

¹ Klinika Pediatrii, Chorób Płuc i Reumatologii Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Pediatrics, Lung Diseases and Rheumatology,
University School of Medicine, Lublin

² Zakładu Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Clinical Immunology, University School of Medicine, Lublin

ANDRZEJ EMERYK¹, MAŁGORZATA BARTKOWIAK-EMERYK²

*Ocena skuteczności klinicznej 12-miesięcznej doustnej
immunoterapii swoistej u dzieci z całorocznym alergicznym nieżytem
nosa i astmą oskrzelową uczulonych na alergeny roztoczy*

Assessment of clinical effectiveness of 12-month oral specific immunotherapy
in children with allergic perennial rhinitis and bronchial asthma sensitive to mites

Immunoterapia swoista (SIT), czyli podawanie wzrastających dawek szczepionki alergenowej w celu złagodzenia objawów wywoływanych przez ekspozycję na dany alergen, uważana jest za skuteczną metodę leczenia chorób atopowych. Dotyczy to szczególnie alergicznego sezonowego i całorocznego nieżyty błony śluzowej nosa (ANN) i spojówek oraz astmy oskrzelowej [17]. SIT jest polecana w przypadku braku możliwości unikania ekspozycji na alergeny środowiskowe oraz nieskuteczności prowadzonej farmakoterapii [3, 10]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że szczepionki alergenowe jako preparaty modyfikujące spaczoną lub nadmierną odpowiedź immunologiczną, są jedynym postępowaniem przyczynowym, która może zmienić naturalny przebieg chorób alergicznych. Również opisywane nowe metody podawania szczepionek, jak donosowa, podjęzykowa czy doustna immunoterapia z zastosowaniem dużych dawek alergenów, wydają się być nie tylko łatwe w stosowaniu i bezpieczne, ale także skuteczne klinicznie w leczeniu chorób alergicznych dróg oddechowych [6, 14].

Celem pracy była ocena klinicznej skuteczności i tolerancji 12 miesięcznej doustnej immunoterapii swoistej z alergenami roztoczy u dzieci z alergicznym całorocznym nieżytem błony śluzowej nosa (ANN) i astmą oskrzelową.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w grupie 68 dzieci (44 chłopców i 24 dziewczynki) w wieku od 6–15 lat (średnia wieku: 10,1 lat), leczonych w Poradni Pulmonologicznej

Dziecięcego Szpitala Klinicznego AM w Lublinie z powodu całorocznego ANN oraz astmy oskrzelowej. Pacjentów zakwalifikowano do badania w oparciu o następujące kryteria:

- dodanie testy skórne punktowe z alergenami roztoczy kurzu domowego (*D. pteronyssinus*) lub/i roztoczy kurzu mącznego (*D. farinae*, alergeny diagnostyczne firmy Allergopharma, Niemcy); bąbel alergenowy równy co najmniej reakcji bąblowej na roztwór histaminy 10mg/ml - wynik (+++) lub (++++) w skali „plusowej”,
- brak istotnego klinicznie uczulenia na inne alergeny wziewne,
- dodatni test prowokacji nosowej z alergenami (*D. pteronyssinus*) lub/i *D. farinae* oceniany przy pomocy rymomanometrii przedniej (alergeny do testów prowokacyjnych firmy Allergopharma, Niemcy),
- dokumentacja kliniczna objawów całorocznego ANN i astmy oskrzelowej w okresie co najmniej 2 lat poprzedzających badanie,
- brak uprzednio stosowanej immunoterapii swoistej.

Badanie miało charakter otwarty, kontrolowany. Grupę badaną stanowiło 43 dzieci, u których zastosowano doustną immunoterapię swoistą w oparciu o dane z wywiadu, wyniki badań alergologicznych oraz dokładną analizę możliwości przeprowadzenia OIT zgodnie ze schematem postępowania. Grupę kontrolą stanowiło 25 dzieci, u których nie stosowano doustnej immunoterapii, leczonych farmakologicznie. U wszystkich dzieci stosowano leczenie ANN w oparciu o wytyczne ICRDMR 1994, tj. kromony lub/i glikokortykosteroidy donosowe oraz doustne leki przeciwhistaminowe [11] i leczenie przeciwastmatyczne zgodnie z zaleceniami zawartymi w GINA 1995 (kromony lub/i glikokortykoidy wziewne, a w okresie zaostrzeń wziewne β 2-sympatykometyki [9]).

