

Received: 10.05.2011

Accepted: 26.05.2011

Published: 31.07.2011

Alergenowo-swoista immunoterapia u dzieci

Allergen-specific immunotherapy in children

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej WIM w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung
 Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM w Warszawie, ul. Szaserów 128,
 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Alergenowo-swoista immunoterapia (ASI) umożliwia leczenie i wpływ na przebieg alergicznych schorzeń IgE-zależnych. W wyniku jej działania następuje indukcja tolerancji alergenu, a w rezultacie – zmniejszenie lub ustąpienie objawów klinicznych alergii. Od daty wydania (1910 r.) publikacji Noona, uważanej za przełomową w rozwoju immunoterapii, mija 101 lat. W tym czasie systematycznie poszerzano wiedzę na temat mechanizmów jej działania, wskazań do stosowania ASI oraz formy podawania alergenu. Obecnie stosowane rodzaje ASI pozwalają na zminimalizowanie poważnych objawów niepożądanych, które obserwowano w początkowych próbach terapii. W pracy przedstawiono współczesne poglądy na temat patomechanizmów immunoterapii, zasad jej podawania oraz możliwości stosowania ASI w przypadku schorzeń atopowych. Podstawowym wskazaniem do tej metody leczenia jest brak możliwości wyeliminowania alergenu ze środowiska pacjenta przy dużym prawdopodobieństwie wystąpienia ciężkich objawów klinicznych uczulenia po kontakcie z alergenem. Najlepsze rezultaty osiąga się w przypadku nadwrażliwości na jady owadów błonkoskrzydłych oraz leczenia alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, a także astmy związanej z alergią na pyłki traw, drzew, chwastów i roztoczy kurzu domowego. Leczenie monoalergii daje lepszą skuteczność w porównaniu z uczuleniem na wiele alergenów. W wybranych przypadkach przy braku możliwości stosowania farmakoterapii lub jej nieskuteczności można rozważyć użycie ASI u pacjentów z alergią związaną z innymi alergenami. Aktualnie nie jest to metoda zaakceptowana w leczeniu alergii pokarmowej. W pracy przytoczono metaanalizy przeprowadzone w ostatnich latach, oceniające skuteczność dwóch najpopularniejszych obecnie metod immunoterapii – SCIT (śródskórnej) oraz SLIT (podjęzykowej) – w leczeniu astmy oraz alergicznego nieżyty nosa. Z cytowanych poniżej publikacji wynika, że są to metody skuteczne, zmniejszające lub eliminujące objawy choroby u alergików. Przedstawiono również najnowsze, bardzo obiecujące drogi podania alergenu, w tym przezskórną immunoterapię, szczególnie korzystną u najmłodszych pacjentów. W dobie ogromnego postępu medycyny należy oczekiwać dalszego udoskonalania ASI, eliminacji poważnych objawów ubocznych oraz rozszerzenia grupy pacjentów objętych tą formą terapii.

Słowa kluczowe: alergia, immunoterapia, SCIT, SLIT, patogeneza

Summary

Allergen-specific immunotherapy (ASI) allows for a treatment and influences on the course of, the allergic, IgE-dependent diseases. ASI induces allergen tolerance resulting in a reduction or disappearance of clinical symptoms of allergy. One hundred years ago, in 1910 exactly, Noon published his landmark study. Since then, the knowledge of its mechanisms, indications for ASI and routes of administration of allergen is systematically being broaden. Currently used forms of allergens allow to minimize serious side effects related to the ASI, which were observed in the initial trials of therapy. This paper presents current views on the pathomechanisms of immunotherapy, rules for an application of immunotherapy and possibility of using ASI in atopic diseases. The main reason for this form of a treatment is inability to eliminate the allergen from patient's environment with a high probability of severe clinical symptoms after contact with the allergen. The best results are achieved in case of hypersensitivity to hymenoptera venom and treatment of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis and asthma associated with allergy to grass pollen, trees, weeds and dust mites. Treatment of monoallergy gives better results compared to the sensitisation to multiple allergens. For some of the cases, due inability of pharmacotherapy or its ineffectiveness, one could consider usage of ASI for patients with allergy tied with other allergens. Currently

this method is not approved for the treatment of food allergy. This paper quotes meta-analysis, carried out in recent years, evaluating the efficiency of the most popular current methods of immunotherapy – subcutaneous (SCIT) and sublingual (SLIT) – in the treatment of asthma and allergic rhinitis. The publications cited below clearly show that these methods are effective in reducing and eliminating allergy symptoms. This paper presents the latest promising route of administration allergen – percutaneous immunotherapy, particularly beneficial for younger patients. In the era of great advances in medicine, we can expect further improvements of ASI, elimination of serious side effects and widening group of patients eligible for this form of therapy.

