sclerosis. *Science* 1993; 259: 1321-1324.
385. Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ i wsp. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science* 1993; 261: 1727-1730.
386. Keller RJ, Eisenbarth GS, Jackson RA. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 927-928.
387. Valenta R, Kraft D. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic diseases. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 751-756.
388. Anderson P. Delivery systems for immunomodulatory proteins and peptides. *BioDrugs* 1997; 7: 51-65.
389. McWilliam AS, Stewart GA. Production of multilamellar, small unilamellar and reverse-phase liposomes containing house dust mite allergens. Potential adjuvants in the immunotherapy of allergic disease. *J Immunol Methods* 1989; 121: 53-60.
390. Ferreira F, Hirthenlehner K, Briza P i wsp. Isoforms of atopic allergens with reduced allergenicity but conserved T cell antigenicity: possible use for specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 125-127.
391. Ferreira F, Hirthenlehner K, Jilek A i wsp. Dissection of immunoglobulin E and T lymphocyte reactivity of isoforms of the major birch pollen allergen Bet v 1: potential use of hypoallergenic isoforms for immunotherapy. *J Exp Med* 1996; 183: 599-609.
392. Smith AM, Chapman MD. Reduction in IgE binding to allergen variants generated by site-directed mutagenesis: contribution of disulfide bonds to the antigenic structure of the major house dust mite allergen Der p 2. *Mol Immunol* 1996; 33: 399-405.
393. Noguchi E, Shibasaki M, Nishiyama C, Okumura Y, Takita H. IgE responsiveness to *Dermatophagoides farinae* in young asthmatic children: IgE binding study using recombinant allergens of Der f 1, Der f 2 and mutant proteins of Der f 2. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 380-387.
394. Vrtala S, Hirtenlehner K, Vangelista L i wsp. Conversion of the major birch pollen allergen, Bet v 1, into two non-anaphylactic T cell epitope-containing fragments; candidates for a novel form of immunotherapy. *J Clin Invest* 1997; 99: 1673-1681.

395. Yssel H, Fasler S, Lamb J, de Vries JE. Induction of non-responsiveness in human allergen-specific type 2 T helper cells. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 847-852.
396. Briner TJ, Kuo MC, Keating KM, Rogers BL, Greenstein JL. Peripheral T-cell tolerance induced in naive and primed mice by subcutaneous injection of peptides from the major cat allergen Fel d I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 7608-7612.
397. Hoyne GF, Callow MG, Kuo MC, Thomas WR. Characterization of T-cell responses to the house dust mite allergen *Der p II* in mice. Evidence for major and cryptic epitopes. *Immunology* 1993; 78: 65-73.
398. Norman P, Ohman J Jr, Long A i wsp. Treatment of cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1623-1628.
399. Ball T, Vrtala S, Sperr WR i wsp. Isolation of an immunodominant IgE hapten from an epitope expression cDNA library. Dissection of the allergic effector reaction. *J Biol Chem* 1994; 269: 28323-28328.
400. Gajhede M, Osmark F, Poulsen F, i wsp. X-ray and NMR structure of Bet v 1, the origin of birch pollen allergy. *Nat Struct Biol* 1996; 3: 1040-1044.
401. Fedorov A, Ball T, Mahoney N, Valenta R, Almo S. Crystal structure and IgE-epitope mapping of birch pollen profilin: molecular basis for allergen cross-reactivity. *Structure* 1997; 15: 33-45.
402. Donnelly JJ, Ulmer JB, Liu MA. DNA vaccines. *Life Sci* 1997; 60: 163-172.
403. Fynan EF, Webster RG, Fuller DH, Haynes JR, Santoro JC, Robinson HL. DNA vaccines: a novel approach to immunization. *Int J Immunopharmacol* 1995; 17: 79-83.
404. Raz E, Tighe H, Sato Y i wsp. Preferential induction of a Th1 immune response and inhibition of specific IgE antibody formation by plasmid DNA immunization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5141-5145.
405. Hsu CH, Chua KY, Tao MH i wsp. Immunoprophylaxis of allergen-induced immunoglobulin E synthesis and airway hyperresponsiveness *in vivo* by genetic immunization. *Nat Med* 1996; 2: 540-544.
406. Lichtenstein L, Holtzman N, Burnett L. A quantitative *in vitro* study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J Immunol* 1968; 101: 317-324.
407. Aalberse RC, van der Gaag R, van Leeuwen J. Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J Immunol* 1983; 130: 722-726.
408. Birkner T, Rumpold H, Jarolim E i wsp. Evaluation of immunotherapy-induced changes in specific IgE, IgG and IgG subclasses in birch pollen allergic patients by means of immunoblotting. Correlation with clinical response. *Allergy* 1990; 45: 418-726.
409. Menz G, Dolecek C, Schonheit-Kenn U i wsp. Serological and skin-test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 50-60.
410. Pauli G, Oster JP, Deviller P i wsp. Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1100-1109.
411. Vrtala S, Susani M, Sperr WR i wsp. Immunologic characterization of purified recombinant timothy grass pollen (*Phleum pratense*) allergens (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 781-787.
412. Tame A, Sakiyama Y, Kobayashi I, Terai I, Kobayashi K. Differences in titres of IgE, IgG4 and other IgG subclass anti-Der p 2 antibodies in allergic and non-allergic patients measured with recombinant allergen. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 43-49.
413. Kobayashi I, Sakiyama Y, Tame A, Kobayashi K, Matsumoto S. IgE and IgG4 antibodies from patients with mite allergy recognize different epitopes of *Dermatophagoides pteronyssinus* group II antigen (Der p 2). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 638-645.
414. Lebecque S, Dolecek C, Laffler S i wsp. Immunologic characterization of monoclonal antibodies which modulate human immunoglobulin E binding to the major birch pollen allergen Bet v 1. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 374-384.
415. Vassella CC, Odelram H, Kjellman NI, Borres MP, Vanto T, Björkstén B. High anti-IgE levels at birth are associated with a reduced allergy prevalence in infants at risk: a prospective study. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 771-777
416. Miescher S, Vogel M, Stampfli MR i wsp. Domain-specific anti-IgE antibodies interfere with IgE binding to Fc epsilon RII. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 75-82.
417. Shakib F, Smith SJ. *In vitro* basophil histamine-releasing activity of circulating IgG1 and IgG4 autoanti-IgE antibodies from asthma patients and the demonstration that anti-IgE modulates allergen-induced basophil activation. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 270-275.
418. Presta L, Shields R, O'Connell L i wsp. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 26368-26373.
419. Fahy J, Fleming H, Wong H i wsp. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early and late phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1828-1834.
420. Demoly P, Bousquet J. Anti-IgE therapy for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1825-1827.
421. Hellman L. Profound reduction in allergen sensitivity following treatment with a novel allergy vaccine. *Eur J Immunol* 1994; 24: 415-420.
422. Stadler B, Rudolf M, Vogel M, Mieser S, Zürcher A, Kricek E. Can active immunization redirect an anti-IgE immune response? *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 216-218.