Doustną immunoterapię swoistą, zaplanowaną na okres 3–5 lat u dzieci grupy badanej, rozpoczęto w styczniu 1997 roku. Ocena skuteczności klinicznej i tolerancji po 12 miesiącach stosowania OIT była fragmentem wieloletniego programu porównania efektywności różnych form immunoterapii swoistej u dzieci z atopowymi chorobami układu oddechowego. Charakterystykę demograficzną oraz podstawowe dane kliniczne dla obu badanych grup zebrano w tabeli I.

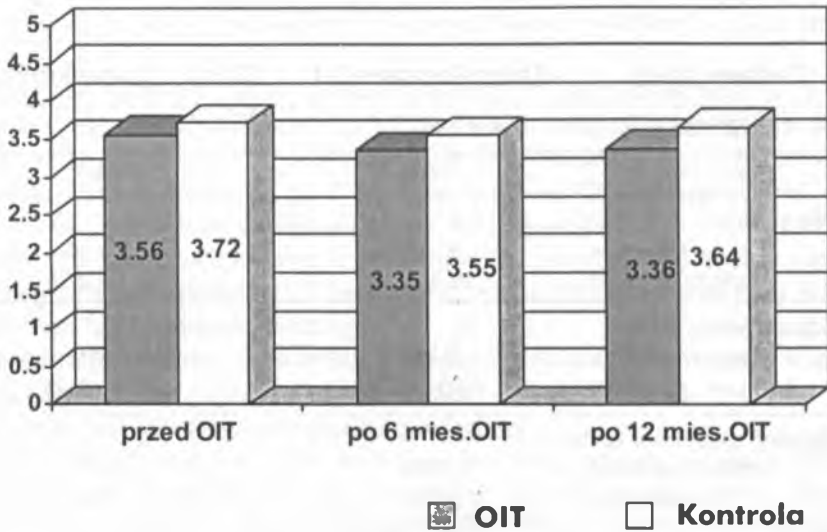
U analizowanych dzieci podawano wyciąg alergenowy Novo Helisen Oral firmy Allergopharma (Niemcy), rozpuszczony w 50% roztworze gliceryny i standaryzowany w jednostkach terapeutycznych (TE). Skład alergenowy szczepionki dobierano indywidualnie w oparciu o dane z wywiadu oraz wyniki badań alergologicznych: *D. pteronyssinus* 100% zastosowano u 28 dzieci, *D. pteronyssinus* 50% i *D. farinae* 50% — w 15 przypadkach. OIT podawano w jednej dawce, rano na czczo przez 12 miesięcy wg zaleceń producenta [19]. Rozpoczynano od roztworu nr 1 (10 TE/ml), codziennie zwiększając dawkę szczepionki o jedną kroplę, dochodząc do 28 kropli. Podawanie roztworu nr 2 (100 TE/ml) rozpoczynano od 2 kropli, podobną procedurę dawkowania szczepionki realizowano w przypadku roztworu nr 3 (100 TE/ml). Maksymalną dawkę zalecaną przez producenta tj. 28 kropli roztworu nr 3, osiągnęto po 80–82 dniach stosowania preparatu. Następnie kontynuowano leczenie podtrzymujące w dawce 28 kropli roztworu 3 (100 TE/ml) co drugi dzień. Z powodu objawów ubocznych okres