Key words: allergy, immunotherapy, subcutaneous immunotherapy, sublingual immunotherapy, pathogenesis

ALERGENOWO-SWOISTA IMMUNOTERAPIA (ASI)

Alergenowo-swoista immunoterapia (ASI) to stosowana od lat metoda leczenia przyczynowego schorzeń alergicznych IgE-zależnych, wpływająca na przebieg chorób atopowych i tzw. marsz alergiczny u dzieci. Polega ona na systematycznym podawaniu stopniowo wzrastających dawek alergenu, aż do dawek podtrzymujących, prowadząc do powstania tolerancji na alergeny zawarte w szczepionce i w rezultacie – zmniejszenia lub wyeliminowania objawów klinicznych alergii u pacjenta⁽¹⁻⁶⁾.

Zasadą działania tej metody posłużył się, według Pliniusza, już król Mitriades VI, na przełomie II i I wieku p.n.e., próbując uodpornić organizm na działanie jadu węża, jakkolwiek efekty tej próby nie są znane⁽⁷⁾. Kolejne kroki rozwoju immunizacji to prace Jennera nad szczepionką przeciwko ospie prawdziwej, a na początku XX wieku – próby Dunbara w eliminacji objawów kataru siennego za pomocą immunizowanej surowicy zwierzęcej. Przełomem okazała się metoda rozcieńczania oraz stopniowego zwiększania dawki podawanego alergenu, powodująca występowanie tolerancji na alergen (zwanej wówczas „anty-anafilaksją”), wprowadzona i stosowana na modelu zwierzęcym przez Besredkę⁽⁸⁾. Początkowe eksperymenty łączyły się z występowaniem dużej ilości działań niepożądanych. Pierwszy udokumentowany przypadek śmiertelny związany z wystąpieniem wstrząsu anafilaktycznego w trakcie odczulania miał miejsce w 1910 roku. Pierwsze publikacje o próbach stosowania ASI u ludzi pochodzą sprzed stu lat – Noon użył wówczas alergenów pyłku traw jako metody terapii kataru siennego. Prace Noona kontynuował Freeman. To ich właśnie uważa się za pionierów ASI^(1,9,10). W ciągu kolejnych lat badacze udoskonalali podawane roztwory alergenów, a także prowadzono dobrze udokumentowane próby kliniczne potwierdzające skuteczność metody. Obecnie stosowane szczepionki to standaryzowane ekstrakty naturalnych alergenów oraz modyfikowane chemicznie białka alergenów. Ich modyfikacja zmniejsza możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych przy zachowaniu niezbędnej immunogenności⁽¹⁾. W związku z możliwością sekwencjonowania DNA powstają również rekombino-

wane genetycznie alergeny, a pierwsze kliniczne próby ich stosowania dowodzą skuteczności tej metody⁽¹¹⁾. Nowością są jeszcze inne formy podawanych alergenów, między innymi peptydy oraz szczepionki DNA. Ze stosowaniem krótkich, rozpuszczalnych peptydów reprezentujących fragmenty naturalnych alergenów wiąże się nadzieje na zmniejszenie alergenności ASI i jej działań niepożądanych. ASI z użyciem peptydów oddziałuje na limfocyty regulatorowe (Treg), limfocyty T alergenowo-swoiste, a pośrednio przez te ostatnie również na limfocyty B^(6,12).

