

# Indukcja tolerancji w alergii na pokarmy

## Tolerance induction in food allergy

ANETA KROGULSKA

Katedra Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum Bydgoszcz,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika Toruń, Polska

### Streszczenie

Alergia pokarmowa to choroba obarczona ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznych, łącznie ze zgonem, o narastającej częstości występowania. Stale poszukuje się nowych metod jej leczenia i prewencji. Takie nadzieje stwarza indukcja tolerancji, czyli procesu, który ulega zaburzeniu w jej przebiegu. W pierwszej części artykułu omówione są metody indukcji tolerancji w prewencji pierwotnej alergii pokarmowej, takie jak: ekspozycja na alergeny, karmienie piersią, znaczenie składników dietetycznych i mikrobiomu. W drugiej części omówiono znaczenie immunoterapii w indukcji tolerancji u pacjentów z już rozwiniętą alergią pokarmową i porównano ją do standardowych metod leczenia, jaką jest dieta eliminacyjna. Czytelnik znajdzie tu informacje na temat metod, wskazań, przeciwwskazań, patomechanizmu, skuteczności, bezpieczeństwa oraz nowych metod odczulania.

**Słowa kluczowe:** indukcja tolerancji, prewencja pierwotna, alergia pokarmowa, immunoterapia, dzieci

### Summary

Food allergy is a disease with a risk of anaphylactic reactions, including death, with an increasing incidence. New methods of treatment and prevention are constantly being studied. Such hopes are created by the induction of tolerance, which is a process that is disturbed in patients with food allergy. In the first part of the article, methods of tolerance induction in primary food allergy prevention are discussed, such as exposure to allergens, breastfeeding, the importance of dietary factors and microbiome. The second part discusses the importance of immunotherapy in the induction of tolerance in patients with already developed food allergy and compared it to standard treatment method, which is the elimination diet. The reader will find information about methods, indications, contraindications, pathomechanism, effectiveness, safety and a new methods of desensitization.

**Keywords:** tolerance induction, primary prevention, food allergy, immunotherapy, children

© *Alergia Astma Immunologia* 2020, 25 (1): 8-18  
www.alergia-astma-immunologia.pl



### Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n med. prof. UMK Aneta Krogulska,  
Katedra Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii,  
Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK Toruń,  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz,  
e-mail: aneta.krogulska@cm.umk.pl

### Wykaz skrótów:

**GALT** – gut-associated lymphoid tissue  
**TGFβ** – Transforming growth factor beta  
**Treg** – limfocyty T regulacyjne  
**IL-10** – interleukina 10  
**IDO** – dioxygenaza indoloaminy  
**AZS** – atopowe zapalenie skóry  
**AP** – alergia pokarmowa  
**ILT** – immunoglobulin-like transcripts  
**ABMK** – alergia na białka mleka krowiego  
**OIT** – oral immunotherapy  
**SLIT** – sublingual immunotherapy  
**EPIT** – epicutaneous immunotherapy  
**FDA** – Food and Drug Administration

**EAACI** – European Academy of Allergy and Clinical Immunology  
**FAST** – Food Allergy Support Team  
**IBS** – Irritable Bowel Syndrom, Zespół jelita drażliwego  
**IBD** – Inflammatory bowel diseases, Nieswoiste choroby zapalne jelit  
**EoE** – Eosinophilic Esophagitis, Eozynofilowe zapalenie przełyku  
**OFC** – Oral food challenge, doustna próba prowokacyjna  
**RCT** – randomized controlled trial  
**E-OIT** – Early-OIT, wczesna doustna immunoterapia  
**BM-OIT** – Baked Milk OIT – odczulanie wypiekanyim mlekiem

## Wstęp

Alergia pokarmowa (AP) to choroba obarczona ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznych, łącznie ze zgonem, o narastającej częstości występowania. Leczenie wiąże się z wykryciem „szkodliwego” alergenu/alergenów, które należy wyeliminować z diety pacjenta, co wydaje się proste. Wiadomo jednakże, że diagnostyka AP jest trudna a wprowadzenie diety eliminacyjnej z jednej strony wiąże się z obniżeniem jakości życia, przynajmniej początkowo, przede wszystkim dla rodziców dziecka odpowiedzialnych za jej wprowadzenie, a z drugiej strony z trudnościami w jej przestrzeganiu. Strach związany z AP skutkuje ograniczeniami w codziennych kontaktach i zmianami stylu życia. Ponadto wiadomo, że ok. 15% pacjentów z AP doświadcza każdego roku reakcji po przypadkowym spożyciu pokarmów, z których u 38% dzieci rozwija się ciężka reakcja. U 25% dzieci z alergią na orzeszki ziemne może wystąpić ciężka zagrażająca życiu reakcja anafilaktyczna kiedykolwiek w życiu. Ponadto biorąc pod uwagę możliwość niedoborów żywieniowych, zaburzeń rozwojowych i brak rozwoju tolerancji wynikających ze stosowania diet eliminacyjnych, stale poszukuje się nowych metod leczenia. Takie nadzieje stwarza indukcja tolerancji, która co więcej może być pomocna również w prewencji AP.

## Tolerancja doustna

Tolerancja doustna to zjawisko fizjologiczne polegające na swoistym rozpoznaniu antygenów i rozwoju regulacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Powstaje u większości dzieci w wyniku aktywnej supresji antygenowo-swoistej odpowiedzi immunologicznej (komórkowej i humoralnej) indukowanej w przewodzie pokarmowym przez doustny kontakt z alergenem. Mechanizmy rozwoju tolerancji, choć nie do końca poznane, są bardzo skuteczne, bo dotyczą aż 92-98% populacji. U 2-8% populacji w wyniku defektu lub utraty naturalnej tolerancji rozwija się AP.

Zasadnicze znaczenie w rozwoju doustnej tolerancji mają: genetyczna predyspozycja, bariera jelitowa, GALT, limfocyty TregFoxp3 i komórki prezentujące antygeny (specyficzne komórki dendrytyczne, makrofagi), właściwości alergenu oraz mikrobiota jelitowa [1]. Na znaczenie przewodu pokarmowego w rozwoju tolerancji wskazuje chociażby powierzchnia błony śluzowej jelita cienkiego wynosząca 300 m<sup>2</sup> i obecność aż 10<sup>12</sup> limfocytów/m<sup>2</sup> jelita, w porównaniu do powierzchni skóry wynoszącej zaledwie 3 m<sup>2</sup> [2].

Mechanizmy prowadzące do powstania doustnej tolerancji są bardzo złożone. W pierwszym etapie antygeny z przewodu pokarmowego w wyniku transcytozy, dzięki komórkom M lub paracytozy są prezentowane komórkom dendrytycznym CD103<sup>+</sup>. Istotne znaczenie w prezentowaniu antygenów komórkom dendrytycznym CD103<sup>+</sup>DC mają także makrofagi CX<sub>3</sub>CR1<sup>+</sup>, które poprzez dendrocyty zlokalizowane pomiędzy komórkami nabłonka jelitowego pochłaniają antygeny ze światła przewodu pokarmowego. Następnie CD103<sup>+</sup>DCs migrują do regionalnych węzłów chłonnych, gdzie przy udziale TGFβ i kwasu retinowego, indukują proces przekształcania naiwnych limfocytów T CD4<sup>+</sup> w limfocyty T regulacyjne (Treg). Z tolerancją immunologiczną związane są różne typy limfocytów Treg, takie jak forkhead box P3 (FOXP3)<sup>+</sup>Treg, limfocyty Tr1 wydzielające IL-10 i limfocyty TH3 wydzielające TGFβ. Kwas retinowy indukujący ekspresję integryny α4β7 sprzyja zasiedlaniu

blaszki właściwej jelita przez limfocyty Treg, co powoduje osłabienie odpowiedzi immunologicznej. Tolerogenne komórki dendrytyczne wydzielające IL-10, TGFβ, kwas retinowy iIDO (dioksygenaza indoloaminy) sprzyjają anergii i apoptozie limfocytów Th2 oraz stymulowaniu limfocytów B do produkcji IgA [3].

