

**STALORAL 300 (WYCIĄGI ALERGENOWE PYŁKÓW
TRAW I BRZOZY)**

**W LECZENIU SCHORZEŃ ALERGICZNYCH
WYWOŁANYCH UCZULENIEM NA
PYŁEK TRAW LUB BRZOZY
OBJAWIAJĄCYCH SIĘ NIEŻYTEM NOSA,
ZAPALENIEM SPOJÓWEK LUB ASTMĄ (ŁAGODNĄ DO
UMIARKOWANEJ)**

**W POPULACJI DZIECI I MŁODZIEŻY OD
UKOŃCZONEGO 5. DO UKOŃCZONEGO 18. ROKU
ŻYCIA (W WIEKU 5-17 LAT)**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.2

Poznań, czerwiec 2025

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]

koncepcja analizy, opis rodzajów i jakości dowodów, opis interwencji, wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowanych, nadzór merytoryczny, kontrola jakości.

[REDACTED]

opis doboru komparatora, opis efektów zdrowotnych, opis wytycznych klinicznych, opis epidemiologii i obciążenia chorobą.

[REDACTED]

wyszukiwanie wytycznych klinicznych, opis wytycznych klinicznych.

[REDACTED]

nadzór merytoryczny, kontrola jakości.

ZAMAWIAJĄCY

Stallergenes Sp. z o.o.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Stallergenes Sp. z o.o.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	3
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1 ALERGICZNY NIEŻYT NOSA.....	10
2.1.1 Etiologia i patogenez.....	10
2.1.2 Klasyfikacja.....	10
2.1.3 Rozpoznanie	11
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	12
2.1.5 Epidemiologia	13
2.2 ALERGICZNE ZAPALENIE SPOJÓWEK.....	14
2.2.1 Etiologia i patogenez.....	14
2.2.2 Klasyfikacja.....	15
2.2.3 Rozpoznanie	15
2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	16
2.2.5 Epidemiologia	17
2.3 ASTMA.....	18
2.3.1 Etiologia i patogenez.....	18
2.3.2 Klasyfikacja.....	19
2.3.3 Rozpoznanie	19
2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	20
2.3.5 Epidemiologia	20
3. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE.....	21
3.1 WYTYCZNE KLINICZNE DOTYCZĄCE STOSOWANIA IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ W LECZENIU NIEŻYTU NOSA I/LUB ASTMY	21
3.2 WYTYCZNE KLINICZNE DOTYCZĄCE LECZENIA ZAPALENIA SPOJÓWEK	47
4. INTERWENCJA – STALORAL 300.....	56
4.1 DAWKOWANIE	57
4.2 REKOMENDACJE REFUNDACYJNE DLA PRODUKTU LECZNICZEGO STALORAL 300.....	58
4.2.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT	58
4.2.2 Rekomendacje organizacji zagranicznych.....	58
4.3 UZASADNIENIE GRUPY LIMITOWEJ DLA LEKU STALORAL	64
5. DOBÓR KOMPARATORA	65
6. EFEKTY ZDROWOTNE	74
7. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW	77
8. ZAŁĄCZNIKI	78
9. SPIS TABEL	83
10. BIBLIOGRAFIA	84

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

AE	Zdarzenia niepożądane	Adverse Events
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego	
CADTH		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego	Summary of Product Characteristics
EMA	Europejska Agencja Leków	European Medicines Agency
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	Food and Drug Administration
HAS		Haute Autorité de Santé
HRQL	Jakość życia związana ze zdrowiem	Health-Related Quality of Life
HTA	Ocena technologii medycznych	Health Technology Assessment
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MZ	Ministerstwo Zdrowia	
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	
NICE		National Institute for Health and Care Excellence
QoL	Jakość życia	Quality of Life
SIGN		Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SoC	Leczenie standardowe	Standard of Care
URPLWMPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	World Health Organization

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

AA	Astma wywołana alergiami	Allergic Asthma
AAC	Ostre alergiczne zapalenie spojówek	acute allergic conjunctivitis
AC	Alergiczne zapalenie spojówek	allergic conjunctivitis
AHR	Nadreaktywność dróg oddechowych	Airway Hyperreactivity
AKC	Atopowe zapalenie rogówki i spojówek	Atopic keratoconjunctivitis
AIT	Swoista immunoterapia alergenowa	Allergen-Specific Immunotherapy
AMS	Wskaźnik zużycia leków związanych z astmą	Asthma Medication Score
ANN / AR	Alergiczny nieżyt nosa	Allergic Rhinitis
AAO-HNSF	AAO-HNSF	AAO-HNSF
ARIA		Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ASNPT	Swoista donosowa próba prowokacyjna	Allergen Specific Nasal Provocation Test
ASS	Wskaźnik nasilenia objawów związanych z astmą	Asthma Symptom Score
AZS	Atopowe zapalenie skóry	
BASCI		British Society for Allergy & Clinical Immunology
BHR	Nadreaktywność oskrzeli	Bronchial Hyperreactivity
CMS	Wskaźnik zużycia leków związanych z zapaleniem spojówek	Conjunctivitis Medication Score
ConBC	Kontaktowe zapalenie skóry powiek i spojówek	Contact blepharoconjunctivitis
CPT	Test prowokacji do spojówkowej alergenem	Conjunctival Provocation Test
CSS	Wskaźnik nasilenia objawów związanych z zapaleniem spojówek	Conjunctivitis Symptom Score
CSMS	Wskaźnik łącznej oceny nasilenia objawów i zużycia leków	Combined Symptom and Medication Score
DECA		Consensus document on allergic conjunctivitis

