

SUWALA, Zuzanna, MARCHEWKA, Urszula, BIENKOWSKI, Borys, FEJA, Krzysztof, ŁUCZAK, Ewa, JACHOWICZ, Krzysztof, PETRYLA, Piotr, OSTAFIN, Kamil, REKTOR, Natalia and MINKNER, Mikołaj. Allergic march: a comprehensive approach to diagnosing, treating and preventing atopic diseases. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;45(1):388-402. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.45.01.028>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45382>  
<https://zenodo.org/record/8280636>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 27.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 24.08.2023. Published: 29.08.2023.

## **Marsz alergiczny: kompleksowe podejście do diagnozowania, leczenia i zapobiegania chorobom atopowym**

### **Allergic march: a comprehensive approach to diagnosing, treating and preventing atopic diseases**

Zuzanna Suwała<sup>1</sup>, Urszula Marchewka<sup>2</sup>, Borys Bienkowski<sup>3</sup>, Krzysztof Feja<sup>4</sup>, Ewa Łuczak<sup>5</sup>, Krzysztof Jachowicz<sup>6</sup>, Piotr Petryla<sup>7</sup>, Kamil Ostafin<sup>8</sup>, Natalia Rektor<sup>9</sup>, Mikołaj Minkner<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Norbert Barlicki Memorial Teaching Hospital No. 1 of the Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<https://orcid.org/0009-0006-8838-4863> | [suwala.zuzanna96@gmail.com](mailto:suwala.zuzanna96@gmail.com)

<sup>2</sup>5th Military Clinical Hospital, Krakow, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-2895-7296> | [urszula.samb@gmail.com](mailto:urszula.samb@gmail.com)

<sup>3</sup>Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-7027-2358> | [bb.bienkowski@gmail.com](mailto:bb.bienkowski@gmail.com)

<sup>4</sup>M. Pirogow Hospital, Lodz, Poland

<https://orcid.org/0009-0004-7886-6389> | [feja.krzysztof@gmail.com](mailto:feja.krzysztof@gmail.com)

<sup>5</sup>Salve, Lodz, Poland

<https://orcid.org/0009-0002-6342-8066> | [ewa.luczak93@gmail.com](mailto:ewa.luczak93@gmail.com)

<sup>6</sup>Central Clinical Hospital of Medical University of Lodz, Poland

<https://orcid.org/0009-0005-8075-6266> | [krzysztofjacho@gmail.com](mailto:krzysztofjacho@gmail.com)

<sup>7</sup>Norbert Barlicki Memorial Teaching Hospital No. 1 of the Medical University of Lodz,  
Lodz, Poland

<https://orcid.org/0009-0003-3460-0063> | [piotr.petryla18@gmail.com](mailto:piotr.petryla18@gmail.com)

<sup>8</sup>Norbert Barlicki Memorial Teaching Hospital No. 1 of the Medical University of Lodz,  
Lodz, Poland

<https://orcid.org/0009-0003-9516-2394> | [kw.ostafin@gmail.com](mailto:kw.ostafin@gmail.com)

<sup>9</sup>Military Medical Academy Memorial Teaching Hospital of the Medical University of Lodz -  
Central Veterans' Hospital, Lodz, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-2910-9452> | [nataliarektor@gmail.com](mailto:nataliarektor@gmail.com)

<sup>10</sup> Central Clinical Hospital of Medical University of Lodz, Poland

<https://orcid.org/0009-0007-6908-4758> | [mikolajminkner@op.pl](mailto:mikolajminkner@op.pl)

## ABSTRACT

The article discusses the phenomenon of allergic march, which is a progressive process of atopic disease development in allergic patients. The inflammatory process changes localization, causing various symptoms such as atopic dermatitis, food allergy, asthma, allergic rhinitis and eosinophilic esophagitis. Allergic march has a major impact on the development of asthma and allergic rhinitis. The diversity of allergic march trajectories is due to the interaction of genetic, environmental and psychosocial factors. Understanding these mechanisms is crucial to prevent effectively the progression of allergic diseases. The article also discusses the advantages of sublingual immunotherapy (SILT) in the treatment of allergic diseases. SILT shows safety profile and may be more acceptable treatment option for the patients comparing to the traditional subcutaneous immunotherapy (SCIT). There are

evidence of the beneficial effects of SILT in reducing allergy symptoms and improving quality of life in allergic patients.