## Indukcja tolerancji celem pierwotnej prewencji alergii na pokarmy

### Ekspozycja na alergeny jako metoda indukcji tolerancji pokarmowej

Stwierdzenie „Nie ma alergii bez alergenu” odnosi się także do tolerancji pokarmowej, czyli „Nie ma tolerancji bez alergenu”. Już w 1911r. Wells i Osborn stwierdzili, że świnki morskie, które były karmione kukurydzą nie rozwinęły anafilaksji, w odróżnieniu od nie karmionych kukurydzą, które doświadczały reakcji anafilaktycznych związanym z jej spożyciem [4].

Istotne znaczenie w rozwoju tolerancji ma nie tylko sam fakt ekspozycji na alergeny, ale także jego droga. Według Lacka, twórcy hipotezy tzw. podwójnej ekspozycji na alergeny pokarmowe, tolerancja rozwija się w wyniku ekspozycji doustnej, a uczulenie w wyniku ekspozycji przez skórę [5].

Ponadto rozwój tolerancji może być związany z wielkością dawki. Ekspozycja na niską dawkę alergenu (prawdopodobnie w mg) powoduje reakcje alergiczne, podczas gdy ekspozycja na wysokie dawki alergenów (prawdopodobnie w g) – tolerancję. Wykazano, że średnie tygodniowe spożycie 2 g białek orzeszka ziemnego i jajka zmniejszyło ryzyko alergii o 90% [6].

Oprócz drogi ekspozycji i dawki alergenu istotne znaczenie w rozwoju tolerancji ma także czas ekspozycji na alergeny. Ustalono, że okres pomiędzy 17 (tj. 4 mż) a 26 (tj. 6 mż) tygodniem życia stanowi tzw. „okno krytyczne”, czyli okres, w którym wprowadzanie alergenów pokarmowych do diety dziecka ma największą szansę indukcji tolerancji na pokarmy, jednym słowem może zapobiec rozwojowi AP [1, 6].

Ze względu na szerokie rozpowszechnienie, wysokie ryzyko anafilaksji, przewlekły przebieg oraz małą szansę nabycia naturalnej tolerancji, prewencja alergii na orzeszki ziemne stała się przedmiotem wielu badań. Ostatnio ukazały się wytyczne dotyczące prewencji alergii na orzeszki ziemne, które wskazują na korzystne efekty wprowadzania alergenów orzeszków ziemnych do diety począwszy od 6 mż u dzieci z grupy ryzyka rozwoju tej alergii, tj. u dzieci z łagodnym/umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry (AZS) (stanowiących ok. 12% populacji niemowląt), a nawet wcześniej, tj. od 4 mż u dzieci z ciężkim AZS (stanowiących ok. 1% populacji niemowląt) [7]. Jednakże wyniki badań na temat prewencji AP poprzez wczesne wprowadzanie najbardziej alergizujących pokarmów do diety dzieci są zróżnicowane. Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy randomizowanych i kontrolowanych placebo badań, obejmujących 1550 dzieci, wykazano, że w oparciu o dowody o „umiarkowanej pewności” wprowadzenie orzeszków ziemnych i jajek między 4-11 mż wskazuje na możliwy efekt prewencji alergii na nie. Równocześnie na podstawie dowodów o małej wiarygodności, stwierdzono, że wczesne wprowadzanie ryb i mleka do diety niemowląt wiąże się z niższym ryzykiem rozwoju uczulenia [8].

Badacze z Singapuru przeprowadzili prospektywne badanie kwestionariuszowe, którego celem było ustalenie związku między czasem wprowadzania alergizujących pokarmów i rozwojem AP. Zbadano 1152 par matka-dziecko i wykazano, że częstość AP w Singapurze jest niska pomimo opóźnionego wprowadzania alergizujących pokarmów. Wczesne ich wprowadzanie może zatem nie być konieczne w populacjach, w których ogólna częstość występowania AP jest niska, a zatem zalecenia żywieniowe niemowląt powinny być starannie dostosowane do poszczególnych populacji. Autorzy podkreślili, że wczesne wprowadzanie alergizujących pokarmów może nie mieć wpływu na rozwój alergii w pewnych populacjach [9].

### Karmienie piersią a indukcja tolerancji

Kolejnym czynnikiem odgrywającym znaczenie w indukcji naturalnej tolerancji, czyli pierwotnej prewencji alergii jest karmienie naturalne. Poglądy na temat prewencyjnego znaczenia mleka matki oraz diety, którą powinna ona stosować w okresie ciąży, jak również później w okresie laktacji, zmieniały się na przestrzeni lat. Obecnie wiadomo, że karmienie naturalne jest najlepszym sposobem karmienia dziecka, niezależnie od tego czy należy do grupy ryzyka rozwoju alergii, czy też nie. Nie należy wprowadzać żadnych ograniczeń dietetycznych u matki celem prewencji alergii u dziecka. Z obserwacji klinicznych wynika, że matki karmiące piersią obawiają się alergenów pokarmowych w swojej diecie, kierując się dobrem ich dziecka i często eliminują alergizujące pokarmy ze swojej diety. Jednakże wykazano, że dieta eliminacyjna u matki może skutkować niedostateczną indukcją tolerancji na alergeny pokarmowe. I choć wiadomo, że w mleku kobiecym obecne są alergeny pokarmowe pochodzące z diety matki, to występują one w stężeniu 1000-krotnie niższym. Ponadto wykazano, że w mleku kobiecym znajduje się ponad 2600 białek stanowiących bioaktywne molekuly. Zatem karmienie piersią można traktować jako swoistą immunoterapię, a dietę matki, jako „trening” układu immunologicznego jej dziecka, zarówno w czasie ciąży, jak i laktacji [10]. Dobrym przykładem badania, w którym wykazano znaczenie diety w trakcie karmienia piersią dla indukcji tolerancji jest badanie Pitt i wsp., w którym wykazano, że u dzieci z grupy wysokiego ryzyka rozwoju alergii na orzeszki ziemne, karmionych naturalnie, występuje związek między wprowadzaniem orzeszków ziemnych do diety dziecka w 1 rż i zmniejszeniem ryzyka uczulenia na orzeszki ziemne w 7 rż, ale tylko u matek, które same spożywały orzeszki w trakcie laktacji. Zmniejszenie ryzyka uczulenia na orzeszki ziemne w 7 rż może wynikać z równoczesnej ekspozycji poprzez pokarm naturalny i wczesne spożywanie orzeszków przez dziecko w 1 rż. [11].

### Dieta i mikrobiom a indukcja tolerancji pokarmowej

Czynniki o udowodnionym związku z rozwojem alergii jest także mikrobiota i rodzaj stosowanej diety począwszy już od najwcześniejszego okresu życia. Podkreśla się znaczenie witamin: A, C, D, E, Fe, folianów, mikroelementów (Zn, Se), alergenów, błonnika, PUFA, jak również SCFA [12, 13]. Znany powszechnie czynnikiem immunomodulującym jest witamina D, która odpowiada za wzrost limfocytów Treg i utrzymywanie naiwnych limfocytów T w stanie anergii. Rochat i wsp. badali związek między sto-

sowaniem witaminy D w ciąży a ekspresją genu ILT3 i ILT4 (ILT – immunoglobulin-like transcripts) we krwi pępowinowej u dzieci 349 matek z Francji i Finlandii. Wykazali, że suplementacja witaminy D w ciąży powoduje zwiększoną ekspresję receptorów ILT3 i ILT4, prowadząc do hamowania aktywacji NFκB, (głównego czynnika transkrypcyjnego w procesach zapalnych) i indukcji tolerogennych DC [14].