Dfar (Df)	Roztocze kurzu domowego z gatunku <i>Dermatophagoides farinae</i>	
dMS	Wskaźnik dziennego zużycia leków	Daily Medication Score
Dpta (Dp)	Roztocze kurzu domowego z gatunku <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	
dSS	Wskaźnik dziennego nasilenia objawów	Daily Symptom Score
EAACI		European Academy of Allergy & Clinical Immunology
ECAP	Akronim badania epidemiologicznego występowania chorób alergicznych w Polsce	Epidemiology of Allergic Diseases in Poland
ELISA	Test immunoenzymatyczny	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EUFORA		European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases
FENO	Stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym	
FEV1	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa	forced expiratory volume in 1st second
FP	Propionian flutykazonu	Fluticasone propionate
GINA	Strategia leczenia i prewencji astmy	Global Initiative for Asthma
GPC	Obrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek	giant papillary conjunctivitis
HDM	Kurz domowy/roztocza	House Dust Mite
ICAM-1	Międzykomórkowa cząstka adhezyjna-1	
ICS	Kortykosteroidy wziewne	Inhaled Corticosteroid
IR	Wskaźnik reaktywności	Index of Reactivity
IgA	Immunoglobulina A	Immunoglobulin A
IgG1	Immunoglobulina G1	Immunoglobulin G1
IgG4	Immunoglobulina G4	Immunoglobulin G4
NHD	Novo-Helisen Depot®	
NLP2	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	
PAC	Caloroczne alergiczne zapalenie spojówek	Perennial allergic conjunctivitis
PAF	Czynnik aktywujący płytki krwi	platelet activating factor
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy	peak expiratory flow
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne	
RAST	Izotopowe znakowanie przeciwciał IgE	Radioallergosorbent Test
RMS	Wskaźnik zużycia leków związanych z nieżytem nosa	Rhinitis Medication Score
RQLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na alergiczny nieżyt nosa i spojówek	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
RSS	Wskaźnik oceny objawów związanych z nieżytem nosa	Rhinitis Symptom Score
SAC	Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek	Seasonal allergic conjunctivitis
SCIT	Immunoterapia podskórna	Subcutaneous Immunotherapy
SIA	Swoista immunoterapia alergenowa	Allergen Immunotherapy
sIgG	Swoista/specyficzna Immunoglobulina G	specific Immunoglobulin G
SLIT	Immunoterapia podjęzykowa	Sublingual Immunotherapy
SMS	Wskaźnik oceny nasilenia objawów i zapotrzebowania na leki	Symptom Medication Score
SPT	Test skórny	Skin Prick Test
TASS	Całkowity wskaźnik oceny objawów astmy	Total Asthma Symptom Score
TMS	Wskaźnik zużycia leków	Total Medication Score
TRSS	Wskaźnik nasilenia objawów nieżyty nosa	Total Rhinitis Symptom Score
TSQM	Kwestionariusz satysfakcji pacjenta związanej ze stosowaniem leku	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
TSS	Wskaźnik nasilenia objawów	Total Symptom Score
VAS	Wizualna skala analogowa	Visual Analog Scale
VKC	Wiosenne zapalenie rogówki i spojówek	Vernal keratoconjunctivitis
wGKS	Wziewne glikokortykosteroidy	

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2024 r. poz. 137)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 2561 z późn. zm.)
Wytyczne HTA	- Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 - Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym i terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

Celem niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań) stanowiącego podstawę przeprowadzenia analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia związanych z wnioskiem o objęcie finansowaniem ze środków publicznych.

Technologią wnioskowaną jest **Staloral 300®** (mieszanka wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego - kod 668: 5 traw¹; wyciąg alergenowy pochodzenia roślinnego - kod 615: pyłki brzozy²) w leczeniu schorzeń alergicznych (typ I alergii wg klasyfikacji Gella i Coombsa), objawiających się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) u dzieci i młodzieży od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia (w wieku 5-17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego wyniku punktowych testów skórnych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny E (IgE) na alergen znajdujący się w składzie jakościowym produktu leczniczego.

W ramach opracowania przedstawiono wyniki przeglądu aktualnych zaleceń klinicznych dotyczących analizowanego stanu zdrowotnego w zakresie pozycji wnioskowanej interwencji.

PROBLEM ZDROWOTNY

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest przewlekłym procesem zapalnym najczęściej związanym z nadprodukcją swoistych przeciwciał IgE, zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo, w odpowiedzi na kontakt z alergenem. Najczęściej są to alergeny wziewne, takie jak sezonowe pyłki roślin wiatropylnych (traw i drzew) lub całoroczne, jak roztocze kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt oraz pleśnie. Znacznie rzadziej alergiczny nieżyt nosa wywołują alergeny pokarmowe lub zawodowe, na przykład lateks.

Przedmiotowy proces zapalny charakteryzuje się udziałem licznych komórek zapalnych, takich jak eozynofile, komórki tuczne, limfocyty i neutrofile, które gromadzą się w błonie śluzowej oraz warstwie podśluzowej nosa.

W ramach kryteriów diagnostycznych choroby istnieje wymóg stwierdzenia jednego lub więcej z następujących objawów: wodnista wydzielina z nosa, niedrożność nosa, napady kichania lub świąd nosa, utrzymujące się przez co najmniej godzinę dziennie przez minimum dwa kolejne dni.

Pod względem nasilenia alergicznego nieżytu nosa można rozróżnić stopnie:

- + Umiarkowany lub ciężki: spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, trudności w codziennym funkcjonowaniu - praca/nauka, uciążliwe objawy.
- + Ciężki: spełnione wszystkie kryteria.
- + Łagodny: brak spełnienia powyższych kryteriów.

Alergiczne zapalenie spojówek to stan zapalny spojówek, wywołany reakcją alergiczną na określone substancje. Pod wpływem kontaktu z alergenami układ odpornościowy chorego uruchamia mechanizm obronny, produkując swoiste przeciwciała IgE. W efekcie następuje aktywacja komórek tucznych i innych komórek zapalnych (eozynofile) obecnych w obrębie oka. Uwalniane przez nie substancje (np. histamina) prowadzą do typowych objawów, takich jak: zaczerwienienie, swędzenie, łzawienie i pieczenie oczu, a także obrzęk powiek. Dodatkowo może wystąpić światłowstręt [1].

Jeśli przyczyną alergii są pyłki roślin wiatropylnych, choroba ma charakter sezonowy. Natomiast w przypadku alergenów takich jak sierść, naskórek czy wydzieliny zwierząt futerkowych (np. chomików, świnek morskich, myszy, szczurów, kotów, rzadziej psów), objawy mogą być przewlekłe, jeśli zwierzę przebywa w tym samym

¹ kupkówka pospolita, tomka wonna, życica trwała, wiechliną łąkowa, tymotka łąkowa

² brzoza biała (*Betula alba*)

gospodarstwie domowym, lub okresowe – gdy kontakt następuje sporadycznie, np. poprzez spotkanie z właścicielami zwierząt, wizytę w ich domach, sklepach zoologicznych lub ogrodach zoologicznych.

Astma alergiczna najczęściej ujawnia się w dzieciństwie i często współistnieje z innymi chorobami atopowymi. Cechuje się dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku atopii, obecnością swoistych przeciwciał IgE oraz eozynofilią płwociny, a także dobrą odpowiedzią na wziewne glikokortykosteroidy (wGKS).