Tabela I. Charakterystyka badanych dzieci z astmą oskrzelową

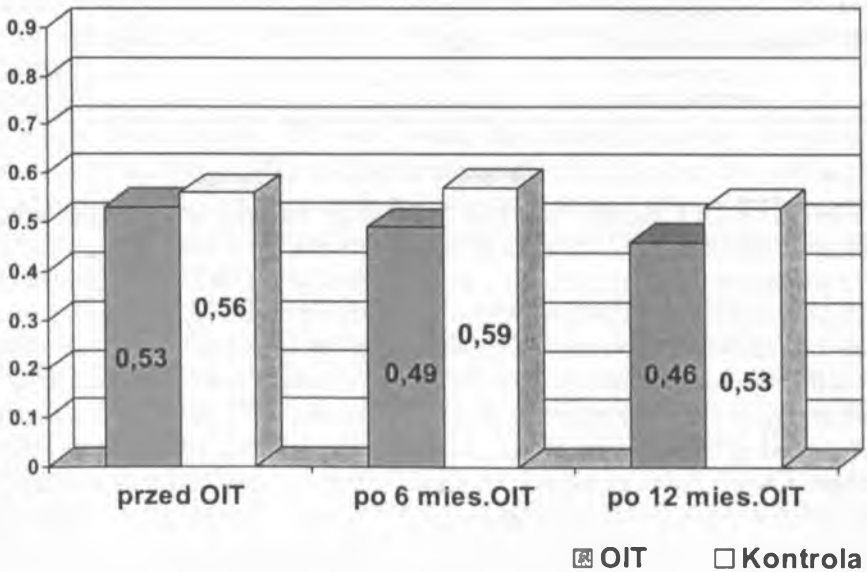
Badane grupy	Dzieci leczone OIT	Dzieci z grupy kontrolnej
Liczebność: n	41	25
Płeć: M/K	27/14	16/9
Wiek: lata		
min–max	6 – 15	6 – 14
średnio: (x ±SD)	(10,4 ±2,8)	(9,9 ±2,7)
Czas trwania ANN:		
lata, min–max	3–11	3–10
średnio: (x ± SD)	(6,0 ±2,2)	(5,9 ±2,1)
Stopień ciężkości ANN:		
liczba dzieci lekki	16	11
umiarkowany	24	14
Czas trwania astmy:		
lata, min–max	2 –13	3 – 12
średnio: (x ± SD)	(6,5 ±2,9)	(6,1 ±2,8)
Stopień ciężkości astmy: liczba dzieci		
epizodyczna	12	10
przewlekła lekka	20	10
przewlekła umiarkowana	9	5

12-miesięcznej OIT ukończyło 41 z 43 dzieci grupy badanej: u 1 pacjenta wystąpiła uporczywa pokrzywka i u 1 dziecka obserwowano znaczne nasilenie objawów ANN.