Keywords: allergic march, sublingual immunotherapy, atopic dermatitis, asthma

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Marsz alergiczny jest naturalną ewolucją choroby atopowej, która rozwija się wraz z wiekiem alergika. Proces ten obejmuje zmiany lokalizacji procesu zapalnego, pojawianie się nowych objawów oraz zwiększający się zakres uczulających alergenów. Rozpoczyna się zazwyczaj od atopowego zapalenia skóry u niemowląt, a następnie przechodzi do alergii pokarmowej, astmy oraz kataru siennego. Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE) również może być jego manifestacją. Różne badania potwierdzają zależności między tymi chorobami i ich wpływ na rozwój astmy i alergicznego nieżytu nosa. Marsz alergiczny jest istotnym tematem do zrozumienia naturalnej progresji chorób alergicznych zależnych od komórek typu T-helper 2 (Th2) oraz do skutecznego zapobiegania jego konsekwencjom, takim jak astma oskrzelowa. Czynniki genetyczne i środowiskowe odgrywają kluczową rolę w rozwoju chorób alergicznych, a ich złożona interakcja wpływa na różnorodność trajektorii marszu alergicznego. Immunoterapia podjęzykowa (SILT) wykazuje obiecujące wyniki w leczeniu chorób alergicznych, zmniejszając objawy i poprawiając jakość życia u pacjentów.

**Material i metody:** Niniejsza praca opiera się na artykułach medycznych zebranych w bazie danych PubMed w latach 1998-2021. Badania przeprowadzono poprzez analizę słów kluczowych takich jak: „allergic march”, „sublingual immunotherapy”, „atopic dermatitis”, „asthma”.

**Wyniki:** Celem niniejszego artykułu jest wyjaśnienie konieczności zrozumienia trajektorii marszu alergicznego, aby skutecznie zapobiegać jego naturalnej progresji. Omówiono również immunoterapię podjęzykową (SILT) jako obiecującą metodę leczenia chorób alergicznych, mającą korzystny profil bezpieczeństwa i wygodną formę aplikacji.

Słowa kluczowe: marsz alergiczny, immunoterapia podjęzykowa, atopowe zapalenie skóry, astma

## Wprowadzenie

Marsz alergiczny jest samoistną ewolucją choroby atopowej wraz z dorastaniem alergika. W czasie jego przebiegu proces zapalny zmienia lokalizację, atakując kolejny narząd i powodując inne objawy. Podczas marszu alergicznego stopniowo rozszerza się też zakres uczulających pacjenta alergenów. Rozpoczyna się zazwyczaj od atopowego zapalenia skóry (AZS) u niemowląt i przechodzi do alergii pokarmowej z udziałem immunoglobuliny (Ig) E (IgE-FA), astmy i kataru siennego. Najnowsze prace wskazują, że również eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE) jest manifestacją marszu alergicznego, który zazwyczaj jest diagnozowany w późniejszym etapie postępu choroby. To spostrzeżenie dostarcza istotnych wskazówek dotyczących związku między tymi powszechnymi i immunologicznie powiązаныmi stanami oraz ich wpływu na rozwinięcie się u pacjentów astmy oskrzelowej i/lub alergicznego nieżytu nosa w wyniku progresji marszu alergicznego [1]. W większości przypadków objawy alergiczne dotyczące skóry i przewodu pokarmowego redukują się lub całkowicie zanikają z wiekiem (np. z alergii pokarmowej na białko mleka krowiego wyrasta około 85% dzieci). Niestety, u znaczącej części pacjentów (20-40%) z AZS i alergiami pokarmowymi w dalszej kolejności rozwijają się alergiczny nieżyt nosa i/lub astma alergiczna. Marsz alergiczny stanowi bardzo ważny temat niezbędny do zrozumienia naturalnej progresji chorób alergicznych zależnych od komórek typu

T-helper 2 (Th2) oraz do skutecznego zapobiegania rozwojowi jego konsekwencji.