Składniki diety wpływają na funkcjonowanie układu immunologicznego, zwiększając aktywność fagocytów, komórek NK, limfocytów, jak również aktywując produkcję immunoglobulin, a ponadto modulują jego funkcję na drodze mechanizmów epigenetycznych, prowadząc do zmian w ekspresji genów. Dieta determinuje także jakość mikrobioty kolonizującej przewód pokarmowy, co może mieć podstawowe znaczenie w rozwoju tolerancji. Wieloośrodkowe badanie prospektywne, obejmujące 226 dzieci z ABMK, u których oceniano skład mikrobiomu jelitowego z zastosowaniem sekwencjonowania 16s rRNA w zależności od nabywania tolerancji, wykazało związek składu mikrobiomu jelitowego w 3-6 mż z nabywaniem tolerancji w 8 rż. Mikrobiom jelitowy dzieci z ABMK, które nabyły tolerancję w 8 rż, zawierał więcej mikroorganizmów z rodzaju Clostridia i Firmicutes w wieku 3-6 miesięcy, natomiast u dzieci z przetrwałą ABMK w 8 rż., w 3 – 6mż. przeważały Bacteroidetes i Enterobacter. Bunyavanich i wsp. podkreślają, że wczesny okres życia stanowi „okno”, w którym mikrobiota może kształtować dalszy przebieg alergii czy rozwój tolerancji [15].

### „Tolerancja immunologiczna” vs „tolerancja kliniczna”

Indukcja tolerancji doustnej to jedna z potencjalnych metod prewencji pierwotnej, możliwa we wczesnym okresie życia, kiedy układ immunologiczny się rozwija. U pacjentów, u których odpowiedź immunologiczna już się ukształtowała, indukcja tolerancji jest ważnym elementem leczenia AP, choć nie jest tak skuteczna, jak wcześniej przypuszczano. W odróżnieniu od doustnej tolerancji, która charakteryzuje się brakiem odpowiedzi swoistej na alergeny pokarmowe, kliniczna tolerancja osiągnięta w wyniku alergenowo-swoistej immunoterapii polega na indukcji alergenowo-swoistej odpowiedzi immunologicznej, opartej na działaniu alergenowo-swoistych IgG i limfocytów T. „Immunologiczna tolerancja” indukowana przez doustną tolerancję i „kliniczna tolerancja” osiągnięta w wyniku alergenowo-swoistej immunoterapii to zupełnie różne procesy immunologiczne. Zrozumienie mechanizmów utrzymywania się tolerancji, mimo rozwoju uczulenia, stwarza nadzieję na ustalenie nowych metod prewencji czy modulacji reakcji alergicznej. Wczesne interwencje, których celem jest indukcja naturalnej tolerancji, są szczególnie istotne, bowiem mogą redukować ryzyko rozwoju uczulenia. Do czynników promujących rozwój naturalnej tolerancji należą: interwencje związane z wprowadzaniem pokarmów alergizujących do diety niemowlęcia, modulacja mikrobioty, dieta oraz pro-pre-, syn- i post-biotyki.

### Indukcja tolerancji celem leczenia alergii na pokarmy

#### Immunoterapia w indukcji tolerancji u pacjentów z alergią pokarmową

Indukcja tolerancji jest nie tylko obiecującą metodą prewencji, ale także leczenia pacjentów z AP. Jest ona szczególnie ważna u dzieci, które mają znikome szanse na nabycie

naturalnej tolerancji, np. u dzieci z alergią na orzeszki ziemne, z których jedynie 20% ma szansę „wyrósnąć” z choroby lub u dzieci z przetrwałą alergią na białka mleka krowiego (ABMK) lub jaja kurzego, bądź u dorosłych, u których nastąpiła utrata naturalnej tolerancji na alergeny pokarmowe. Ta metoda indukcji tolerancji określana jest mianem immunoterapii. Alergenowo-swoista immunoterapia to najbardziej obiecująca metoda leczenia, oparta na indukcji tolerancji na alergeny pokarmowe podawane drogą doustną, podjęzykową i naskórną, z zastosowaniem alergenów pokarmowych, „wypiekanych” produktów mleka i jajek, omalizumabu, dupilumabu, komórek dendrytycznych, zmodyfikowanych alergenów, plazmidów, probiotyków oraz innych adjuwantów. Immunoterapia stwarza nowe perspektywy terapeutyczne, zwłaszcza u pacjentów z ciężką i permanentnie utrzymującą się AP.

### Metody immunoterapii w alergii pokarmowej

- Immunoterapia doustna (OIT- oral immunotherapy) polega na podawaniu małych, wzrastających stopniowo dawek pokarmów (mg, g), drogą doustną, pacjentom z alergią na nie, co przyspiesza nabycie tolerancji klinicznej, umożliwiając im spożywanie tych pokarmów, bez reakcji niepożądanych. Pokarmy stosowane w OIT mogą występować w postaci naturalnej, np. mleko, mąka z orzeszków ziemnych lub pod postacią pokarmów preparowanych, np. liofilizowane białko jaja czy też pokarmów w postaci gotowych tabletek, np. AR101 (a peanut derived investigational biologic oral immunotherapy drug) [16].
- Immunoterapia podjęzykowa (SLIT – sublingual immunotherapy)
- Immunoterapia naskórkowa (EPIT - epicutaneous immunotherapy) z zastosowaniem technologii Viaskin [17].

Na podstawie badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo wykazano, że dawki tolerowanych pokarmów w immunoterapii wzrastają [18-20]. Pierwsza publikacja dotycząca odczulania w AP pochodzi z 1908 r. [21]. Dotychczasowe wytyczne wskazują jednakże, że alergenowo-swoista immunoterapia jest obiecującą metodą immunomodulującego leczenia AP, ale obecnie nie jest metodą zalecaną w praktyce klinicznej [22-26]. W dalszym ciągu trwa jednak debata nad możliwością jej stosowania w praktyce klinicznej. Po ponad 100 latach od pierwszych publikacji, odczulanie doustne doczekało się badań klinicznych. Obecnie zakończono III fazę badań klinicznych dotyczących OIT i EPIT w alergii na orzeszki ziemne i w najbliższym czasie ma być dostępny produkt zatwierdzony przez FDA do leczenia alergii na orzeszki ziemne [16].

### Wskazania do OIT

Podstawowym wskazaniem do odczulania jest wystąpienie objawów anafilaksji u pacjenta z IgE-zależną AP na podstawowy składnik diety, taki jak: mleko, jajko czy orzeszki ziemne. Podobnie jak w immunoterapii chorób związanych z uczuleniem na alergeny wziewne, odczulanie w AP należy rozważać u dzieci ok. 4-5 rż z przetrwałą IgE-zależną AP. Choć najczęściej immunoterapia jest prowadzona wobec podstawowych alergenów pokarmowych, to odczulani są także pacjenci z alergią na orzechy laskowe, ryby, kiwi czy brzoskwinie [13-15].

### Przeciwwskazania do OIT

OIT nie jest metodą możliwą do stosowania u wszystkich pacjentów. Według EAACI i FAST (Food Allergy Support Team, czyli grupa 109 alergologów, z 80 Praktyk Alergologicznych, leczących > 7800 pacjentów, specjalizująca się w OIT) przeciwwskazaniami do OIT są:

- słaba adherencja, obawa/strach u pacjenta i/lub rodzica
- choroba psychiczna
- dietetyczna nieelastyczność
- niekontrolowane IBS lub IBD
- aktywne układowe zaburzenia autoimmunologiczne
- aktywny złośliwy nowotwór
- niekontrolowana lub ciężka astma
- EoE ?
- ciężka reakcja w wywiadzie ?
- ciężki AZS, pokrzywka, choroby sercowo-naczyniowe, beta-blokery lub leczenie inhibitorami ACE ? (wątpliwe przeciwwskazania oznaczono znakiem zapytania) [22, 27].