Ring i Guthermuth przytaczają w swojej pracy nazwy dla ASI, które w ciągu lat rozwoju immunoterapii stosowali kolejni badacze. Używane początkowo pojęcia: *desensytyzacja* oraz *hiposensytyzacja* zastępowano kolejnymi terminami: *zaszczepienie profilaktyczne*, *anty-anafilaksja*, *aktywna immunizacja* i *szczepienie alergenowe*, aż do współcześnie stosowanego określenia: *immunoterapia*. W ostatnim czasie poszerzono jej nazwę do *swoistej immunoterapii (IS)*, a obecnie – *alergenowo-swoistej immunoterapii*⁽¹⁾.

RODZAJE IMMUNOTERAPII

Klasyczną drogą podania alergenów w immunoterapii jest droga podskórna (*subcutaneous immunotherapy*, SCIT). Standaryzowane roztwory alergenów są wówczas podawane w postaci iniekcji podskórnej w okolicę ramienia.

Coraz powszechniej stosowana jest również droga podjęzykowa (*sublingual immunotherapy*, SLIT). SLIT, która uzyskała rekomendację WHO w 1998 roku, jest akceptowaną, zyskującą rosnącą liczbę zwolenników metodą alternatywną dla konwencjonalnej iniekcji podskórnej. Łatwa, niebolesna, możliwa do samodzielnej aplikacji alergenu na błonę śluzową jamy ustnej, zdecydowanie rzadziej prowadzi do wystąpienia groźnych odczynów niepożądanych. Alergen aplikowany jest w postaci kropli, aerozolu lub tabletki. Błona śluzowa jamy ustnej jest rejonem miejscowej tolerancji na obce alergeny (drobnoustroje, proteiny zawarte w pożywieniu, florę fizjologiczną jamy ustnej). Głównymi komórkami docelowymi w SLIT są zgromadzone w błonie śluzowej w dużej ilości komórki prezentujące antygeny – komórki dendrytyczne. SLIT prowadzi do indukcji

lokalnej odpowiedzi immunologicznej i wzrostu sekcyjnego IgA i IgG. Skumulowana dawka alergenu podawanego w tej metodzie jest wielokrotnie wyższa niż w tradycyjnej immunoterapii iniekcyjnej^(6,13,14).

Inne drogi podania to głównie eksperymentalne metody: donosowa, dooskrzelowa, dospojówkowa oraz dowęzłowa^(6,15-17). Zasady podawania szczepionek i schemat dawkowania u dzieci są takie same jak u dorosłych⁽¹⁸⁾.

Najnowsze doniesienia Senti i wsp., a także innych, przedstawiają jeszcze inną – przeskórną – drogę podania (*epicutaneous immunotherapy*, EPIT), w której alergeny podawane są w postaci nasączonych nimi płatków nakładanych bezpośrednio na skórę, bez iniekcji. Pierwsze prace dowodzące skuteczności tej metody opublikowano w 2009 roku. Jest ona bezbolesna, wykorzystuje uprzywilejowanie immunologiczne skóry oraz brak unaczynienia w naskórku, co pozwala na zminimalizowanie poważnych objawów niepożądanych. Jednocześnie duża ilość komórek Langerhansa – jednych z komórek prezentujących antygeny – czyni tę metodę obiecującą w terapii schorzeń alergicznych. Podkreśla się, że EPIT jest metodą, która może w niedalekiej przyszłości zrewolucjonizować terapię alergii pokarmowych⁽¹⁹⁻²³⁾.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA ALERGENOWO-SWOISTEJ IMMUNOTERAPII

ASI stosowana jest w przypadku alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej związanej z alergią na pyłki traw, drzew, chwastów i roztoczy kurzu domowego oraz ciężkich, klinicznych objawów nadwrażliwości na jady owadów błonkoskrzydłych. Dopuszcza się również możliwość kwalifikacji pacjentów uczulonych na sierść kota i psa oraz pleśnie przy niemożności eliminacji ekspozycji na alergen, jednak skuteczność terapii jest wówczas niższa. ASI rozważana jest również w przypadku poważnych, niepożądanych działań farmakoterapii lub jej nieskuteczności w leczeniu powyższych schorzeń^(2,24,25).