Zatrzymanie progresji marszu alergicznego ma na celu zapobieganie rozwojowi astmy oskrzelowej, która może powodować znaczne utrudnienie życia codziennego zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Aby to osiągnąć potrzebne są skuteczne, przystępne dla użytkowników oraz łatwo dostępne sposoby leczenia.

## Różne trajektorie rozwoju marszu alergicznego

Jakkolwiek marsz alergiczny posiada zastosowanie przy ocenie ryzyka wielochorobowości alergicznej u dziecka, tak jego klasyczna sekwencja może przebiegać skrajnie różnie. Istnieje bowiem znaczna zmienność w liczbie i sekwencjach chorób alergicznych rozwijających się u poszczególnych osób. Podstawy tych zmienności w ścieżkach marszu alergicznego, czyli trajektoriach, nie są dobrze poznane i prawdopodobnie wynikają ze złożonej interakcji czynników środowiskowych,

genetycznych i psychospołecznych. Różne badania kohortowe dostarczają nam coraz więcej potwierdzeń na temat potencjalnych modyfikatorów trajektorii marszu alergicznego. W badaniu dotyczącym dzieci urodzonych w tym samym czasie, bardzo wczesne wystąpienie oraz przewlekłe atopowe zapalenie skóry znacznie zwiększały ryzyko rozwoju astmy i kataru siennego [2]. Ponadto badanie wykazało, że późne wystąpienie AZS również zwiększało ryzyko wystąpienia astmy, ale już nie kataru siennego. Inne badanie dotyczące dzieci z atopowym zapaleniem skóry wykazało, że 43% badanych rozwinęło astmę, a 45% rozwinęło katar sienny do 7. roku życia [3]. W tym przypadku ciężki i wczesny początek AZS były związane ze wzrostem ryzyka na alergię pokarmowe i alergeny wziewne. Wyniki tych badań są zgodne z badaniem dotyczącym populacji wieloetnicznej, które wykazało, że obecność wczesnego i przewlekłego AZS stanowi zwiększenie ryzyka wystąpienia alergii pokarmowej [4].

Ponadto wykazano, że osoby uczulone na orzeszki ziemne, bez współistniejącego AZS, mają mniejszą zawartość kwasu cis-urokanowego i kwasu piroglutaminowego w skórze, które to typowo są obecne w niezmiętej skórze pacjentów z AZS [5]. Obserwacje te sugerują, że pewne endotypy AZS mogą modyfikować progresję na marszu alergii. Pomimo że astma oraz katar sienny są często klinicznie powiązane, występowanie współistniejącego AZS, astmy i kataru siennego jest rzadko spotykane u dorosłych. Badanie szwedzkich dorosłych wykazało, że około 2% ogólnej populacji ma jednocześnie AZS, astmę i katar sienny, wskaźnik ten wzrastał do około 6% u dorosłych alergików [6]. W osobnym badaniu zidentyfikowano 5 wzorców uczulenia i nasilenia zachorowalności na alergię wśród dzieci – AZS, astma i katar sienny. Wczesne, utrzymujące się uczulenie było związane z AZS, podczas gdy wczesne i przejściowe uczulenie było związane z większym ryzykiem astmy. Natomiast alergię na roztocza kurzu domowego była związane z większym ryzykiem zarówno astmy, jak i kataru siennego [7]. Powyższe badania udowadniają znaczenie wieku rozpoczęcia objawów oraz roli modyfikującej alergii w przewidywaniu wystąpienia wielochorobowości alergicznej. Chociaż początkowe definicje marszu alergicznego nie uwzględniały poziomu IgE związanego z alergiami pokarmowymi, obecnie jest jasne, że stanowi on istotny jego składnik. W osobnym badaniu zaobserwowano zależny związek między AZS a poziomem IgE w alergiach pokarmowych, gdzie ich obecność towarzyszyła nawet 15% osób z AZS [8]. Obecność IgE związanych z alergią pokarmową może również modyfikować przebieg marszu alergicznego. W kanadyjskim badaniu zauważono silne sprzężenie zwrotne dodatnie między występowaniem AZS a obecnością IgE