### Protokoły odczulania doustnego

Protokoły odczulania są zróżnicowane. Zasadniczo OIT składa się z 3 faz. Rozpoczęcie OIT poprzedza zawsze przeprowadzenie doustnej próby prowokacji (OFC-oral food challenge), celem oceny progu reaktywności klinicznej. Faza I polega na stopniowym zwiększaniu dawek w ilości  $\mu\text{g}$  do kilku mg, co 1 – 2 dni (zazwyczaj jest to 6-8 dawek alergenu). W fazie II następuje zwiększanie dawek, zazwyczaj w ilości mg (lub g), co 1-2 tyg przez 6 – 12 miesięcy, dopóki nie osiągnie się dawki docelowej lub dawki wywołującej objawy. W fazie III, podtrzymującej, alergen podawany jest codziennie w stałej dawce, zazwyczaj 1-10 g/d, w domu, przez miesiące – lata. OIT kończy się przeprowadzeniem OFC celem oceny nabycia tolerancji.

Zasadnicze różnice między wielkością codziennej dawki podtrzymującej, rodzajem stosowanych alergenów oraz liczbą alergenów możliwych do równoczesnego odczulania, w zależności od zastosowanych metod odczulania: OIT, SLIT, EPIT przedstawiono w Tabeli I [28].

### Zmiany immunologiczne w toku OIT

Wykazano, że w toku OIT dochodzi do charakterystycznych zmian immunologicznych – zmniejsza się aktywacja mastocytów i bazofilów, dochodzi do anergii limfocytów T, następuje redukcja specyficznych limfocytów Th2, a indukcja limfocytów Treg (szczyt po 12 miesiącach, potem spadek) i limfocytów Breg, oraz tolerogennych komórek dendrytycznych, zazwyczaj spada poziom sIgE, zmniejszeniu ulegają wyniki SPT, z kolei wzrasta poziom sIgG4 [3, 29-32].

Wpływ alergenowo-swoistej immunoterapii na odpowiedź immunologiczną na pokarmy przedstawiono na Ryc. 1. [za zgodą 33].

### Desensytyzacja a tolerancja w przebiegu immunoterapii w alergii pokarmowej

Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy badań klinicznych oceniających prawdopodobieństwo nabycia tolerancji na mleko w wyniku OIT, w porównaniu

Tabela I. Różnice między wielkością codziennej dawki podtrzymującej, rodzajem stosowanych alergenów oraz liczbą alergenów możliwych do równoczesnego odczulania, w zależności od zastosowanych metod odczulania: OIT, SLIT, EPIT.

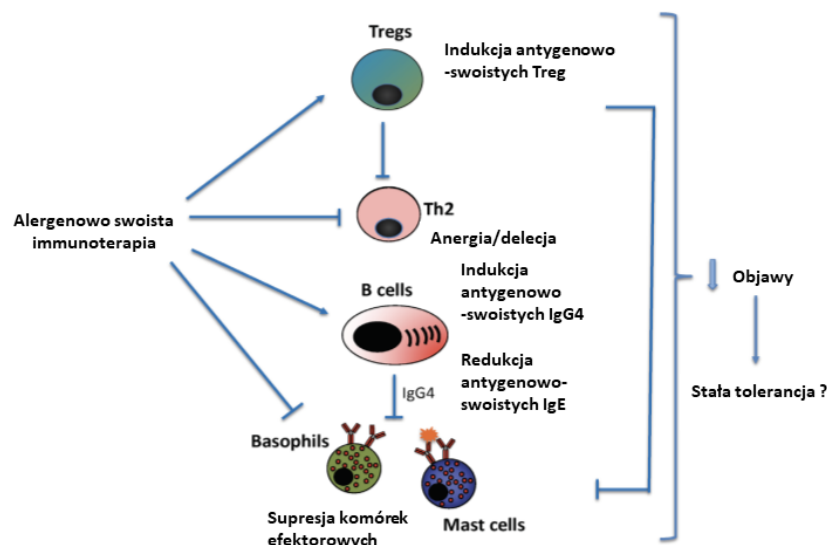
	OIT	SLIT	EPIT
Codzienna dawka podtrzymująca	300 – 4000 mg	2 – 7 mg	50 – 500 µg, zazwyczaj 250 µg
Alergen	Orzeszek ziemny Mleko Jajo Mąka	Orzeszek ziemny Mleko Orzech laskowy Brzoskwinia	Orzeszek ziemny Mleko
Badania	OIT <u>na jeden lub wiele pokarmów</u>	SLIT <u>na jeden</u> alergen, choć na wiele pokarmów jest możliwe	EPIT <u>na jeden</u> alergen

do placebo lub diety eliminacyjnej, Brożek i wsp. wykazali, że OIT w porównaniu do diety eliminacyjnej zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia pełnej tolerancji, tzn. braku reakcji po spożyciu 200 ml mleka. Autorzy jednakże równocześnie zwrócili uwagę na niską jakość dowodów, w tym małą liczbę badań RCT [34]. Podobną analizę, ale obejmującą tylko badania randomizowane, kontrolowane w liczbie 6, dotyczące dzieci z ABMK w wieku 1 – 17 lat przeprowadził 2 lata później Calatayud i wsp., stwierdzając, że desensytyzacja była 10 x bardziej prawdopodobna przy zastosowaniu OIT w porównaniu z dietą eliminacyjną [35].

OIT może zatem indukować desensytyzację lub tolerancję. Desensytyzacja (desensybilizacja, odwrażliwienie) to proces terapeutyczny prowadzący do czasowego braku reakcji immunologicznej na alergen, pozwalający na zwiększenie dawki spożywanego pokarmu bez reakcji niepożądanych w wyniku immunoterapii. Stan ten zależy od permanentnej ekspozycji na alergen. W odróżnieniu od desensytyzacji, tolerancja to indukcja trwałych zmian immunologicznych związanych z możliwością spożywania pokarmów bez wywoływania reakcji klinicznej i bez ko-

nieczności ciągłego leczenia.

Celem odczulania jest osiągnięcie stałej tolerancji. Według Scurlock i wsp. istnieją różne formy tolerancji w zależności od czasu jej utrzymywania się: przetrwała tolerancja (sustained unresponsiveness, SU), czy inaczej czasowy stan braku reaktywności klinicznej, uzyskiwany w wyniku OIT, czasem określany jako remisja; stała tolerancja, czyli ustąpienie choroby (permanent state of immunologic unresponsiveness = immune tolerance) [36]. Pierwszym badaniem uwzględniającym dwumiesięczny okres eliminacji, tj. okres bez ekspozycji na alergen, po zakończonym OIT, a następnie wykonaniem OFC było badanie przeprowadzone przez Staden i wsp. [37]. W ten sposób wykazano, że w wyniku OIT część pacjentów, określona jako responder, uzyskała stałą tolerancję, część nabyła tolerancję częściową (responder – with regular intake), tj. występującą tylko pod warunkiem codziennego spożywania pokarmu, natomiast ustępującą po zastosowaniu przerwy w ekspozycji na alergeny, część osiągnęła tolerancję częściową (partial responder), tj. tolerancję niższych dawek alergenu niż zaplanowana dawka podtrzymująca, a próby zwiększania dawek zawsze powodowały objawy kliniczne, a część w ogó-



Ryc. 1.

le nie nabyła tolerancji (non-responder), tj. były to dzieci, u których już w początkowych etapach OIT nie udało się zwiększyć dawek alergenu z powodu występowania objawów klinicznych. Na tej podstawie autorzy stwierdzili, że OIT może być skuteczną metodą desensytyzacji, ale niekoniecznie promującą rozwój tolerancji.