Z kolei astma niealergiczna zazwyczaj rozwija się u dorosłych, często ma charakter postępujący, a testy skórne oraz badania krwi nie wykazują obecności swoistych przeciwciał IgE. Ponadto, reakcja na wGKS bywa słabsza.

Na podstawie typu zapalenia w drogach oddechowych (analizowanego poprzez skład komórkowy płwociny indukowanej) wyróżnia się trzy postacie astmy: eozynofilową, neutrofilową i ubogokomórkową. W praktyce klinicznej kluczowe znaczenie ma jednak klasyfikacja według stopnia kontroli choroby.

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi dokumentami stanowiącymi wytyczne kliniczne, swoista immunoterapia alergenowa (SIA) stanowi jedyne leczenie przyczynowe choroby alergicznej, które należy podejmować możliwie jak najwcześniej w przebiegu choroby, zanim dojdzie do rozwoju astmy.

Obecnie najczęściej stosowanymi formami immunoterapii alergenowej są immunoterapie podawane podjęzykowo w postaci roztworu podjęzykowego i w postaci tabletek (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*) oraz podawane podskórnie (SCIT, ang. *subcutaneous immunotherapy*).

SLIT zalecany jest w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (ANN) – umiarkowanego lub ciężkiego, okresowego lub przewlekłego, również miejscowego, zwłaszcza jeśli farmakoterapia jest niedostatecznie skuteczna. W wytycznych, które przedstawiają podział na grupy wiekowe, zaleca się stosowanie SLIT w populacji pediatrycznej. Populacja określona w treści wniosku zawiera się w populacji, dla której rekomenduje się stosowanie immunoterapii alergenowej.

Zwraca się uwagę, iż w populacji chorującej na nieżyt nosa, bez astmy, szansa rozwinięcia astmy po zastosowaniu immunoterapii alergenowej znacząco maleje.

Wskazuje się, że skuteczność SLIT potwierdzają wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Zgodnie z algorytmem leczenia alergicznego zapalenia spojówek zaproponowanego w hiszpańskim dokumencie dotyczącym alergicznego zapalenia spojówek (DECA), rekomenduje się immunoterapię swoistą od momentu wystąpienia alergicznego zapalenia spojówek (AC), szczególnie gdy jest on związany z nieżytem nosa, z wyjątkiem pacjentów z okresowym łagodnym AC.

W wytycznych klinicznych potwierdzono, że stosowanie swoistej immunoterapii alergenowej, w ramach której dawki alergenów są podawane podskórnie lub podjęzykowo, jest korzystne dla pacjenta, zmniejszając objawy i zapotrzebowanie na leki u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek.

W szczególności w zaleceniach stanowiących konsensus ekspertów (Jahnz-Rózyk 2024) zwraca się uwagę na potrzebę wskazaną przez ekspertów polegającą na rozszerzeniu istniejących wskazań refundacyjnych SLIT i wyrównanie dostępu do leczenia odczułającego dla wszystkich grup wiekowych (w szczególności dla pacjentów między 5. a 12. rokiem życia).

INTERWENCJA

Staloral 300® to produkt leczniczy stosowany w swoistej immunoterapii alergenowej (SIA) do podawania podjęzykowego (SLIT). W jego skład mogą wchodzić wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki roślin) lub mieszanki wyciągów alergenowych.

Niniejszy raport dotyczy oceny produktu leczniczego Staloral 300® zawierającego mieszanek wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego - kod 668: 5 traw lub wyciąg alergenowy pochodzenia roślinnego - kod 615: pyłki brzozy.

Zarejestrowane wskazanie obejmuje schorzenia alergiczne (typ I alergii wg klasyfikacji Gella i Coombsa), objawiające się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) o charakterze sezonowym lub całorocznym. Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego, ponieważ obejmuje wyłącznie populację z alergiami na pyłek traw lub brzozy.

Wnioskowane wskazanie zawiera ograniczenie wiekowe od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż produkt leczniczy Staloral 300® (inne numery GTIN) jest już refundowany w ramach refundacji aptecznej w populacji w wieku 12-17 lat w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego alergiami na kurz domowy. Tym samym objęcie finansowaniem produktu we wnioskowanym wskazaniu stanowi rozszerzenie o populację z alergiami na pyłek traw lub brzozy.

KOMPARATOR

Technologie obecnie finansowane ze środków publicznych, stanowiące immunoterapię alergenową, to Acarizax, Actair, Purethal oraz Novo-Helisen Depot.

Preparat Purethal jest jedyną refundowaną immunoterapią alergenową w leczeniu chorób alergicznych wywołanych alergiami na pyłki roślin.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nieżytu nosa, zapalenia spojówek, nieżytu nosa i spojówek oraz astmy wywołanymi przez pyłki roślin oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce, uznano, że odpowiednim komparatorem dla Staloral 300 w niniejszej analizie jest preparat Purethal stosowany w postaci immunoterapii podskórnej (SCIT).

EFEKTY ZDROWOTNE

Jako punkty końcowe brane pod uwagę w niniejszej analizie wyznaczono:

- + zmianę nasilenia objawów nieżytu nosa, astmy, zapalenia spojówek,
- + zmianę nasilenia objawów nieżytu nosa lub astmatycznych mierzoną za pomocą skali wizualno-analogowej,
- + częstość i rodzaj stosowanych leków w związku z objawami nieżytu nosa, astmy, zapalenia spojówek,
- + połączoną ocenę nasilenia objawów i stosowania leków w związku z objawami nieżytu nosa astmy, zapalenia spojówek,
- + jakość życia związaną ze zdrowiem,
- + wynik testu prowokacji do spojówkowej,
- + ocenę jakości życia w kwestionariuszu RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*).

TYPY BADAŃ WŁĄCZANE DO ANALIZY KLINICZNEJ

Przedmiotem wyszukiwania były dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych punktach końcowych.

Na etapie strategii wyszukiwania systematycznego w celu maksymalizacji czułości procesu nie planuje się ograniczeń w zakresie typu włączanych badań.