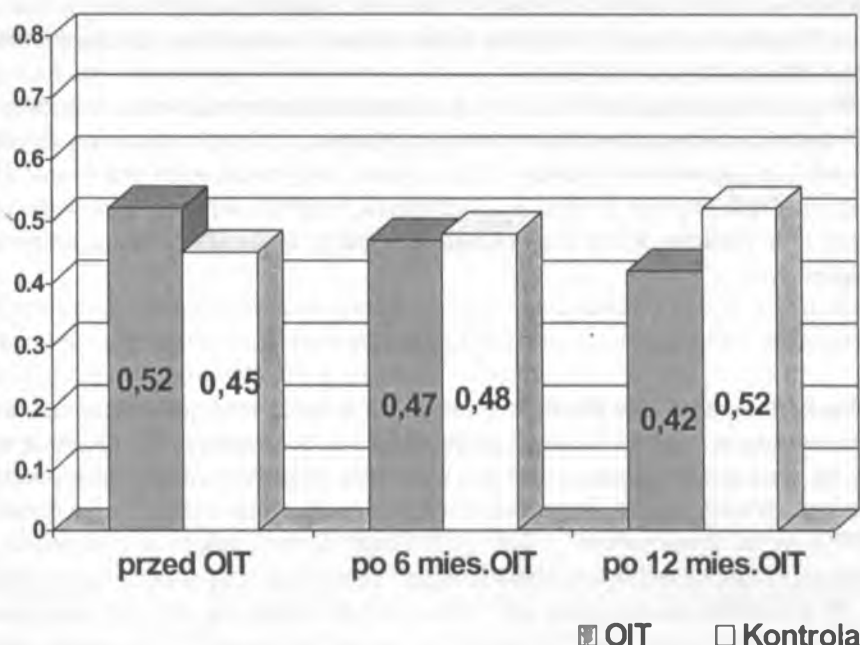
U wszystkich dzieci, tj. zarówno z grupy otrzymujących OIT, jak i z grupy kontrolnej oceniano przebieg kliniczny ANN oraz nasilenie objawów dziennych i nocnych astmy oskrzelowej na podstawie wypełnianych przez rodziców analizy kart samoobserwacji pacjentów. Notowano nasilenie kichania, świądu nosa, wycieku z nosa oraz blokady nosa w czterostopniowej skali od 0 do 3 punktów [5]. W ocenie intensywności objawów astmy odnotowywano występowanie suchego kaszlu, świszczącego oddechu, zadyszki powysiłkowej i napadowej duszności w typowej skali od 0 do 4 punktów [15]. Obliczano średnią wartość z 4 analizowanych objawów — osobno dla nasilenia ANN oraz objawów dziennych i nocnych astmy w 4–tygodniowym okresie czasu. Analizowano dane z kart samoobserwacji z 1 miesiąca: przed zastosowaniem OIT, po 6 oraz 12 miesiącach terapii. Porównano wyniki w grupie dzieci otrzymujących doustną szczepionkę alergenową z wynikami w grupie kontrolnej.



Rycina 1. Ocena średniej sumy objawów ANN przed, po 6 i 12 miesiącach doustnej immunoterapii swoistej u dzieci z ANN i astmą oskrzelową



Ryc. 2. Ocena średniej sumy objawów dziennych astmy przed, po 6 i 12 miesiącach doustnej immunoterapii swoistej (OIT) u dzieci z ANN i astmą oskrzelową



Rycina 3. Ocena średniej sumy objawów nocnych astmy przed, po 6 i 12 miesiącach doustnej immunoterapii swoistej (OIT) u dzieci z ANN i astmą oskrzelową

WYNIKI BADAŃ

W grupie dzieci otrzymujących OIT wykazano nieznaczne obniżenie średniej sumy objawów nasilenia alergicznego nieżytu nosa zarówno po 6 jak i po 12 miesiącach leczenia, lecz różnice w porównaniu do okresu przed zastosowaniem OIT nie były znamienne. Intensywność objawów ANN w grupie OIT nie różniła się też istotnie od obserwowanej w analogicznych okresach czasu w grupie kontrolnej (ryc. 1).

Na podstawie analizy występowania objawów klinicznych astmy oskrzelowej, wykazano tendencję spadkową objawów dziennych (ryc. 2) i nocnych (ryc. 3) po 6 i po 12 miesiącach stosowania OIT. Istotnie niższa, w porównaniu do okresu czasu przed zastosowaniem OIT, była średnia suma objawów dziennych po 12 miesiącach leczenia ($p < 0,05$), również po 12 miesiącach średnie nasilenie objawów dziennych astmy w grupie badanej znamienne różniło się od obserwowanych w grupie kontrolnej ($p < 0,05$; ryc. 2).

Intensywność występowania objawów nocnych astmy w grupie badanej obniżyła się istotnie w porównaniu do analizowanego przedziału czasu przed OIT dopiero po 12 miesiącach stosowania doustnej szczepionki alergenowej ($p < 0,01$; ryc. 3). Porów-

nując uzyskane wyniki objawów nocnych między grupą badaną a grupą kontrolną, stwierdzono niższe wartości średniego nasilenia objawów nocnych już po 6 miesiącach OIT, jednak różnice znamienne wykazano po 12 miesięcznej doustnej immunoterapii alergenowej ($p < 0,05$).