Trwają badania nad mechanizmami immunologicznymi zachodzącymi w trakcie desensytyzacji i w trakcie tolerancji. W przebiegu desensytyzacji dochodzi do: spadku aktywacji mastocytów i bazofilów (mechanizm nieznan), przewagi limfocytów Treg nad limfocytami Th2, zmiany z wydzielania IgE na produkcję IgG4 (IgG4 hamują aktywację mastocytów, konkurują z IgE w zakresie łączenia z alergenem), aktywacji limfocytów Breg produkujących IL-10, co prowadzi do zahamowania Th2. Treg hamują DC poprzez CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4; cytotoxyczny Tcell antygen 4=CD152) i LAG3 (lymphocyte activation gene 3). Treg hamują także mastocyty poprzez interakcję OX40-OX40L. Ponadto w mechanizmie anergii i delecji dochodzi do zmniejszenia aktywności limfocytów Th2 [3]. Zasadnicze znaczenie w indukcji tolerancji w przebiegu odczulania mają limfocyty Treg. Mechanizm funkcjonowania limfocytów Treg przedstawiono na Ryc. 2. [za zgodą 38].

### Skuteczność immunoterapii w alergii pokarmowej

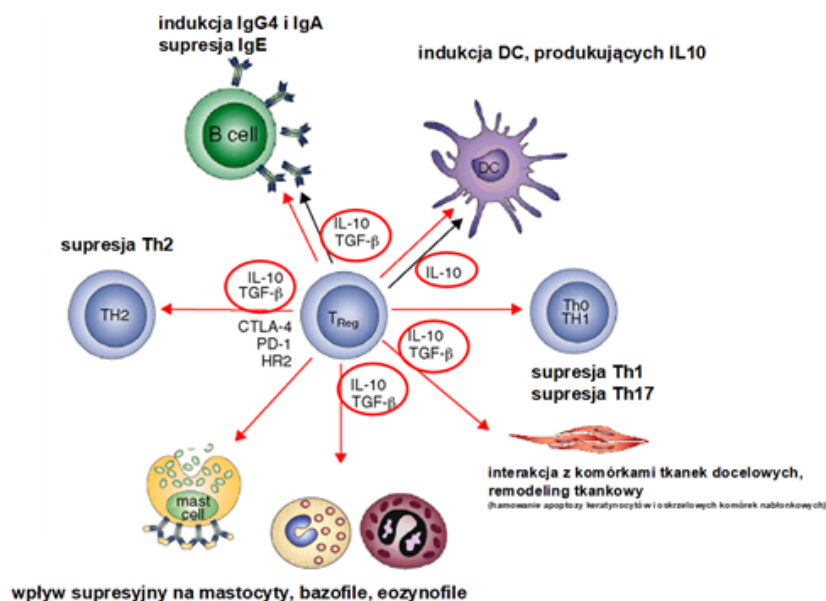
Dane na temat skuteczności odczulania w AP są zróżnicowane. Według Sakura desensytyzację wskutek OIT na mleko, jajko czy orzeszki ziemne uzyskało od 36% do 84% pacjentów [39]. W badaniach Burks i wsp. wykazano, że OIT była skuteczną metodą desensytyzacji u 55-75% dzieci z alergią na jajka, natomiast trwałą tolerancję udało się wyindukować tylko u 28% [40]. Według Anagnostou OIT jest skuteczną i dobrze tolerowaną metodą leczenia alergii na orzeszki ziemne [41].

Tang podkreśla, że w badaniach oceniających skuteczność OIT, w których nie było grup kontrolnych, trudno uzyskać wiarygodny wynik, bowiem u części pacjentów mogło dochodzić do spontanicznej remisji w wyniku nabycia naturalnej tolerancji [42].

Na podstawie metaanalizy i przeglądu systematycznego 1814 badań, w tym 25 RCT, obejmujących 1259 pacjentów, dotyczących 25 badań OIT, 1 EPIT i 5 SLIT, w tym 16 na mleko, 11 na jajko, 7 na orzeszki ziemne, 1 na orzechy laskowe, 2 na brzoskwinie, 3 na jabłka, 3 na ryby, 2 na różne alergeny (pomarańcze, kukurydza, fasola, sałata, pszenica), z różnych krajów Włochy (n=9), Hiszpania (n=7), USA (n=6), Francja (n=3), Australia (n=1), Finlandia (n=1), Niemcy (n=1), Iran (n=1), Korea (n=1), Wielka Brytania (n=1), Nurmatov i wsp. stwierdzili, że immunoterapia może skutecznie podnosić próg reaktywności klinicznej wobec szeregu pokarmów u pacjentów z AP, ale była związana ze zwiększonym ryzykiem lokalnych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Autorzy podkreślili konieczność dalszych badań i oceny stosunku ryzyka do korzyści [43].

Podsumowanie wyników reprezentatywnych badań klinicznych z zastosowaniem OIT w leczeniu alergii na mleko, jajko i orzeszki ziemne przedstawił Wood [44]. Z przeglądu tego wyniku, że zarówno sposoby odczulania są zróżnicowane, jak również uzyskane efekty, wielkości tolerowanych dawek i odsetek pacjentów, którzy nabyli tolerancję. Najdłuższy okres odczulania zastosowali Vickery i wsp., tj. 5 lat, uzyskując po 1 miesiącu od zakończenia OIT, tolerancję 5g orzeszków ziemnych u 50% odczulanych pacjentów [45].

By poprawić skuteczność OIT w alergii na orzeszki ziemne spróbowano rozpocząć OIT wcześniej, tj. już w wieku niemowlęcym. W tym celu u 40 dzieci w wieku 9 - 36 miesięcy z alergią na orzeszki ziemne lub jej podejrzeniem zastosowano wczesną OIT (E-OIT, Early-OIT) vs leczenie standardowe. Odsetek dzieci, które mogły wprowadzić pokarmy zawierające orzeszki do diety na koniec E-OIT był istotnie wyższy w porównaniu do standardowej terapii, tj. diety eliminacyjnej. Remisję uzyskano u 78% dzieci z E-OIT. Ponadto wykazano istotny spadek sIgE u dzieci poddanych E-OIT vs dzieci z dietą eliminacyjną na koniec badania (średnio ok. 43 mż), podczas gdy przed rozpoczęciem badania (tj. w wieku średnio 29 mż) średni poziom sIgE w badanych grupach był podobny [46].



Ryc. 2.

Skuteczność odczulania na jajko, podobnie jak na orzeszki ziemne, jest zróżnicowana. Według Buchanan i wsp., jak również Burks i wsp., wynosiła odpowiednio 29% i 28% [19, 40]. Keet i wsp. podają, że stałą tolerancję uzyskano u 40% dzieci odczulanych z powodu ABMK [47]. Wood podsumowuje, że większość pacjentów leczonych OIT osiąga desensytyzację na mleko, jajko czy orzeszki, jednak tylko mniejszość osiąga skuteczność kliniczną po jego zaprzestaniu. Remisja dotyczy do ok. 50% leczonych OIT [44].