związanych z alergią pokarmową. Ponadto AZS zwiększało 7-krotnie ryzyko astmy, ale tylko u osób uczulonych na alergeny pokarmowe lub powietrzne [9]. Późniejsze badanie wykazało związek alergii pokarmowych występujących w pierwszych dwóch latach życia ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia astmy i kataru siennego, niezależnie od obecności uczulenia na alergeny powietrzne [10].

Jak wiadomo z niedawnych badań – ujawniono silny związek między występowaniem IgE związanych z alergią pokarmową a eozynofilowym zapaleniem przełyku. W badaniu u dzieci z obecnością IgE związanych z alergią pokarmową wykazano 9-krotnie zwiększone ryzyko rozwoju eozynofilowego zapalenia przełyku [2]. Ponadto stwierdzono niezależny, kumulatywny związek współwystępowania AZS, IgE związanych z alergią pokarmową i astmy ze zwiększoną częstością rozwoju eozynofilowego zapalenia przełyku. Kontynuowanie badań nad immunopatologią eozynofilowego zapalenia przełyku prawdopodobnie ujawni dodatkowe powiązania między nim a innymi objawami alergicznymi.

#### Czynniki środowiskowe a rozwój chorób alergicznych

Środowiskowe czynniki zewnętrzne odgrywają kluczową rolę w rozwoju alergii. Czynniki te mogą obejmować rodzaj porodu, karmienie piersią, stosowanie antybiotyków, zanieczyszczenie powietrza oraz narażenie na alergeny środowiskowe [11-15]. Istnieją dowody na to, że mikroflora jelitowa i inna mikroflora (np. w jamie ustnej, nosie) mogą wpływać na rozwój alergii. Wczesne wprowadzenie alergenów pokarmowych u dzieci może pomóc w zapobieganiu alergiom pokarmowym. Narażenie na różne czynniki środowiskowe może różnicować trajektorie alergiczne i wpływać na ich przebieg.

Mieszkanie w aglomeracji miejskiej wiąże się z narażeniem na zanieczyszczenie powietrza, w czym upatruje się przyczyny zmian epigenetycznych i zaburzeń regulacji układu odpornościowego, które prowadzą do zwiększonego ryzyka AZS i astmy [16, 17]. Dodatkowo, większa ekspozycja na kontakt ze zwierzętami we wczesnych etapach życia, obserwowana w większym stopniu w środowisku wiejskim, wiąże się z mniejszym

ryzykiem alergii oddechowych [16]. Ponadto udowodniono, że ryzyko astmy jest zmniejszone u dzieci mieszkających w miastach, w których skład mikrobiologiczny kurzu przypomina skład mikrobiologiczny kurzu u dzieci mieszkających na obszarach wiejskich [18].

#### Wpływ czynników genetycznych na rozwój chorób alergicznych

Dziedziczne czynniki genetyczne odgrywają ważną rolę w predyspozycji do atopii, ale wciąż nie jest w pełni jasne, jak przyczyniają się do określonych trajektorii alergicznych. Istnieje wiele genów, które mają wpływ na rozwój różnych chorób alergicznych, takich jak astma, AZS i katar sienny. Wspólny zestaw genów związanych z odpowiedzią immunologiczną jest odpowiedzialny za predyspozycje do wielu różnych objawów alergicznych. Część tych genów ma jednak różne efekty na przebieg poszczególnych trajektorii alergicznych. Czynniki genetyczne współgrają z czynnikami środowiskowymi i wpływają na występowanie konkretnych wyników alergicznych.