W grupie otrzymujących OIT, u 1 pacjenta badanej występowała uporczywa pokrzywka związana z podawaniem badanego preparatu, u 1 dziecka obserwowano znaczne nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa, co spowodowało przerwanie OIT i wyłączenie tych chorych z badania. U kolejnych 5 dzieci z tej grupy notowano przejściowe bóle brzucha, które nie wpłynęły na zmianę schematu leczenia preparatem alergenowym.

DYSKUSJA

Iniekcyjne podawanie ekstraktów substancji alergenowych jest najczęstszą formą IT stosowaną w chorobach alergicznych układu oddechowego [17]. Ostatnio coraz częściej, szczególnie w pediatrii próbuje się miejscowego podawania szczepionek alergenowych. Należy do nich droga doustna (OIT), podjęzykowa (SLIT) oraz donosowa (LNIT) czy też dooskrzelowa (LBIT) [14]. Droga doustna polega na podawaniu leku w postaci kropli, kapsułek lub tabletek przeznaczonych do natychmiastowego połknięcia. W przypadku naszej grupy były to krople, podawane na czczo rozpuszczane w niewielkiej ilości wody. Choć większość w/w metod miejscowej IT pozostaje ciągle w fazie badań klinicznych i brak jest aktualnie ostatecznej opinii co do ich skuteczności, to podkreśla się ich duże bezpieczeństwo [1]. Dotyczy to szczególnie metody SLIT oraz OIT [12]. Innym, jak dotąd nie rozwiązany w zadawalającym stopniu problemem IT prowadzonej dowolną metodą, jest monitorowanie skuteczności. Wskazuje się, że najważniejszym parametrem w badaniu skuteczności IT jest ocena kliniczna stanu chorego oraz ewentualnie zużycie leków w odniesieniu do okresu przed immunoterapią [13]. Ocena skuteczności powinna być uzupełniona o badania immunologiczne, alergologiczne oraz czynnościowe układu oddechowego, takie jak spirometria, rynomanometria, czy też badanie oczyszczania śluzoworzęskowego, itp. [2].

Niewiele jest doniesień dotyczących skuteczności doustnej czy podjęzykowej IT u dzieci, a szczególnie tych, w których badano chorych na ANN ze współwystępującą astmą oskrzelową i uczulonych na roztocza [4, 7, 18, 20]. Znacznie częściej badano efektywność kliniczną preparatów alergenowych pyłkowych. Metaanaliza badań klinicznych przeprowadzona przez Mallinga i wsp. i podsumowująca dotychczasowe wyniki badań z podwójną ślepą próbą kontrolowanych placebo, nie potwierdziła wysokiej skuteczności klinicznej metody doustnej immunoterapii swoistej [14]. Jednakże analizy tej dokonano jedynie u 46 dzieci [8, 16], dlatego też istnieje potrzeba dalszych badań, szczególnie w grupie dzieci uczulonych na roztocza. Przyjmuje się, że pierwszych korzystnych efektów OIT można oczekiwać po 12 miesiącach terapii [8]. Dlatego też ocenę skuteczności klinicznej doustnej szczepionki z alergenami roztoczy przeprowadziliśmy już po 1 roku trwania leczenia. Wyniki naszych badań są częściowo zgodne z danymi Giovane i wsp., którzy również nie wykazali zmian w objawach

ANN w pierwszym i po pierwszym roku terapii Novo Helisen Oral, a nasilenie objawów astmy zmniejszyło się dopiero po 3 roku terapii [8]. Wyniki naszych badań są pierwszą w Polsce próbą oceny skuteczności klinicznej OIT u dzieci uczulonych na roztocza kurzu domowego. Wykazana poprawa objawów klinicznych nie tylko całorocznego nieżyty nosa, ale także objawów astmy oskrzelowej oraz dobra tolerancja badanego preparatu zachęcają do dalszych badań nad skutecznością doustnej IT u dzieci.

WNIOSKI

1. 12 miesięczna doustna immunoterapia swoista z alergenami roztoczy kurzu domowego i roztoczy kurzu mąki nie wpływa istotnie na nasilenie objawów całorocznego alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa u dzieci.
2. U dzieci z całorocznym alergicznym nieżytem nosa i współwystępującą astmą oskrzelową, obserwuje się istotne obniżenie objawów astmy po 12 miesiącach stosowania doustnej szczepionki alergenowej.