Badanie prowadzone pod akronimem PALISADE (Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization), które może przynieść przełom w leczeniu pacjentów z alergią na orzeszki ziemne zostało opublikowane w 2018r. i obecnie w Europie trwa jego III faza. Do badania zakwalifikowano 551 pacjentów od 4 do 55 rż z alergią na orzeszki ziemne, w tym 496 w wieku od 4 do 17 lat, na podstawie dodatniej DBPCFC, przy dawce prowokującej niższej niż 100 mg białka orzeszka (ok. 1/3 ziarna orzeszka). Pacjenci z alergią na orzeszki ziemne byli randomizowani w stosunku 3:1 do grupy AR101 (a peanut-derived investigational biologic oral immunotherapy drug) lub grupy placebo, które były podawane w dawkach wzrastających. Uczestnicy, którzy ukończyli ten etap (tj. otrzymali 300 mg białka orzeszka na dobę według schematu podtrzymującego przez około 6 mcy) przeszli ponownie DBPCFC. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był odsetek uczestników, którzy mogli przyjąć dawkę prowokacyjną 600 mg lub większą, bez objawów ograniczających dawkę. Okazało się, że prawie 80% z grupy AR101 i 20% z grupy placebo tolerowało  $\geq 443$  mg białka orzeszków w trakcie końcowej DBPCFC. Nie wykazano skuteczności u pacjentów  $> 18$  rż. Autorzy stwierdzili, że w badaniu fazy III dotyczącym OIT u dzieci i młodzieży, które były istotnie uczulone na orzeszki ziemne, leczenie AR101 powodowało możliwość spożywania wyższych dawek białek orzeszków ziemnych, które przyjmowano bez objawów ograniczających dawkę i przy mniejszym nasileniu objawów podczas ekspozycji na orzeszki ziemne podczas końcowej OFC w porównaniu do placebo [16].

Badanie analizujące odczulanie na orzeszki ziemne metodą naskórkową (EPIT), z zastosowaniem technologii Via-

skin, wykazało istotną poprawę przy zastosowaniu dawki zarówno 100, jak i 250  $\mu\text{g}$ , u dzieci odczulanych EPIT, w wieku 6-11 lat, w porównaniu do dzieci otrzymujących placebo (53,6% grupa leczona EPIT vs 19,4% grupa otrzymująca placebo). Leczenie tą metodą było nieskuteczne u dzieci starszych i u dorosłych [48]. Badanie prowadzone pod akronimem EPITOPE, obejmujące dzieci w wieku 1-3 lata, trwa nadal.

Za najbardziej skuteczną metodę odczulania uważa się obecnie immunoterapię przeprowadzaną metodą OIT, mniej skuteczną - SLIT, a najmniej – EPIT. Z kolei bezpieczeństwo jest odwrotnością skuteczności, i tak za najbezpieczniejszą metodę uważa się EPIT, a najbardziej niebezpieczną OIT.

### Bezpieczeństwo immunoterapii w alergii pokarmowej

Objawy uboczne terapii, choć są częste, to zazwyczaj mają łagodny charakter i są ograniczone do jamy ustno-gardłowej. Wśród innych niepożądanych objawów wymienia się świąd, pokrzywkę/rumień, bóle brzucha, wymioty, biegunkę i łagodny skurcz krtani. U 10-20% leczonych OIT może rozwinąć się eozynofilowe zapalenie przełyku. Objawy niepożądane zwykle występują w fazie wstępnej. Do istotnych objawów niepożądanych należą także reakcje uogólnione, wymagające podania adrenaliny, które obserwowano są nie tylko w fazie wstępnej, ale także w trakcie fazy podtrzymującej [39]. Według Barbi i wsp. 64% pacjentów doświadczyło objawów niepożądanych w trakcie terapii domowej [49].

Choroby infekcyjne, wysięk fizyczny w ciągu 2 godzin od OIT, dawka przyjęta na czczo, słabo kontrolowana astma, sezon pyłkowy i miesiączka mogą obniżyć próg tolerowanej dawki i sprzyjać wyzwalaniu objawów niepożądanych [42].

Ryzyko względne wystąpienia objawów niepożądanych, stosowanie adrenaliny, GKS systemowych i zaostrzenia AZS u pacjentów w trakcie OIT w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie dietą eliminacyjną przedstawiono w Tabeli II [42].

Tabela II. Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych w trakcie OIT w porównaniu do leczenia dietą eliminacyjną.

Objawy	Ryzyko wystąpienia objawów OIT vs dieta eliminacyjna
Świąd warg i jamy ustnej	34,4
Pokrzywka wokół ust	9,9
Uogólniona pokrzywka/rumień	12,1
Ból brzucha, wymioty, biegunka	16,6
Łagodny skurcz krtani	10
Adrenalina im	5,8
	23 iniekcje/100pacjentów/rok vs 0
GKS systemowo	15/100 vs 1/100
AZS zaostrzenie	8/100 vs 14/100

### Różnice między OIT, SLIT i EPIT w zakresie bezpieczeństwa i adherencji

Bezpieczeństwo i adherencję w przebiegu różnych metod odczulania w AP przedstawiono w Tabeli III [28].

Systematyczny przegląd i metaanalizę badań nad skutecznością i bezpieczeństwem odczulania, obejmującym 12 badań, 1041 pacjentów z alergią na orzeszki ziemne, w średnim wieku 8,7 lat przedstawił Chu i wsp. Wykazano, że OIT 2 x zwiększa ryzyko stosowania adrenaliny, zarówno w fazie wstępnej, jak i podtrzymującej, 3 x zwiększa ryzyko anafilaksji, 2 x zwiększa ryzyko ciężkich objawów niepożądanych, 12 x zwiększa szansę ujemnej OFC, traktowanej jako dowód prewencji reakcji alergicznych poza domem w porównaniu do leczenia bez zastosowania OIT. Równocześnie wykazano, że jakość życia w grupie OIT w porównaniu do grupy leczonej tradycyjnie była podobna. Autorzy podkreślili, że pomimo skutecznej desensytyzacji, OIT na orzeszki ziemne wiąże się z istotnie większym ryzykiem reakcji alergicznych i anafilaktycznych niż dieta eliminacyjna lub placebo [50].

### Modyfikacje immunoterapii w alergii pokarmowej

Celem zwiększenia bezpieczeństwa immunoterapii podejmowane są różne próby modyfikacji leczenia. W tym celu badano wpływ zastosowania omalizumabu przed, jak i w trakcie OIT, u dzieci z alergią na mleko, jajko, orzeszki ziemne, jak i alergią wielopokarmową. Stwierdzono, że taka modyfikacja leczenia pozwala na: szybsze osiągnięcie docelowej dawki podtrzymującej, na rozpoczęcie OIT od wyższej dawki początkowej niż konwencjonalna OIT oraz na zmniejszenie występowania objawów niepożądanych. Zatem autorzy stwierdzili, że omalizumab w połączeniu z OIT jest obiecującą metodą odczulania pacjentów z AP [51].

Cały czas trwają badania nad doskonaleniem dotychczas stosowanych metod immunoterapii, jak i wprowadzaniem nowych metod leczenia AP, np. odczulaniem podskórnym (HAL-MPE1 - ekstrakt z orzeszków ziemnych zaadsorbowany na wodorotlenku glinu do podawania podskórno, który zastosowano po raz pierwszy u ludzi w 2015r. i w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu wykazano bezpieczeństwo tej metody u 17 dorosłych pacjentów), zastosowaniem modyfikowanych białek (np. HAL-MPE1 ekstrakt z orzeszków ziemnych, mCYP w alergii na ryby) czy dodawaniem do OIT dodatkowych elementów, takich jak: CpG pokryte polimerowymi nanocząsteczkami, czynniki biologiczne czy probiotyki [52].

### Immunoterapia z zastosowaniem „wypieków”

Ze względu na to, że 25% pacjentów rezygnuje z OIT, a remisja dotyczy tylko ok.50%, stale poszukuje się bezpiecznej alternatywy dla OIT. Nadzieje w tym zakresie stwarza Immunoterapia zmodyfikowanymi alergenami pokarmowymi, tj. mlekiem i jajkiem poddanym obróbce termicznej, czyli wypiekaniu [53].