Finalny efekt rozwiniętego marszu alergicznego wiąże się z dużymi kosztami i pogorszeniem jakości życia, a czynniki te szczególnie dotyczą grup o niskim statusie społeczno-ekonomicznym [19]. Obecne wytyczne zalecają połączenie unikania ekspozycji na alergeny, leczenia farmakologicznego oraz specyficznej immunoterapii alergenowej (SIT) w celu leczenia pacjentów dotkniętych alergią.

#### Dostępne nowoczesne terapie w leczeniu chorób alergicznych

W ostatnim czasie zwraca się większą uwagę na immunoterapię alergenową (AIT), ze względu na ograniczoną skuteczność unikania alergenów i farmakoterapii w kontroli objawów i zapobieganiu progresji marszu alergicznego [20]. AIT jest jedyną metodą leczenia, działającą przyczynowo na mechanizmy immunologiczne leżące u podstaw chorób alergicznych, które zmieniają przebieg marszu alergicznego, indukując tolerancję immunologiczną [21]. Skuteczność tej terapii została wykazana w leczeniu kataru siennego oraz astmy, klasycznie była podawana w postaci iniekcji podskórnych (SCIT) [22, 23]. Sposób podawania terapii oraz konieczność regularnych wizyt w gabinecie lekarskim przez okres przynajmniej 3 lat, wraz z potencjalnym ryzykiem pojawienia się poważnych reakcji anafilaktycznych, często stanowiły przeszkodę w kontynuowaniu terapii oraz przestrzeganiu

zaleceń przez pacjentów [24]. W związku z powyższym rozpoczęto badania nad innymi, wygodniejszymi w podaniu oraz bezpieczniejszymi metodami podawania immunoterapii.

Sukcesem okazała się immunoterapia podjęzykowa (SILT) dzięki nieinwazyjności aplikacji i możliwości stosowania w warunkach domowych bez konieczności regularnych wizyt u lekarza. Wyjątkiem jest moment podania pierwszej dawki, która musi być zaaplikowana w warunkach szpitalnych pod nadzorem lekarza, aby upewnić się o braku obecności niepożądanych reakcji anafilaktycznych. Jest to forma leczenia dużo bardziej akceptowalna przez młodych pacjentów i ich rodziców w porównaniu z formą iniekcyjną. Pierwsze randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą grupą kontrolną (DBPC-RCT) z użyciem niskiej dawki alergenów roztoczy kurzu domowego (HDM) w SLIT zostało opublikowane w 1986 roku. Autorzy doszli do wniosku, że SLIT była skuteczna w redukcji objawów u 72% pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną [25]. W 1998 i 2009 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała obiecującą rolę SLIT i zachęciła do dalszych badań klinicznych nad tą formą leczenia [26]. Niestety istnieje zaledwie niewielka liczba badań dotyczących tego, czy doustne formy immunoterapii mogą być stosowane w celu zmiany progresji choroby lub zapobiegania wystąpieniu innych chorób alergicznych, pomimo dostępności danych dotyczących ich bezpieczeństwa i skuteczności.

#### SILT – metoda działania

Immunoterapia podjęzykowa polega na podjęzykowym podawaniu określonej ilości ekstraktu alergenów, który wywołuje uczulenie. Alergen jest wchłaniany głównie przez komórki dendrytyczne w błonie śluzowej jamy ustnej i prezentowany limfocytom T w węzłach chłonnych. Po prezentacji alergenów limfocytom T, aktywują się komórki T regulatorowe, które zaczynają wydzielać interleukinę 10 (IL-10) i czynnik wzrostu nowotworów (TGF- $\beta$ ), które indukują produkcję przeciwciał IgG, głównie podtypu IgG4, oraz przeciwciał IgA przez komórki B. Przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenowi mogą działać antagonistycznie i blokować kaskadę zapalną wywołaną przez rozpoznanie antygenów przez IgE. Ponadto, komórki T regulatorowe hamują produkcję cytokin w komórkach pomocniczych Th2, co prowadzi do tłumienia produkcji IgE. Zarówno TGF- $\beta$ , jak i IL-10, bezpośrednio lub pośrednio hamują mastocyty, bazofile i eozynofile, które są



komórkami efektorowymi zaangażowanymi w alergiczne reakcje zapalne [27]. Ze względu na mniejszą liczbę mastocytów w błonie śluzowej jamy ustnej i podjęzykowej, u pacjentów leczonych SLIT stwierdza się niższe wskaźniki reakcji alergicznych o charakterze ogólnoustrojowym

w porównaniu z pacjentami stosującymi leczenie iniekcyjne [28].