PIŚMIENNICTWO

1. *Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.J.*: WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position Paper. *Allergy*, 1998; 53 (Suppl. 44): 1–42.
2. *Buczylko K.*: Skuteczność immunoterapii w pyłkowicy. W: *Plusa T.* (red.): Immunoterapia chorób układu oddechowego. Medpress, Warszawa 2000: 206–218.
3. *Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. i wsp.*: Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*, 2000; 55: 116–134.
4. *D'Souza M., Pepys J., Wells D. i wsp.*: Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus in house dust allergy; a controlled study of clinical and immunological effects. *Clin. Allergy*, 1973; 3: 177–193.
5. *Emeryk A., Górnicka G., Żywicka G.*: Propionian flutikazonu (Flixonase) w terapii pyłkowego nieżyty nosa u dzieci. *Post. Aerozoloterapii*, 1995; 3: 7–14.
6. *Frank F.*: Was Kann die orale Hyposensibilisierung leisten? *Allergologie*, 1995; 18: 239–245.
7. *Gabriel S., Allan W., Hill G. i wsp.*: Study of prolonged hyposensitization with house dust mite vaccine in bronchial asthma. *Clin. Allergy*, 1977; 7: 325–329.
8. *Giovane A.L., 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.
9. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. In: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication number 96–3659B, 1995.
10. Global initiative for asthma. global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. In: National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication Number 96–3659B, November 1998.
11. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*, 1994; 49 (Suppl.): 1–34.
12. *Jutel M., Wrzyszczyk M.*: Immunoterapia chorób alergicznych. W: *Małolepszy J.* (red.): Chorozy alergiczne i astma. VOLUMED, Wrocław 1996, 585–593.
13. *Malling H.J., Weeke B.*: Immunotherapy. EAACI Position paper. *Allergy*, 1993; 38: Suppl. 14, 9–45.

14. *Malling H.J., Abreu-Noqueira J., Alvarez-Cuesta E. i wsp.:* Local immunotherapy. Position paper. *Allergy*, 1998; 53: 933–944.
15. *Martino L., D'Intino D., Di Lella M. i wsp.:* Twelve-month period outcomes to nedocromil administration in childhood bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (Suppl.19): 277.
16. *Moller C., Dreborg S., Lanner A. i wsp.:* Oral immunotherapy of children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy. A double-blind study. *Allergy* 1986; 41: 271–279.
17. *Rogalewska A.M., Chyrek-Borowska S.:* Wskazania i przeciwwskazania do immunoterapii swoistej. W: Płusa T. (red.): *Immunoterapia chorób układu oddechowego*. Medpress, Warszawa 2000: 181–190.
18. *Tari M.G.:* Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol. Immunopathol.*, 1990; 5: 277–284.
19. Ulotka informacyjna podawania Novo Helisen Oral. Świadectwo MZiOS Nr 5235, 1998.
20. *Warner J., Proce J., Soothill J. i wsp.:* Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978; 2: 912–915.

SUMMARY

Immunotherapy (IT) is the only casual treatment for allergic patients recognised to be clinically effective. Recent data suggest that noninjective routes of IT, in spite of being safe and easy for administration, can also have systemic effect. The aim of the present study was to assess the clinical effectiveness of oral IT in asthmatic children with perennial rhinitis and bronchial asthma sensitive to mites. A total group of 68 children aged 6–15 years was followed up over 12 months in an open controlled study. The study group consisted of 43 children receiving oral IT for respiratory allergy (Novo-Helisen Oral, Allergopharma, Germany), 25 children were the control group. Signs of allergic rhinitis and asthma were recorded on a diary card, and self-assessment of the clinical outcome was evaluated before, after 6 and 12 months of oral IT. Our data suggest that 12-months oral immunotherapy in allergic children sensitive to mites, oral IT do not significantly improve symptoms of rhinitis, however decrease of day and night asthma symptoms were observed.