Przesłankami do zastosowania Immunoterapii zmodyfikowanymi alergenami pokarmowymi są następujące fakty: termiczna obróbka pokarmów zmniejsza szansę na zwiążanie z IgE w wyniku zniszczenia epitopów konformacyjnych; interakcja alergenów z matrycą pokarmową, taką jak pszenica, może uczynić epitopy mniej dostępnymi, a także zmniejszyć ich alergenowość; przez gotowanie (np. krewetki) lub prażenie (np. orzeszki ziemne), może powodować glikację i stabilizować białka lub tworzyć nowe epitopy, znane również jako reakcja Maillarda. Wypiekanie mleka lub jajek w temperaturze wyższej niż 180°C przez 30 min lub 260°C przez 3 min prowadzi do spadku alergenowości i wzrostu tolerancyjności, przy zachowanej stałej antygenowości [53].

Tabela III. Bezpieczeństwo i adherencja w przebiegu OIT, SLIT, EPIT.

	OIT	SLIT	EPIT
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy niepożądane są częste</li> <li>zazwyczaj objawy łagodne, ale u 5% ciężkie</li> <li>mogą wystąpić podczas etapu zwiększania dawek oraz etapu podtrzymującego</li> <li>reakcje niepożądane są w dużej mierze nieprzewidywalne i mogą wystąpić przy dawkach wcześniej tolerowanych</li> <li>15-20% nie toleruje OIT z powodu częstych przewlekłych dolegliwości z p. pok.</li> <li>u 5-8% ryzyko EoE</li> <li>ryzyko anafilaksji &lt;1% dawek</li> <li>wyższe ryzyko objawów u pacjentów z pyłkowicą</li> <li>u 80-85% tolerujących OIT występuje zwiększone ryzyko reakcji systemowych, związanych z infekcjami, wysiłkiem, menstruacją, niekontrolowaną astmą</li> </ul>	<p>Objawy niepożądane łagodne, miejscowe, świąd jamy ustnej, gardła, krtani</p>	<p>Objawy niepożądane łagodne, miejscowe, skórne</p>
<b>Adherencja</b>	Suboptymalna (ze względu na dolegliwości z przewodu pokarmowego i konieczność modyfikacji stylu życia)	Lepsza niż w OIT	Lepsza niż w OIT



Według Nowak-Węgrzyn i wsp. 70 – 80 % dzieci w wieku 2 – 17 lat z ABMK toleruje produkty mleka poddane wysokiej temperaturze, a nie toleruje produktów nie pieczonych [54].

Produkty mleka i jajek poddane wysokiej temperaturze przyspieszają nabywanie tolerancji u dzieci z alergią na białka mleka krowiego i jaja kurzego [55]. Dzieci z tolerancją „wypieków” szybciej osiągają tolerancję na surowe mleko, jajko niż te, które go całkowicie unikają. Prawdopodobieństwo nabycia tolerancji na mleko jest 16 razy większe u dzieci spożywających produkty mleka poddane wysokiej temperaturze, niż u tych nietolerujących produktów „pieczonych”. Zatem Immunoterapia wypiekami u osób, które je tolerują może okazać się skuteczną metodą leczenia [56].

U dzieci z AP spożywających przetworzone produkty mleka i jajek dochodzi do zmian parametrów immunologicznych podobnych, jak u dzieci w trakcie immunoterapii, czyli zaobserwowano: zmniejszenie aktywności mastocytów i bazofilów, spadek poziomu sIgE i produkcji cytokin Th2, zmniejszenie wymiarów SPT, natomiast wzrost poziomu IgG4 i aktywacji Treg [54, 57].

Goldberg i wsp. badali skuteczność odczulania wypiekami (BM-OIT, Baked Milk OIT) stosowanego przez 12 mcy, u 15 dzieci z ABMK > 4r<sub>z</sub>, u których OIT na mleko się nie powiodła. Dzieci te reagowały na 30 mg białek mleka krowiego, tj. ok. 1 ml, a tolerowali 25 mg wypiekanych białek mleka krowiego, odpowiadających 0,8 ml surowego mleka. Zatem były to dzieci z ciężką ABMK, reagujące na śladowe ilości mleka w każdej postaci, nawet wypiekanej. Tacy pacjenci stanowią ok. 25-50% dzieci z IgE-zależną ABMK. W trakcie BM-OIT dawkę zwiększano stopniowo do dawki końcowej 1,3 g/d (=40 ml). Tylko 3 (21%) z 14 pacjentów tolerowało 1,3 g/d wypiekanych białek mleka krowiego. U 8 (53%) dzieci nie zakończono badania z powodu reakcji anafilaktycznych (IgE-zależnych). Autorzy podkreślili, że chociaż stosowanie hipoalergicznego mleka, tj. „wypieku” w OIT jest obiecującą metodą leczenia, to należy zachować ostrożność przed jej wdrożeniem u pacjentów reagujących na „mleko wypiekane” z powodu ryzyka anafilaksji [58].

### Korzyści vs ryzyko immunoterapii w alergii pokarmowej

- Wykazano skuteczność odczulania w AP, przynajmniej w zakresie OIT
- Co prawda skuteczność OIT jest zróżnicowana, a dane dotyczące zabezpieczenia przed przypadkowym narażeniem na alergeny są ograniczone, to dla rodziców i pacjentów możliwość zminimalizowania reakcji po spożyciu alergenu ma podstawowe znaczenie.
- Poważne reakcje, w tym anafilaksja, występują u pacjentów w trakcie leczenia podtrzymującego. Reakcje alergiczne są częstsze u pacjentów odczulanych niż u pacjentów stosujących rutynowo diety eliminacyjne.
- Wzrost proggu reaktywności po leczeniu chroni przed reakcjami na ekspozycję „śladowych” ilości, jednak wiele, jeśli nie większość, przypadkowych reakcji wynika z ekspozycji na większe niż śladowe ilości alergenów.
- Ilości większe niż śladowe, które powodują reakcje, mogą być równoważne z poziomem ekspozycji w okresie leczenia podtrzymującego, co jest związane z ciężkimi reakcjami alergicznymi.

- Modele leczenia nie uwzględniają niezamierzonej, ale prawdopodobnej zmiany ryzykownych zachowań podejmowanych przez pacjentów i rodziny po immunoterapii, co może zwiększyć ryzyko narażenia i wystąpienia anafilaksji.
- Brak jest danych dotyczących długoterminowych wyników leczenia: częstości długoterminowych remisji oraz możliwości, jaką odczulanie może dać osobom, które chcą spożywać alergen ad libitum (na żądanie) [59].

Autorzy stwierdzili, że brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i analizy opłacalności ekonomicznej, wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, by można było wprowadzić odczulanie do rutynowego leczenia pacjentów z AP [59].