Poza tym niektóre alergię pokarmowe mogą być uznane za potencjalne wskazanie do immunoterapii alergenowej. Nurmatov i wsp. przeprowadzili metaanalizę 31 badań, w tym 25 randomizowanych badań klinicznych i 6 badań klinicznych bez randomizacji dotyczących roli immunoterapii doustnej, immunoterapii podjęzykowej oraz immunoterapii podskórnej

u dzieci i dorosłych z IgE-zależną alergią pokarmową. Wykazano, że immunoterapia alergenowa może skutecznie podnieść próg reaktywności na alergeny pokarmowe u pacjentów z IgE-zależną alergią pokarmową zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu [29].

W immunoterapii podjęzykowej stosuje się różne formy podania alergenu: tabletki, preparaty wodne lub glicerynowe. Pacjenci są pouczeni, aby trzymać preparat pod językiem przez co najmniej 1 minutę, lub do całkowitego rozpuszczenia oraz aby powstrzymać się od jedzenia

i picia przed około 5 minut po rozpuszczeniu się tabletki i połknięciu kropli. Pierwsza dawka jest podawana pod kontrolą lekarza, gdzie pacjent jest monitorowany przez przynajmniej 30 minut, aby mieć możliwość interwencji w razie wystąpienia potencjalnych objawów reakcji anafilaktycznej. Jeśli próba przebiegła pomyślnie, kolejne dawki mogą być podawane w warunkach domowych [30].

Badane były różne schematy dawkowania – przed sezonem alergicznym, w jego trakcie oraz ciągle. Jednym z częściej stosowanych schematów jest metoda przedsezonowa: leczenie rozpoczyna się 3-4 miesiące przed sezonem alergicznym dla pacjentów z alergią na pyłki i jest kontynuowane do końca sezonu alergicznego. Immunoterapia ciągła przynosi optymistyczne rezultaty w pierwszym roku leczenia, lecz ten schemat nie wydaje się być lepszy od podawania przedsezonowego w kolejnych latach [31]. Stosowanie ciągłego oraz okresowego podawania immunoterapii w cyklach 2-miesięcznych daje porównywalnie wyniki w zmniejszaniu objawów alergii i poprawie jakości życia przy alergiach całorocznych (np. roztocza kurzu domowego) [32]. Póki co nie wystandardyzowano

optymalnego czasu leczenia za pomocą immunoterapii podjęzykowej, jednak udowodniono korzystne i trwałe efekty już po 3 latach stosowania terapii [33].

#### SILT – profil bezpieczeństwa

Immunoterapia podjęzykowa charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji. Odsetek ogólnoustrojowych reakcji anafilaktycznych jest istotnie mniejszy niż podczas stosowania terapii iniekcyjnej. Mimo tak dobrej ogólnej tolerancji wśród pacjentów poddanych terapii, odnotowano również obecność odczynów miejscowych, z których najczęstszymi działaniami niepożądanymi były swędzenie oraz opuchnięcie warg, które zwykle ustępowały samoistnie. Konieczna jest w takiej sytuacji ocena lekarza w celu wybrania potencjalnej metody leczenia odczynu niepożądanego oraz ustalenia możliwości kontynuowania terapii [34]. Zauważono również potencjalny związek pomiędzy nadżerkowym zapaleniem przełyku a immunoterapią doustną z alergenami powietrznymi i pokarmowymi [35]. Jeśli podczas stosowania immunoterapii podjęzykowej pacjent zgłasza nasilone objawy z przewodu pokarmowego, które nie występowały wcześniej, takie jak trudności w połykaniu lub ból w klatce piersiowej, należy wykluczyć rozpoznanie nadżerkowego zapalenia przełyku oraz czasowo zaprzestać stosowania immunoterapii podjęzykowej.