1. Cel analizy

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Staloral 300® (mieszanek wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego – kod 668: 5 traw³; wyciąg alergenowy pochodzenia roślinnego -kod 615: pyłki brzozy⁴) w leczeniu schorzeń alergicznych (typ I alergii wg klasyfikacji Gella i Coombsa), objawiających się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) u dzieci i młodzieży od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia (w wieku 5-17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego wyniku punktowych testów skórnych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny E (IgE) na alergen znajdujący się w składzie jakościowym produktu leczniczego.

³ kupkówka pospolita, tomka wonna, życica trwała, wiechlina łąkowa, tymotka łąkowa

⁴ brzoza biała (Betula alba)

2. Problem zdrowotny

Populacją docelową jest populacja pediatryczna, od ukończonego 5. roku życia, z nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej), wywołanymi alergiami na pyłek traw lub brzozy.

Populacja docelowa zawiera się w zarejestrowanej, opisaniej w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Staloral 300®.

2.1 Alergiczny nieżyt nosa

2.1.1 Etiologia i patogenеза

Alergiczny nieżyt nosa (ICD-10: J30.1-J30.9 – alergiczny nieżyt nosa, ANN) jest przewlekłym procesem zapalnym, najczęściej IgE-zależnym, wywołanym działaniem alergenów środowiskowych (w tym zawodowych), przebiegającym z udziałem wielu komórek zapalnych, takich jak eozynofile, komórki tuczne, limfocyty i neutrofile, gromadzących się w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej nosa. W przebiegu tej choroby pojawia się jeden lub więcej z następujących objawów: wodnisty wyciek z nosa, zatkanie nosa, kichanie lub świąd nosa [2].

Alergiczny nieżyt nosa jest związany z nadprodukcją swoistych przeciwciał IgE (sIgE), zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo, w odpowiedzi na kontakt z alergenem. Najczęściej są to alergeny wziewne, takie jak sezonowe pyłki roślin wiatropylnych (traw i drzew) lub całoroczne, jak roztocze kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt oraz pleśnie. Znacznie rzadziej alergiczny nieżyt nosa wywołują alergeny pokarmowe lub zawodowe, na przykład lateks.

Dodatkowo reakcję alergiczną błony śluzowej nosa mogą nasilać zanieczyszczenia powietrza, takie jak dym tytoniowy, ozon, dwutlenek siarki, dwutlenek azotu i spaliny silników diesla, a także niektóre leki, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne. Na uwagę zasługuje również wpływ czynników genetycznych, w szczególności obecności alergii u obojga rodziców, która wiąże się z 40% prawdopodobieństwem przekazania jej potomstwu [3].

2.1.2 Klasyfikacja

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) może być klasyfikowany według różnych kryteriów, obejmujących cechy kliniczne (czas trwania objawów, nasilenie, postać choroby), rodzaj alergenów oraz czynniki etiologiczne (

Tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja alergicznego nieżytu nosa z podziałem na wybrane kategorie [Interna Szczeklik 2024]

Kategorie	Podział
Czas trwania objawów	Okresowy: <4 dni/tydz. lub <4 tyg. Przewlekły: >4 dni/tydz. i >4 tyg.
Nasilenie objawów	Umiarkowany lub ciężki: spełnione ≥1 z kryteriów: zaburzenia snu, trudności w codziennym funkcjonowaniu, praca/nauka, ciężkie objawy. Ciężki: spełnione wszystkie kryteria. Łagodny: brak spełnienia powyższych kryteriów.
Rodzaj alergenów	Sezonowy: alergeny sezonowe. Całoroczny: alergeny całoroczne. Epizodyczny: krótkotrwałe epizody wywołane rzadką ekspozycją.
Postać alergicznego nieżytu nosa	Uogólniony: dodatnie testy skórne lub sIgE (specyficzne IgE) w surowicy.

	Miejscowy (entopia): ujemne testy skórne i sIgE w surowicy, dodatnia donosowa próba prowokacyjna z obecnością sIgE w wydzielinie z nosa. Możliwy "podwójny" ANN, czyli współistnienie obu postaci.
Czynniki etiologiczne	Alergeny wziewne: + Pyłki roślin (np. traw, chwastów, drzew). + Roztocze kurzu domowego/magazynowe. + Naskórek, wydzieliny zwierząt (kot, pies, gryznie). + Grzyby pleśniowe (np. <i>Alternaria</i>, <i>Cladosporium</i>). + Inne (karaluchy, fikus).
	Alergeny zawodowe: + Duża masa cząsteczkowa: lateks, białka roślinne/zwierzęce, enzymy przemysłowe. + Mała masa cząsteczkowa: diizocyjaniany, metale (nikiel, chrom), barwniki.

2.1.3 Rozpoznanie

W przebiegu ANN pojawia się jeden lub więcej z następujących objawów: wodnisty wyciek z nosa, zatkanie nosa, kichanie lub świąd nosa trwający co najmniej godzinę dziennie przez co najmniej dwa kolejne dni [2].

Postawienie diagnozy ANN opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu zgodności typowych objawów dla choroby w wywiadzie oraz badaniu przedmiotowym z wynikami badań dodatkowych potwierdzających rozpoznanie alergii.

Badania przedmiotowe opierają się głównie na:

- + Obserwacji klinicznej: charakterystyczne objawy alergii, takie jak „salut alergika” (typowe pocieranie nosa dłonią), poprzeczna bruzda na grzbiecie nosa, „cienie alergiczne” i „worki pod oczami”, linie Denniego-Morgana poniżej dolnej powieki oraz „czerwone, swędzące oczy”.
- + Badaniach laryngologicznych: rynoskopia przednia i endoskopia jam nosa umożliwiają uwidocznienie typowych dla alergii zmian, takich jak obrzęknięta, biała sinawa błona śluzowa, obecność wodnistej wydzieliny lub polipów nosa.

Terapia próbna: Ustąpienie objawów po doustnym podaniu leku antyhistaminowego lub zastosowaniu kortykosteroidu donosowo może stanowić dodatkową wskazówkę potwierdzającą właściwe rozpoznanie. Dalsze kroki diagnostyczne podejmuje się, gdy objawy ANN wpływają na jakość życia pacjenta. Ich celem jest potwierdzenie obecności alergii oraz identyfikacja konkretnych alergenów.

Alergenowe testy skórne: test punktowy (*prick test*) jest podstawowym badaniem w diagnostyce chorób alergicznych i uważany jest za „złoty standard”. Polega na ocenie skórnej reakcji alergicznej z udziałem przeciwciał IgE, co umożliwia rozpoznanie specyficznej alergii oraz określenie predyspozycji do chorób o podłożu alergicznym. W diagnostyce schorzeń nosa i zatok przynosowych test punktowy jest najczęściej stosowaną metodą.