### Podsumowanie

OIT stwarza nowe perspektywy terapeutyczne, zwłaszcza u pacjentów z ciężką i permanentnie utrzymującą się AP. OIT może prowadzić do desensytyzacji oraz redukcji ryzyka ciężkich reakcji po przypadkowym spożyciu alergenu (czyli poprawia jakość życia), ale niekoniecznie promuje rozwój stałej tolerancji. Objawy uboczne terapii uniemożliwiają jej stosowanie u części pacjentów. Niekorzystne zdarzenia lub reakcje są w dużej mierze nieprzewidywalne i mogą wystąpić przy dawkach wcześniejszej tolerowanych, w związku z wysiłkiem fizycznym, chorobą wirusową, niedostatecznie kontrolowaną astmą, i w sezonie pylenia u pacjentów z ANN i astmą. Nie wiadomo czy tolerancja indukowana OIT przypomina/nakłada się na naturalną tolerancję rozwijającą się spontanicznie u pacjentów z AP co utrudnia ocenę rzeczywistej skuteczności OIT. Mimo iż immunoterapia w AP wykazuje różną skuteczność i bezpieczeństwo, to stanowi bardzo przydatną metodę leczenia, stanowiąc cenne uzupełnienie dotychczasowych stosowanych standardowych terapii. Badania wskazują, że oczekiwania pacjentów/rodziców wobec OIT są nieco różne od oczekiwań lekarzy. Pacjentom/rodzicom zazwyczaj nie zależy na swobodnym wprowadzeniu orzeszków do diety; ich głównym celem jest zabezpieczenie dziecka przed ciężkimi reakcjami alergicznymi, w tym zgonem, w razie przypadkowych ekspozycji na alergeny, czy też zminimalizowanie ich ryzyka i złagodzenie przebiegu. Biorąc pod uwagę oczekiwania pacjentów wobec immunoterapii, za zasadniczy jej cel można przyjąć obecnie uzyskanie przynajmniej minimalnej protekcji przed wystąpieniem reakcji anafilaktycznych, przy minimalnym ryzyku związanym z tą metodą leczenia. Ważnym elementem edukacji jest również uświadomienie sobie i pacjentom, że terapia OIT nie jest równoznaczna z wyleczeniem i trwałą remisją. Niewątpliwie immunoterapia w AP wpływa korzystnie na jakość życia pacjentów poprzez zmniejszenie ciężkości reakcji i zwiększenie ich aktywności socjalnej [60].

Badania nad nowymi metodami leczenia, opartymi na zmodyfikowanych alergenach pokarmowych, probiotykach i innych terapiach immunomodulujących w połączeniu z OIT mają szansę poprawić skuteczność i bezpieczeństwo OIT. Metoda ta wiąże się z pewnym ryzykiem i obecnie może być wdrażana wyłącznie przez doświadczonych badaczy w ośrodkach klinicznych. Zatem obecnie jedyną metodą leczenia AP możliwą do stosowania w ogólnej praktyce klinicznej jest dieta eliminacyjna.

## Piśmiennictwo

1. Prescott SL, Smith P, Tang M i wsp. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 375–380.
2. Sardecka I, Krogulska A. Tolerancja doustna-czynniki prognostyczne, patomechanizm, czynniki immunomodulujące, *Alergia Astma Immunologia* 2015; 20: 94-100.
3. Yu W, Freeland DM, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 751-765.
4. Wells HG, Osborne TB. The biological reactions of the vegetable proteins. I. Anaphylaxis. *J Infect Dis* 1911; 8: 66-124.
5. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121: 1331–1336.
6. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M i wsp. Food allergy: Update on prevention and tolerance, *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 30-40.
7. Chan E, Abrams E, Hildebrand KJ i wsp. Early introduction of foods to prevent food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 12: 57.
8. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A. i wsp. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 1181-1192.
9. Tham EH, Lee BW, Chan YH i wsp. Low Food Allergy Prevalence Despite Delayed Introduction of Allergenic Foods-Data from the GUSTO Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 466-475.
10. Jeurink P, Knipping K, Wiens F i wsp. Importance of maternal diet in the training of the infant's immune system during gestation and lactation, *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59: 1311-1319.
11. Pitt T, Becker A, Chan-Yeung M i wsp. Reduced risk of peanut sensitization following exposure through breast-feeding and early peanut introduction, *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 620-325 e1.
12. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 724-33.
13. Sardecka I, Krogulska A, Toporowska-Kowalska E. The influence of dietary immunomodulatory factors on development of food allergy in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017; 34: 89-96.
14. Rochat MK, Ege MJ, Plabst D i wsp. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 786–94.
15. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A i wsp. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution, *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 1122–1130.
16. Vickery BP, Vereda A, Casale TB i wsp. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1991-2001.
17. Jones SM, Sicherer SH, Burks AW i wsp. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1242-1252.
18. Skripak JM, Nash SD, Rowley H i wsp. A randomized, double-blind, placebo controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1154–1156.
19. Buchanan AD, Green TD, Jones SM i wsp. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 199-205.
20. Jones SM, Pons I, Robert JL i wsp. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 292–300.
21. Schofield AT, Brux MD, Eng MRCS i wsp. A case of egg poisoning. *Lancet*. 1908; 171: 716.
22. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, i wsp. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69: 1008-25.
23. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: S1-S8.
24. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H i wsp. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21: 1-125.
25. Burks AW, Tang M, Sicherer S, i wsp. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 906-20.
26. Bartuzi Z, Kaczmarski M, Czerwionka-Szaflarska M i wsp. The diagnosis and management of food allergies. Position paper of the Food Allergy Section the Polish Society of Allergology. *Postępy Dermatol Alergol*. 2017; 34: 391-404.
27. Wasserman RL, Jones DH, Windom HH. Reaching For Best Practices in Food Oral Immunotherapy: Report on the second annual Food Allergy Support Team Meeting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 123: 12-130.
28. Nowak-Węgrzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of Tolerance Induction. *Ann Nutr Metab*. 2017; 70: 7-24.
29. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Oral Immunotherapy for Food Allergies. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68 Suppl1: 19-31.
30. Thyagarajan A, Burks WA. Food allergy: present and future management. *World Allergy Organ J* 2009; 2: 282–288.
31. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM i wsp. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 654–60.
32. Syed A, Garcia MA, Lyu SC i wsp. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 500–510.
33. Lozano-Ojalvo D, Berin C, Tordesillas L. Immune Basis of Allergic Reactions to Food. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29: 1-14.
34. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J i wsp. Oral immunotherapy, *Clin Exp Allergy*. 2012; 42: 363-74.
35. Martorell Calatayud C, Muriel García A, Martorell Aragonés A, i wsp. Safety and Efficacy Profile and Immunological Changes Associated With Oral Immunotherapy for IgE-Mediated Cow's Milk Allergy in Children: Systematic Review and Meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 298-307.
36. Scurlock AM, Vickery BP, Hourihane JO i wsp. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. *Mucosal Immunol*. 2010; 3: 345-354.
37. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewé F i wsp. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261–1269.
38. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 735-746.
39. Sato S, Yanagida N, Ogura K i wsp. Immunotherapy in food allergy: towards new strategies. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014; 32: 195-202.
40. Burks AW, Jones SM, Wood RA i wsp. Consortium of Food Allergy Research. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *New Engl J Med*. 2012; 367: 233-43.
41. Anagnostou K, Islam S, King Y i wsp. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1297–304.
42. Tang ML, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood, *Pediatric Allergy and Immunology* 2013; 24: 512–520.

43. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S i wsp. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 1133-1147.
44. Wood RA. Oral Immunotherapy for Food Allergy, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 151-159.
45. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, i wsp. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 468-475.
46. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM i wsp. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 173-181.
47. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, i wsp. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 448-455.
48. Wang J, Sampson HA. Safety and efficacy of epicutaneous immunotherapy for food allergy, *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29: 341-349.
49. Barbi E, Longo G, Berti I i wsp. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 41-50.
50. Chu DK, Wood RA, French S i wsp. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*. 2019; 393: 2222-2232.
51. Lin C, Lee IT, Sampath V i wsp. Combining anti-IgE with oral immunotherapy, *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28: 619-627.
52. Dantzer J, Wood RA. Next-Generation Approaches for the Treatment of Food Allergy, *Curr Allergy and Asthma Rep*. 2019; 19: 5.
53. Leonard SA. Baked Egg and Milk Exposure as Immunotherapy in Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16: 32.
54. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH i wsp. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 342-347.
55. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH i wsp. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 473-480.
56. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH i wsp. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 28: 125-131.
57. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer HA i wsp. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 977-983.
58. Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY i wsp. Efficacy of baked milk immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 1601-1606.
59. Duca B, Patel N, Turner PJ. GRADE-ing the Benefit/Risk Equation in Food Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019; 19: 30.
60. Greenhawt M, Marsh R, Gilbert H i wsp. Understanding caregiver goals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121: 575-579.