Do ASI kwalifikowani są przede wszystkim pacjenci uczuleni na pojedyncze alergeny. W przypadku alergii na wiele alergenów skuteczność IS nie została jeszcze wystarczająco oceniona⁽²⁴⁾. ASI w przypadku alergii pokarmowej nie jest aktualnie zaakceptowaną metodą leczenia, ale ostatnie doniesienia na temat skuteczności tej formy terapii są obiecujące^(26,27).

Bezwzględny przeciwwskazaniem do ASI są współistniejące ciężkie niedobory immunologiczne, choroby z autoagresji oraz nowotwory. Nie kwalifikuje się też do tej metody leczenia osób z ciężką, niestabilną astmą, szczególnie z utrwalonym upośledzeniem funkcji płuc i cechami zmian restrykcyjnych w badaniu czynnościowym układu oddechowego oraz przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Warunkiem kwa-

lifikacji do ASI jest świadoma zgoda opiekuna dziecka, akceptacja metody i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych. Przeciwwskazaniem względnym jest atopowe zapalenie skóry o nasilonej manifestacji. Do czasowych przeciwwskazań do stosowania immunoterapii należą infekcje – zarówno wirusowe, jak i bakteryjne.

Zgodnie z zaleceniami PTA oraz ARIA immunoterapia może być bezpiecznie stosowana u pacjentów od 5. roku życia^(28,29). Dokument PRACTALL dopuszcza użycie ASI w szczególnych sytuacjach u dzieci jeszcze młodszych – w wieku 3-4 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tej metody poniżej 3. roku życia⁽³⁰⁾. W przypadku udokumentowanej, ciężkiej reakcji klinicznej w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych u dzieci odczulanie należy rozpocząć wcześniej⁽¹⁸⁾. Czas stosowania ASI powinien wynosić co najmniej 3 lata, optymalnie – 5 lat.

Ze wstrzyknięciem alergenu w klasycznej ASI może łączyć się szereg działań niepożądanych. Powikłania mają różne nasilenie – od łagodnych odczynów miejscowych (rumień, świąd, obrzęk w miejscu iniekcji), poprzez zmiany uogólnione, takie jak objawy skórne, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, aż po wstrząs anafilaktyczny, ze zgonem włącznie. W przypadku SLIT wśród działań niepożądanych wymienia się przejściowe zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i miejscowy odczyn zapalny błony śluzowej jamy ustnej, pacjent może odczuwać pieczenie i świąd języka czy gardła⁽³¹⁾.

Najlepszym momentem dla rozpoczęcia ASI, w przypadku alergii wziewnej, jest okres przed rozpoczęciem pylenia uczulającego alergenu. Dopuszcza się stosowanie immunoterapii w okresie okołosezonowym, ale zredukowaną dawką alergenu. Wieloletnie obserwacje kliniczne dowodzą przewagi immunoterapii całorocznej nad sezonową, co wynika z możliwości podania większej dawki kumulacyjnej. Dokładny schemat podawania alergenu jest uzależniony od rodzaju alergenu oraz producenta szczepionki. W trakcie podawania alergenu w SCIT wymagana jest bezwzględnie obecność lekarza oraz obserwacja pacjenta przez co najmniej 30-60 minut po iniekcji.

PATOMECHANIZM

Celem ASI i głównym mechanizmem immunologicznym uzyskiwanym dzięki jej zastosowaniu jest wytworzenie przetrwałej tolerancji na specyficzny alergen. Ta forma terapii oddziałuje na swoistą odpowiedź immunologiczną i zmienia jej funkcjonowanie. Jest to proces złożony, na który składa się wiele mechanizmów: modulacja funkcji limfocytów T, wpływ na reaktywność komórek i narządów efektorowych oraz wpływ na syntezę immunoglobulin.

ASI wpływa na funkcję limfocytów T, zmieniając profil wydzielanych cytokin dominacji limfocytów Th2 na ko-

rzyść limfocytów Th1. Limfocyty Th2 wydzielają głównie IL-4, 5 i 13 co prowadzi do aktywacji eozynofiliów oraz stymulacji syntezy IgE, a w konsekwencji – wystąpienia objawów klinicznych alergii. W przeciwieństwie do limfocytów Th2, główną cytokiną wydzielaną przez limfocyty Th1 jest IFN- γ , który wpływa hamująco na syntezę IgE, jak również aktywuje syntezę IgG4 przez limfocyty B. Modulacja funkcji limfocytów T jest podstawowym mechanizmem przywrócenia prawidłowej odpowiedzi na alergeny^(6,32-34).