Pomiar stężenia specyficznego IgE w surowicy: badanie oznaczania swoistych przeciwciał IgE w surowicy jest przydatne w sytuacjach, gdy wykonanie testów skórnych nie jest możliwe, szczególnie u pacjentów z rozległymi zmianami skórnymi lub u niemowląt i małych dzieci. Przeciwciała IgE są zazwyczaj znakowane izotopem promieniotwórczym (RAST, ang. *Radioallergosorbent Test*) lub enzymem (ELISA, test immunoenzymatyczny; ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

Próba prowokacyjna donosowa: donosowa próba prowokacyjna polega na podaniu do nosa określonej dawki alergenu, a następnie ocenie objawów. Może to być subiektywna ocena dokonana przez pacjenta i lekarza lub obiektywna, na podstawie wyników rymanometrii. Badanie to jest szczególnie użyteczne w diagnostyce sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa. W przypadku alergenów sezonowych próba jest wykonywana poza sezonem pylenia, natomiast w przypadku alergenów całorocznych — u osób bez nasilonych objawów choroby [3].

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Po ekspozycji na alergen objawy alergicznego nieżytu nosa pojawiają się w ciągu kilku minut i mogą utrzymywać się przez 1–2 godziny. Objawy późnej fazy mogą obejmować niedrożność nosa, hiposmię (upośledzenie zdolności do wyczuwania zapachów), spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła oraz nadreaktywność błony śluzowej nosa [4].

U osób z alergicznym nieżytem nosa wywołanym pyłkami (szczególnie pyłkami brzozy) może współwystępować z związanym z tym zespołem alergii jamy ustnej. Typowe natychmiastowe objawy u takich osób obejmują nadwrażliwość jamy ustnej i gardła (swędzenie, mrowienie, rumień i obrzęk naczynioruchowy języka, warg oraz podniebienia miękkiego) po kontakcie z różnymi świeżymi owocami i warzywami [4].

Badania epidemiologiczne wskazują, że około 80% pacjentów z astmą oskrzelową jednocześnie ma zdiagnozowany alergiczny nieżyt nosa. Co więcej, wykazano, że u jednego na trzech pacjentów z nieżytem nosa w ciągu 10 lat rozwija się astma oskrzelowa. Leczenie ANN ma zatem kluczowe znaczenie dla promowania zdrowia publicznego. Nieleczony nieżyt nosa zwiększa częstotliwość ataków duszności, dwukrotnie zwiększa liczbę hospitalizacji z powodu astmy, utrudnia leczenie tej choroby i znacząco podnosi jej koszty [3].

Do objawów podmiotowych alergicznego nieżytu nosa należą:

- + wyciek wodnistej lub śluzowej wydzieliny z nosa;
- + kichanie, często napadowe;
- + zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (jej żółtawe zabarwienie wiąże się z obecnością eozynofiliów i bywa mylone z zakażeniem);
- + przewlekły kaszel (w wyniku spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła),
- + świąd nosa, często także spojówek (i zaczerwienienie), uszu, podniebienia lub gardła;
- + upośledzenie lub (rzadko) utrata węchu;
- + objawy ogólnoustrojowe – niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju;
- + wtórna do ANN niedrożność trąbki słuchowej, nawykowe odchrząkiwanie.

Przewaga wodnistego wycieku z nosa i napadowego kichania wskazuje na sezonowy charakter ANN, natomiast dominacja zatkania nosa sugeruje ANN całoroczny. Do oceny intensywności objawów można zastosować skalę wzrokowo-analogową (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*) w zakresie 0–10; wartości równe lub większe niż 5 wskazują na umiarkowany lub ciężki stopień ANN.

Sezonowy ANN charakteryzuje się okresowym występowaniem objawów, które szybko pojawiają się po kontakcie z alergenami, np. podczas spacerów w wietrzne i słoneczne dni. Objawy łagodnieją po deszczu lub po zakończeniu sezonu pylenia. Często towarzyszy mu zapalenie spojówek.

W przypadku alergii na roztocze objawy ANN są najczęściej całoroczne, jednak nasilają się w określonych okresach, zwłaszcza we wrześniu i październiku oraz w kwietniu i maju.

Do objawów przedmiotowych należą:

- + zaczerwienienie nosa;
- + wydzielina w nosie;
- + ściekanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła;
- + w niektórych przypadkach powierzchnia błony śluzowej wykazuje obraz morfologiczny zbliżony do struktury kostki brukowej;
- + przeczasy na koniuszku nosa (w wyniku pocierania ku górze koniuszka nosa „salut alergiczny”);
- + bruzda poprzeczna na nosie („bruzda alergiczna”);
- + ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami („cienie alergiczne”);

- + pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki (fałdy Denniego i Morgana) – objawy te występują głównie u dzieci z całorocznym ANN;
- + zaczerwienienie spojówek, łzawienie oczu, obrzęk powiek (u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek);
- + przerost dziąseł, wydłużenie twarzy, zaburzenia zgryzu, suchość błony śluzowej gardła (wynik oddychania przez usta).

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa, szczególnie w przypadku ANN, może powodować zablokowanie ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia zatok. ANN często współwystępuje z innymi chorobami alergicznymi, takimi jak alergiczne zapalenie spojówek (dotykające 60–95% chorych), astma (u 10–40% pacjentów), atopowe zapalenie skóry czy alergia pokarmowa [1].

2.1.5 Epidemiologia

Badania naukowe dotyczące populacji polskiej potwierdzają, że Polska znajduje się w czołówce krajów o najwyższym odsetku osób dotkniętymi schorzeniami alergicznymi. W badaniu ankietowym, w grupie dorosłych ok. 21% zgłasza dolegliwości związane z alergicznym nieżytem nosa (20% według kwestionariusza ECRHS [ang. *European Community Respiratory Health Survey*], 20,8% według kwestionariusza ISAAC [ang. *The International Study of Asthma and Allergy in Childhood*])[5]. W niezależnie analizowanej grupie dorosłych poddanych diagnostyce alergologicznej występowanie ANN potwierdzono u 30,6% [5]. W populacji pediatrycznej w wieku 6-7 lat odsetek zdiagnozowanych przypadków ANN wynosi 24,4%, a w populacji w wieku 13-14 lat – ok. 30,9% [5]. Epidemiologia dotycząca typu alergii (całoroczna/sezonowa) oraz przyczyny jej występowania (typ alergenu) charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem, uzależnionym od rejonu. Ze względu na charakterystykę produktu leczniczego wnioskowanego w niniejszej analizie, za szczególnie istotne przyjęto parametry epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia sezonowego alergicznego nieżytu nosa (SAR, ang. *Seasonal Allergic Rhinitis*) oraz częstości alergii na pyłki roślin, potwierdzone pozytywnym wynikiem testu skórniego lub występowaniem objawów.