#### Wnioski

Marsz alergiczny może mieć różne trajektorie wynikające z różnorodności chorób alergicznych, które odzwierciedlają istotną i nie do końca zrozumianą interakcję między czynnikami genetycznymi a środowiskowymi. Zrozumienie jego koncepcji oraz naturalnych związków patofizjologicznych między objawami alergicznymi jest niezbędne do skutecznego zapobiegania jego naturalnemu rozwojowi. Dostępne są dowody na istnienie dominujących ścieżek jego przebiegu: od AZS do astmy lub alergicznego nieżyty nosa oraz od AZS do alergii pokarmowych. Rozważane są również ścieżki przebiegu rozpoczynające się od alergii pokarmowych. Niestety ciągle istnieją pytania dotyczące tego, na ile alergię z przewodu pokarmowego odpowiadają za różne endotypy choroby i trajektorie marszu alergicznego oraz za rolę oddziaływania między czynnikami genetycznymi a środowiskowymi w rozwoju różnych alergii. Obecnie dostępne są skuteczne, lecz niestety ciągle nieidealne, metody leczenia i zapobiegania dalszemu rozwojowi chorób alergicznych. Udokumentowano skuteczność immunoterapii alergenowej w hamowaniu naturalnej

progresji chorób alergicznych, choć nie jest jasne, czy ta korzyść utrzymuje się w dłuższej perspektywie. W osiągnięciu sukcesu terapeutycznego istotna jest zarówno skuteczność danego leku, jak i wygoda jego stosowania. Możliwość przyjmowania leku w warunkach domowych, wysoka skuteczność oraz profil bezpieczeństwa czynią immunoterapię podjęzykową preferowanym środkiem leczniczym w zakresie leczenia chorób alergicznych i zapobiegania ich naturalnej progresji w marszu alergicznym. Ważne jest, aby w przyszłych badaniach nad rozwojem chorób alergicznych oraz metodami ich leczenia, uwzględnić różnorodność genetyczną i demograficzną wśród pacjentów oraz dostępność i wygodę terapii, co może doprowadzić do zmiany podejścia w zakresie diagnozowania, zapobiegania i leczenia chorób alergicznych.

### **Bibliografia:**

- [1] Lowe AJ, Angelica B, Su J, et al. Age at onset and persistence of eczema are related to subsequent risk of asthma and hay fever from birth to 18 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(4):384–390.
- [2] Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1528–1533.
- [3] Gustafsson DO, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in € infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy.* 2000;55(3):240–245.
- [4] Hu C, Nijsten T, van Meel ER, et al. Eczema phenotypes and risk of allergic and respiratory conditions in school age children. *Clin Transl Allergy.*

2020;10:7.

[5] Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Unique skin abnormality in patients with peanut allergy but no atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):361–367. e1.

[6] Pullerits T, Ronmark EP, Ekerljung L, et al. The triad of current asthma, rhinitis and eczema is uncommon among adults: prevalence, sensitization profiles, and risk factors. *Respir Med.* 2021;176: 106250.

[7] Gabet S, Ranciere F, Just J, et al. Asthma and allergic rhinitis risk depends on house dust mite specific IgE levels in Paris birth cohort children. *World Allergy Organ J.* 2019;12:(9) 100057.

[8] Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1071–1078.

[9] Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, et al. Predicting the atopic march: results from the Canadian healthy infant longitudinal development study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):601–607. e8.

[10] Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):30–37.

[11] Gabryszewski SJ, Dudley J, Grundmeier RW, Hill DA. Early-life environmental exposures associate with individual and cumulative allergic morbidity [e-pub ahead of print]. *Pediatr Allergy Immunol.* doi:10.1111/pai.13486, accessed March 16, 2021.

[12] Sbihi H, Boutin RC, Cutler C, Suen M, Finlay BB, Turvey SE. Thinking bigger: how early-life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic disease. *Allergy.* 2019;74(11):2103–2115.