Z zastosowaniem ASI wiąże się aktywacja limfocytów regulatorowych Treg CD4+CD25+ (głównie Th3 i Tr1). Wydzielają one cytokiny – IL-10 i TGF- β – kluczowe dla wystąpienia tolerancji na alergen u osoby zdrowej, u alergików ich działanie jest upośledzone. IL-10 hamuje syntezę IgE, dojrzewanie i aktywność eozynofiliów, bazofilów i komórek tucznych, nasila też działanie blokujących IgG4^(6,34-36).

ASI działa również poprzez regulację syntezy w subclassach immunoglobulin, obniżając stężenie IgG1 na korzyść IgG4. Przeciwciała blokujące (IgG4) konkurują z IgE o miejsce receptorowe, w rezultacie blokują wynikającą z tego degranulację komórek tucznych oraz bazofilów^(6,32,37). W trakcie ASI początkowo można zaobserwować przejściowy wzrost IgE swoistych, jednak wraz z długością terapii ich stężenie systematycznie spada. Warto zaznaczyć, że nie jest to jednak główny mechanizm działania IS, pojawia się on stosunkowo późno i słabo koreluje z efektem klinicznym, szczególnie w przypadku alergenów powietrzno-pochodnych⁽³²⁾.

ASI zmniejsza także aktywność komórek efektorowych i ich migrację do miejsc zapalnych. Związane jest to ze zmniejszeniem stężenia ECP (białka kationowego eozynofiliów) oraz zmniejszeniem stężenia czynników chemotaktycznych dla neutrofilów i eozynofiliów^(38,39). W trakcie stosowania ASI obserwowano również spadek stężenia endoteliny 1 (naturalnie promującej skurcz oskrzeli), liczby komórek tucznych i bazofilów⁽³⁴⁾.

Wytwarzana wskutek powyższych mechanizmów tolerancja immunologiczna prowadzi do tolerancji klinicznej w postaci zmniejszenia lub eliminacji objawów alergii u pacjenta.

SKUTECZNOŚĆ IMMUNOTERAPII

Warunkiem efektywności immunoterapii jest podawanie wysokiej dawki podtrzymującej, a w konsekwencji – uzyskanie dużej dawki kumulacyjnej podawanego alergenu. Skuteczność ASI została wielokrotnie udowodniona w badaniach klinicznych^(40,41). Podkreśla się znaczenie faktu, iż zastosowanie IS u dzieci z ANN zmniejsza ryzyko rozwoju astmy, a także nowych uczuleń^(2,42). W porównaniu z klasyczną farmakoterapią SCIT okazała się skuteczniejsza w zmniejszaniu objawów klinicznych astmy atopowej oraz zmniejszeniu stężenia krążących IgE⁽⁴⁰⁾. Liczne prace dowodzą również skuteczności metody SLIT^(14,43-45). W metaanalizie przeprowadzonej przez Radulovica na grupie ponad czterech tysięcy pacjentów, oceniającej skuteczność SLIT u osób z alergicznym nieżytem nosa (u części pacjentów z towarzyszącym alergicznym zapaleniem spojówek lub towarzyszącą astmą) obserwowano znaczącą redukcję objawów⁽¹³⁾. Podkreślana jest rola współpracy ze strony pacjenta podczas tego rodzaju terapii z uwagi na brak stałego nadzoru lekarza nad prawidłowym i systematycznym podawaniem szczepionki^(13,46-48). Pozytywny efekt ASI na przebieg alergii obserwowano nawet po kilkunastu latach⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Zestawienie metaanaliz dotyczących skuteczności oceny immunoterapii przedstawiono w tabeli 1. We wszystkich cytowanych w tabeli pracach dowiedziono skuteczności ocenianych metod^(13,44,52-56).