W badaniach prowadzonych w Polsce wykazano, że najczęstszą przyczyną dodatnich reakcji w testach skórnych są alergeny roztoczy kurzu domowego, a na drugim miejscu znajdują się alergeny pyłków roślinnych. Z danych ogólnopolskiego badania ECAP wynika, że pyłki traw stanowią klinicznie najistotniejszą grupę aeroalergenów w Polsce. Średnio u 21% uczestników stwierdzono dodatni wynik testu skórniego na ekstrakty traw, a 16% z nich doświadczało objawów w okresie pylenia tych roślin. Kolejnymi najczęstszymi alergenami były: bylica (uczulonych 16%, objawy u 5,5%), brzoza (15% / 8%), leszczyna (11% / 4,7%), olsza (11% / 4,6%) oraz babka (8,6% / 1,7%). Zauważono również, że ok. 30% dzieci z alergicznym nieżytem nosa cierpi na objawy sezonowe, co wskazuje na duże znaczenie kliniczne alergenów pyłkowych [6].

Jako postać przewlekłą ANN (PAR, ang. *Perennial Allergic Rhinitis*) kwalifikuje się występowanie objawów przez więcej niż 4 dni w tygodniu lub przez ponad 4 kolejne tygodnie [7]. Najniższe wskaźniki chorobowości związanej z całoroczną postacią ANN (PAR) w populacji polskiej odnotowano we Wrocławiu (8,8% dla populacji dorosłych oraz 6,1% dla populacji 6-7 lat), zaś najwyższe – w Warszawie (20,8% populacji w wieku 6-7 lat) i Poznaniu (28,9% populacji dorosłych) [5]. Zgodnie z wynikami ECAP 2014, w populacji ogólnej odsetek pozytywnych wyników testów skórnych dla alergenów *Dermatophagoides pteronyssinus* wynosi 23,4% [8]. U 14,5% badanych odnotowano dodatni wynik testu skórniego na roztocza kurzu domowego wraz z aktywnymi objawami, natomiast u 8,8% oprócz dodatniego wyniku testu skórniego odnotowano umiarkowane lub ciężkie objawy [8].

W badaniu ankietowym *Canonica i in.* (2007), dotyczącym populacji europejskiej, odsetek pacjentów z ANN, u których występuje całoroczny alergiczny nieżyt nosa (PAR) wynosił 26,5% [7]. W tej grupie odsetek pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią PAR wynosił 73,9% [7].

Wyżej przedstawione epidemiologiczne są spójne z literaturą naukową, w tym badaniem europejskim ISAAC, według którego odsetek populacji pediatrycznej w wieku 6-7 lat, chorej na alergiczny nieżyt nosa wynosi średnio 7,7% dla Północnej i Wschodniej Europy (od 3,3% w Albanii do 20,4% w Polsce) oraz 7,5% dla zachodniej Europy (od 4,2% w Portugalii do 13,9% w Anglii) [9]. W perspektywie globalnej (wyniki dla krajów z całego świata) dla populacji w wieku 6-7 lat, dane epidemiologiczne dla Polski znajdują się powyżej średniego wskaźnika chorobowości wynoszącej 11,8% (w skali globalnej najniższy wskaźnik odnotowano w Hong Kongu – 1,5%, najwyższy – w Tajwanie: 39,4%) [9].

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet.

2.2 Alergiczne zapalenie spojówek

2.2.1 Etiologia i patogenezę

Alergiczne zapalenie spojówek to stan zapalny spojówek, wywołany reakcją alergiczną na określone alergeny. Pod wpływem kontaktu z alergenami układ odpornościowy chorego uruchamia mechanizm obronny, produkując swoiste przeciwciała IgE (sIgE). W efekcie następuje aktywacja komórek tucznych obecnych w obrębie oka, które uwalniają histaminę. Następnie inne komórki zapalne, takie jak eozynofile, przyczyniają się do występowania typowych objawów, takich jak: zaczerwienienie, swędzenie, łzawienie i pieczenie oczu, a także obrzęk powiek. Dodatkowo może wystąpić światłowstręt [1].

Jeśli przyczyną alergii są pyłki roślin wiatropylnych, choroba ma charakter sezonowy. Natomiast w przypadku alergenów takich jak sierść, naskórek czy wydzieliny zwierząt futerkowych (np. chomików, świnek morskich, myszy, szczurów, kotów, rzadziej psów), objawy mogą być przewlekłe, jeśli zwierzę przebywa w tym samym gospodarstwie domowym, lub okresowe – gdy kontakt następuje sporadycznie, np. poprzez spotkanie z właścicielami zwierząt, wizytę w ich domach, sklepach zoologicznych lub ogrodach zoologicznych.

Gdy alergia jest wywołana przez kurz, roztocza lub pleśnie, objawy zwykle utrzymują się przez cały rok, nasilając się w warunkach większej wilgotności (rozwójowi pleśni, będącej również pokarmem dla roztoczy) oraz w sezonie grzewczym (okres optymalnych warunków do rozmnażania się roztoczy) [1].