[13] Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth mode, breastfeeding, pet exposure, and antibiotic use: associations with the gut microbiome and sensitization in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(4):22.

[14] Cuppari C, Manti S, Salpietro A, et al. Mode of delivery and risk for development of atopic diseases in children. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(5):344–351.

[15] Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM.

Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr.* 2018;172:(6) e180315.

[16] Peden DB. The “envirome” and what the practitioner needs to know about it. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(6):542–549.

[17] Wang B, Chen H, Chan YL, Wang G, Oliver BG. Why do intrauterine exposure to air pollution and cigarette smoke increase the risk of asthma? *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:38.

[18] Kirjavainen PV, Karvonen AM, Adams RI, et al. Farm-like indoor microbiota in nonfarm homes protects children from asthma development. *Nat Med.* 2019;25(7):1089–1095.

[19] Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020;20(5):437–453.

[20] Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001;41(9):1177–200

[21] Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1288–96.

[22] Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(11):1597– 631. Recent review assessing the effectiveness, cost-effectiveness, and safety of AIT in the management of allergic rhinoconjunctivitis

[23] Dominguez-Ortega J, Delgado J, Blanco C, Prieto L, Arroabarren E, Cimarra M, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of allergic asthma: a review of current evidence. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(1 Suppl):1–35. Recent review assessing the effectiveness, cost-effectiveness, and safety of AIT in the management of asthma

[24] Cox L, Calderon MA. Subcutaneous specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a review of treatment practices in the US and Europe. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(12):2723–33.

[25] Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with

allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy*. 1986;16:483–91.

[26] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:558–62.

[27] Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61(81 Suppl):11–4.

[28] Frati F, Moingeon P, Marcucci F, Puccinelli P, Sensi L, Di Cara G, et al. Mucosal immunization application to allergic disease: sublingual immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:35–9

[29] Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(8):1133–47. Recent review assessing the effectiveness, cost-effectiveness, and safety of AIT in the management of IgE-mediated food allergy.

[30] Dávila I, Navarro A, Domínguez-Ortega J, Alonso A, Antolín-Amérigo D, Diéguez MC, et al. SLIT: indications, follow-up, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(1 Suppl):1–35. Review of selection criteria for SLIT, efficacy and adverse reactions.

[31] Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Vita D, Valenzise M, De Luca R, et al. Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:803–7.

[32] Cadario G, Ciprandi G, Di Cara G, Fadel R, Incorvaia C, Marcucci F, et al. Comparison between continuous or intermittent schedules of sublingual immunotherapy for house dust mites: effects on compliance, patients satisfaction, quality of life and safety. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(2):471–3.

[33] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):969–75.

[34] Creticos PS, Esch RE, Couroux P, Gentile D, D'Angelo P, Whitlow B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of standardized ragweed sublingual-liquid immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):751–8.

[35] Hsieh FH. Oral food immunotherapy and iatrogenic eosinophilic esophagitis:

an acceptable level of risk? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:581–2.

Wkład autorski:

Konceptualizacja i projektowanie badania, Zuzanna Suwała; metodologia, Urszula Marchewka, Krzysztof Jachowicz, Piotr Petryła; sprawdzenie i korekty, Kamil Ostafin, Mikołaj Minkner; analiza formalna i zarządzanie danymi, Borys Bieńkowski, Krzysztof Feja, Ewa Łuczak; dochodzenie, Zuzanna Suwała; analiza i interpretacja wyników, Zuzanna Suwała, Urszula Marchewka; pismo - przygotowanie zgrubne, Borys Bieńkowski, Krzysztof Jachowicz, Krzysztof Feja, Ewa Łuczak; opracowanie teoretyczne, Kamil Ostafin, Piotr Petryła; pisanie - redakcja i recenzja, Natalia Rektor, ; nadzór, Zuzanna Suwała, Borys Bieńkowski;

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Badanie nie otrzymało specjalnego finansowania.

Dane przedstawione w niniejszym badaniu są dostępne na żądanie od autora korespondencyjnego.

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.