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę tempo postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w dziedzinie immunoterapii swoistej, należy spodziewać się, iż będzie to coraz częściej wykorzystywana metoda terapii w chorobach alergicznych IgE-zależnych. Mimo że dotychczas nie poznano wszystkich mechanizmów odpowiedzialnych za efekty ASI, nie ulega wątpliwości, że przy odpowiedniej kwalifikacji chorych i prawidłowym doborze składu szczepionek alergenowych przynosi ona oczekiwane rezultaty. Aktualnie prowadzone są liczne badania oceniające najlepszą drogę i formę podania alergenu. Z uwagi na bezpieczeństwo stosowania, akceptację pacjentów oraz

Lp.	Autor i rok publikacji	Oceniana metoda	Liczba prac	Liczba pacjentów	Rozpoznanie	Pozycja piśmiennictwa
1.	Radulovic, 2011	SLIT	49	Ponad 4000	ANN z lub bez towarzyszącego alergicznego zapalenia spojówek oraz z lub bez towarzyszącej astmy	13
2.	Penagos, 2008	SLIT	9	441	Astma	52
3.	Wilson, 2005	SLIT	22	979	ANN	44
4.	Calderon, 2007	SCIT	51	2871	ANN	56
5.	Olaguibel, 2005	SLIT	7	256	ANN/Astma	55
6.	Ross, 2000	SCIT	24	962	Astma	54
7.	Di Bona, 2010	SLIT	19	2971	ANN	53

Tabela 1. Metaanalizy skuteczności immunoterapii^(13,44,52-56)

łatwość przyjmowania alergenu wydaje się, że w populacji dziecięcej rola SLIT będzie alternatywą dla klasycznej immunoterapii iniekcyjnej. Równie obiecująca w tej grupie pacjentów wydaje się również EPIT, jednakże, co podkreślają autorzy cytowanych prac, metoda ta wymaga dalszych wnikliwych badań i obserwacji. Problemem, jaki napotykają alergolodzy, jest również możliwość zastosowania ASI u dzieci poniżej 5. roku życia. Biorąc pod uwagę wpływ ASI na tzw. marsz alergiczny, stosowanie tej metody u najmłodszych pacjentów wydaje się jak najbardziej uzasadnione.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Ring J., Guthermuth J.: 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 2011; 66: 713-724.
- Emeryk A.: Immunoterapia alergenowa u dzieci – spożycie pediatrii. *Alergia* 2010; 1: 21-25.
- Tse K., Horner A.A.: Allergen tolerance versus the allergic march: the hygiene hypothesis revisited. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8: 475-483.
- Lopes Dos Santos J.M.: How to stop the allergy march. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2005; 18 (4 suppl.): 39-40.
- Malling H.J., Bousquet J.: Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and prevention of allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (supl.): 1-42.
- Bidad K., Nicknam M.H., Farid R.: A review of allergy and allergen specific immunotherapy. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 10: 1-9.
- Schadewaldt H.: Geschichte der Allergie. *Rozdziały 1-4. Wyd. 1. Dusterl-Verlag, München-Deisenhofen 1979-1983.*
- Besredka A.: Comment empêcher l'anaphylaxie? *C. R. Soc. Biol.* 1907; 59: 1053.
- Noon L.: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1573.
- Freeman J.: Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 178: 814-817.
- Valenta R., Linhart B., Swoboda I., Niederberger V.: Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy* 2011; 66: 775-783.
- Moldaver D., Larché M.: Immunotherapy with peptides. *Allergy* 2011; 66: 784-791.
- Radulovic S., Wilson D., Calderon M., Durham S.: Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011; 66: 740-752.
- Novak N., Bieber T., Allam J.P.: Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 733-739.
- Senti G., Freiburghaus A.U., Kundig T.M.: Epicutaneous/transcutaneous allergen-specific immunotherapy: rationale and clinical trials. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 10: 582-586.
- Martínez-Gómez J.M., Johansen P., Erdmann I. i wsp.: Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009; 150: 59-65.
- Green T.D., Burks A.W.: Oral food desensitization. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010; 10: 391-397.
- Stańczyk-Przyłuska A.: Wybrane problemy immunoterapii u dzieci. *Post. Dermatol. Alergol.* 2009; 26: 339-341.
- Senti G., von Moos S., Kundig T.M.: Epicutaneous allergen administration: is this the future of allergen-specific immunotherapy? *Allergy* 2011; 66: 798-809.
- Dupont C., Kalach N., Soulaïnes P. i wsp.: Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 1165-1167.
- Agostinis F., Forti S., Di Berardino F.: Grass transcutaneous immunotherapy in children with seasonal rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2010; 65: 410-411.
- Senti G., Graf N., Haug S. i wsp.: Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 997-1002.
- Kundig T.M.: Immunotherapy concepts under investigation. *Allergy* 2011; 95 suppl. 66: 60-62.
- Kowal K.: Immunoterapia alergenowa u chorych na alergię poliwalentną. *Post. Dermatol. Alergol.* 2009; 26: 296-297.
- Widerska-Kurzawa A.: Immunoterapia swoista w leczeniu chorób alergicznych u dzieci. *Alergia* 2005; 2: 51-54.
- Kulis M., Vickery B.P., Burks A.W.: Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol. Res.* 2011; 49: 216-226.
- Itoh N., Itagaki Y., Kurihara K.: Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol. Int.* 2010; 59: 43-51.
- Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A.A. i wsp.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 suppl. 86: 8-160.
- Rogala B., Jutel M., Kuna P. i wsp.: Stanowisko ekspertów PTA nt. immunoterapii podjęzykowej. *Alerg. Astma Immunol. Kliniczna* 2007; 12: 181-183.
- Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. i wsp.: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
- Mazurek H.: Immunoterapia alergenowa u dzieci. *Przeгляд Alergologiczny* 2004; 1: 32-35.
- Till S.J., Francis J.N., Nouri-Aria K., Durham S.R.: Mechanisms of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 1025-1034.
- Jutel M., Akdis C.A.: Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 725-732.
- Jutel M.: Patofizjologiczne podstawy immunoterapii swoistej. *Post. Derm. Alerg.* 2003; 20: 125-129.
- Akdis C.A., Blaser K.: IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. *FASEB J.* 1999; 13: 603-609.
- Jutel M., Akdis M., Budak F. i wsp.: IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33: 1205-1214.
- Nouri-Aria K.T., Wachholz P.A., Francis J.N. i wsp.: Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J. Immunol.* 2004; 172: 3252-3259.
- Rak S., Lowhagen O., Venge P.: The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 470-480.
- Rak S., Lowhagen O., Venge P.: Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 706-713.
- Alzakar R.H., Alsamrai A.M.: Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 324-330.

41. Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.J. i wsp.: Immunoterapia alergenami: szczepionki terapeutyczne w chorobach alergicznych. Stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia Alergia. *Astma Immunologia* 2000; 5: 7-30.
42. Niggemann B., Jacobsen L., Dreborg S. i wsp.: Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855-859.
43. Nittner-Marszalska M.: Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) – skuteczność w świetle badań ostatnich lat. *Alergia* 2009; 4: 34-38.
44. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.M.: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
45. Durham S.R., Emminger W., Kapp A. i wsp.: Long-term clinical efficacy of grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 131-138.
46. Ciprandi G., Cadario G., Di Gioacchino G.M. i wsp.: Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 227-231.
47. Campbell D.E.: Sublingual immunotherapy for children: Are we there yet? Defining its role in clinical practice. *Paediatr. Respir. Rev.* 2009; 10: 69-74.
48. Larenas-Linnemann D.: Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 9: 168-176.
49. Eng P.A., Borer-Reinhold M., Heijnen I.A. i wsp.: Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198-201.
50. Durham S.R., Walker S.M., Varga E.M. i wsp.: Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N. Eng. J. Med.* 1999; 341: 468-475.
51. Eng P.A., Reinhold M., Gnehm H.P.: Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306-312.
52. Penagos M., Passalacqua G., Compalati E. i wsp.: Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133: 599-609.
53. Di Bona D., Plaia A., Scafidi M. i wsp.: Efficacy of sublingual immunotherapy with Grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systemic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 558-566.
54. Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I.: Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin. Ther.* 2000; 22: 329-341.
55. Olaguibel J.M., Alvarez Puebla M.J.: Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2005; 15: 9-16.
56. Calderon M.A., Alves B., Jacobson M. i wsp.: Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (1): CD001936.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa
Deutsche Bank PBC SA
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
5. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@pimr.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
6. Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.pimr.pl/gazeta.
7. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.