Jeżeli źródłem alergenu jest środowisko pracy, dolegliwości zwykle ulegają złagodzeniu podczas dni wolnych (weekendy, urlopy) i nasilają się w trakcie tygodnia roboczego. Do typowych zawodowych czynników uczulających należą:

- + Metale (platyna, chrom, aluminium, wanad, nikiel) i ich sole stosowane w przemyśle metalurgicznym, przy spawaniu, galwanizacji i czyszczeniu kotłów;
- + Substancje chemiczne, takie jak chloramina, kałafonia, chlorek winylu, izocyjaniany oraz barwniki używane w produkcji tworzyw sztucznych, opakowań spożywczych, pianek poliuretanowych, a także w przemyśle chemicznym, drzewnym, browarnictwie i podczas lutowania;
- + Leki (np. penicyliny, cefalosporyny, tetracykliny, środki znieczulające, przeciwbólowe, metylodopa, salbutamol) – narażenie występuje przy ich produkcji lub bezpośrednim kontakcie, np. u personelu medycznego;
- + Zwierzęta laboratoryjne i hodowlane – sierść, naskórek i wydzieliny mogą być źródłem alergenów;
- + Roztocza – szczególnie w środowiskach związanych z piekarnictwem, składowaniem mąki, a także w przemyśle sadowniczym, np. podczas uprawy i przechowywania jabłek oraz cytrusów;
- + Enzymy roślinne i bakteryjne (np. papaina, bromelina, pektynaza, cellulaza, amylaza), stosowane w przemyśle spożywczym, farmaceutycznym i chemicznym, m.in. jako składniki detergentów;
- + Enzymy drożdży piekarskich i pleśniaka (*Mucor racemosus*), wykorzystywane w przemyśle piekarniczym, owocowym, serowarskim i farmaceutycznym;
- + Pył roślinny pochodzący z obróbki drewna, papryki, kawy, rycynusa czy owoców [1].

Populacja wnioskowana obejmuje chorych ze stwierdzonymi alergiami na pyłek roślin.

2.2.2 Klasyfikacja

Klasyfikacja alergicznych schorzeń oczu opracowana przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej uwzględnia wyłącznie alergiczne zapalenie spojówek, które dzieli na następujące typy:

1. zapalenie spojówek zależne od IgE:
 - + okresowe: AAC i SAC;
 - + przetrwałe: PAC, VKC i AKC;
2. zapalenie spojówek niezależne od IgE:
 - + ConBC.

Poniższa klasyfikacja opiera się na obrazie klinicznym alergicznych schorzeń oczu. Uwzględnia nie tylko zmiany dotyczące spojówki, ale również inne struktury aparatu ochronnego oraz przedniego odcinka oka:

- + ostre alergiczne zapalenie spojówek (AAC – ang. *Acute Allergic Conjunctivitis*),
- + sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (SAC – ang. *Seasonal Allergic Conjunctivitis*),
- + całoroczne alergiczne zapalenie spojówek (PAC – ang. *Perennial Allergic Conjunctivitis*),
- + wiosenne zapalenie rogówki i spojówek (VKC – ang. *Vernal Keratoconjunctivitis*),
- + atopowe zapalenie rogówki i spojówek (AKC – ang. *Atopic Keratoconjunctivitis*),
- + olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek (GPC – ang. *Giant Papillary Conjunctivitis*),
- + kontaktowe zapalenie skóry powiek i spojówek (ConBC – ang. *Contact Bepharoconjunctivitis*) [10].

Populacja wnioskowana obejmuje chorych na zapalenie spojówek zależne od IgE – okresowe i przetrwałe.

2.2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie sezonowego lub okresowego alergicznego zapalenia spojówek jest stosunkowo proste, ponieważ pacjent zazwyczaj sam zauważa związek objawów z kontaktem z alergenem. Potwierdzenie diagnozy można uzyskać poprzez wykonanie testów skórnych z podejrzanym czynnikiem uczulającym.

Jeśli ostra reakcja alergiczna spojówek jest pierwszym objawem alergii, proces diagnozy jest utrudniony. W takiej sytuacji konieczna jest konsultacja okulistyczna w celu wykluczenia innych poważnych przyczyn nagłego obrzęku spojówek, takich jak infekcje. Z kolei u osób z już rozpoznaną alergią, u których po kontakcie z alergenem dochodzi do ostrego zapalenia spojówek, diagnoza jest prosta i zazwyczaj nie wymaga wizyty u okulisty.

W przypadku przewlekłego, całorocznego alergicznego zapalenia spojówek diagnoza zwykle jest stawiana podczas identyfikacji czynników zaostrzających objawy lub w trakcie diagnostyki zespołu suchego oka. Zespół suchego oka to grupa schorzeń, w przebiegu których dochodzi do nieprawidłowego nawilżania powierzchni oka przez film łzowy.

W 60% przypadków wystarczające jest przeprowadzenie testów skórnych na alergeny całoroczne. Jeśli nie pozwalają one na ustalenie przyczyny, wdraża się bardziej szczegółowe badania, takie jak oznaczanie swoistych przeciwciał IgE we krwi lub dospójówkowe próby prowokacyjne, polegające na aplikacji zawiesiny podejrzanego alergenu na spojówkę.

Dodatkowym wyzwaniem w diagnostyce jest nadwrażliwość spojówek na nieswoiste czynniki drażniące, takie jak dym z kominka, grilla, papierosów, świeżo malowane pomieszczenia, nowe wykładziny czy meble sklejkowe. Objawy mogą również pojawić się w reakcji na substancje lotne, np. perfumy, lakiery, dezodoranty, środki czystości czy chlor z basenów. W takich sytuacjach pacjenci skarżą się na swędzenie, pieczenie, intensywne przekrwienie spojówek, a czasami także łzawienie i obrzęk powiek.

Rozpoznanie różnicowe:

- 1) inne choroby powierzchni oka z nadwrażliwości alergicznej lub niealergicznej (wiosenne zapalenie spojówek i rogówki, atopowe zapalenie spojówek i rogówki, kontaktowe zapalenie spojówek i powiek, olbrzymio brodawkowe zapalenie spojówek, zapalenie spojówek z podrażnienia);
- 2) zapalenie spojówek wywołane zakażeniem wirusowym, bakteryjnym lub bakteriami Chlamydie;
- 3) niedrożność dróg łzowych;
- 4) zespół suchego oka;
- 5) zapalenie brzegów powiek;
- 6) pemfigoid oczny;
- 7) niewyrównana wada wzroku [1].

2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Ostre alergiczne zapalenie spojówek (AAC)

Ostra postać alergicznego zapalenia spojówek pojawia się, gdy do worka spojówkowego lub na skórę powiek dostanie się znaczna ilość alergenów. Może wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej obserwuje się ją u dzieci. Pacjenci odczuwają intensywny świąd, a szybko narastający obrzęk powiek może prowadzić do całkowitego zamknięcia szpary powiekowej.

Spojówka często nabiera mlecznego odcienia, co wynika z ucisku powierzchownych naczyń krwionośnych przez obrzęk znajdujący się w jej istocie właściwej. Przyczyną tego obrzęku jest wzrost przepuszczalności naczyń, spowodowany uwolnieniem histaminy z komórek tucznych spojówki.

Objawy pojawiają się nagle oraz szybko równie szybko ustępują. Ze względu na dynamiczny przebieg choroby, leczenie zazwyczaj ogranicza się do stosowania zimnych okładów oraz przepłukiwania worka spojówkowego preparatami sztucznymi też [11].

Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (SAC)

Ze względu na podobieństwo budowy spojówki do błony śluzowej nosa, te same alergeny, które wywołują alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, mogą również odgrywać kluczową rolę w patogenezie alergicznego zapalenia spojówek. Do najczęściej występujących alergenów powietrznych pochodnych odpowiedzialnych za sezonowe alergiczne zapalenie spojówek należą pyłki drzew, traw i chwastów.

SAC zazwyczaj pojawia się między 7. a 14. rokiem życia, może wystąpić już u niemowląt. Jest to najczęściej diagnozowana alergiczna choroba oczu. Może rozwijać się jako izolowane schorzenie lub współwystępować z alergicznym nieżytem nosa.

Do charakterystycznych objawów SAC należą świąd, zaczerwienienie oczu, pieczenie oraz łzawienie, a także wodnista lub śluzowa wydzielina. Po odwinięciu powieki można zauważyć drobne brodawki na spojówce tarczowej. Często pojawiają się tzw. cienie alergiczne – okresowe przebarwienia wokół oczu spowodowane zaburzeniami w odpływie krwi żyłnej z obszaru skóry i tkanki podskórnej. Dodatkowo może wystąpić obrzęk spojówki gałkowej i powiekowej. Najbardziej istotnym objawem jest świąd – bez niego nie można postawić diagnozy alergicznego zapalenia spojówek. Dolegliwości pojawiają się w określonych porach roku, przy czym zimą zazwyczaj ustępują.

Rozpoznanie SAC opiera się przede wszystkim na szczegółowym wywiadzie oraz badaniu klinicznym, ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu osobniczego i rodzinnego w kierunku chorób atopowych. Co istotne, objawy spojówkowe mogą wyprzedzać wystąpienie dolegliwości ze strony nosa i oskrzeli o 2–3 lata, dlatego wczesne wykrycie schorzenia jest kluczowe dla dalszej diagnostyki i leczenia [11].

Całoroczne alergiczne zapalenie spojówek (PAC)

W przypadku całorocznego alergicznego zapalenia spojówek główną rolę odgrywają alergeny obecne przez cały rok, takie jak roztocza kurzu domowego, sierść zwierząt czy pleśnie grzybów. Chociaż alergeny sezonowe mogą również mieć wpływ, zazwyczaj przyczyniają się do zaostrzenia objawów. PAC może także występować jako objaw alergii zawodowej, np. na lateks lub naskórek zwierząt laboratoryjnych. Kryteria diagnostyczne są podobne do tych stosowanych w przypadku SAC.

Aby potwierdzić PAC, należy stwierdzić co najmniej trzy z następujących cech:

- + objawy utrzymujące się przez cały rok;
- + występowanie dolegliwości przez minimum 12 miesięcy;
- + świąd;
- + obecność atopii w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym.

Ze względu na charakter wywołujących je alergenów, objawy PAC zazwyczaj utrzymują się przez cały rok, przypominając objawy SAC, jednak ich nasilenie jest zwykle łagodniejsze [11].

2.2.5 Epidemiologia

Alergiczne zapalenie spojówek dotyka od 15% do 45% populacji ogólnej. Występuje jako izolowane schorzenie u 25–28% dzieci i stanowi ok. 98% wszystkich przypadków chorób alergicznych oczu. Często współistnieje z innymi schorzeniami alergicznymi, zwłaszcza z alergicznym nieżytem nosa (ANN).

Polskie badanie ECAP wykazało, że objawy chorób alergicznych oczu występowały u około 44% dzieci z ANN w wieku 6–7 lat oraz u 52% w grupie 13–14-latków. W publikacji autorstwa Grandmana wskazano, że objawy ze strony oczu pojawiają się u 55% dzieci z ANN, u 56% chorych na astmę i u 33% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS). Pierwsze symptomy u dziewczynek zazwyczaj pojawiają się po okresie dojrzewania, natomiast u chłopców przed pokwitaniem. Wraz z wiekiem częstość zachorowań stopniowo maleje [1].

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet.

2.3 Astma

2.3.1 Etiologia i patogeneza

W zależności od przyczyny, astma dzieli się na alergiczną i niealergiczną.

Astma alergiczną najczęściej ujawnia się w dzieciństwie i często współistnieje z innymi chorobami atopowymi. Cechuje się dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku atopii, obecnością swoistych przeciwciał IgE oraz eozynofilią płwociny, a także dobrą odpowiedzią na wziewne glikokortykosteroidy (wGKS).

Z kolei astma niealergiczną zazwyczaj rozwija się u dorosłych, często ma charakter postępujący, a testy skórne oraz badania krwi nie wykazują obecności swoistych przeciwciał IgE. Ponadto, reakcja na wGKS bywa słabsza.

Na podstawie typu zapalenia w drogach oddechowych (analizowanego poprzez skład komórkowy płwociny indukowanej) wyróżnia się trzy postaci astmy: eozynofilową, neutrofilową i ubogokomórkową. W praktyce klinicznej kluczowe znaczenie ma jednak klasyfikacja według stopnia kontroli choroby.

Główną rolę w rozwoju astmy odgrywają limfocyty pomocnicze, które wydzielają cytokiny (IL-4, IL-5, IL-13), pobudzające produkcję IgE oraz aktywację eozynofilów i komórek tucznych. W astmie alergiczej mastocyty, reagując na alergeny za pośrednictwem IgE, uwalniają mediatory, takie jak histamina, leukotrieny cysteinylowe i prostaglandyna D2, co prowadzi do zwężenia oskrzeli.

Pod względem histopatologicznym obraz astmy alergiczej i niealergiczej jest zbliżony. Uszkodzenie nabłonka oskrzeli inicjuje procesy naprawcze, prowadzące do przebudowy ściany oskrzeli. W skrajnych przypadkach dochodzi do trwałych zmian strukturalnych, które powodują nieodwracalną obturację.

Czynniki prowokujące zaostrzenia astmy lub podtrzymujące jej objawy obejmują:

- + alergeny;
- + infekcje dróg oddechowych (głównie wirusowe);
- + dym tytoniowy;
- + substancje drażniące (np. aerozole, środki czystości, opary farb);
- + wysiłek fizyczny (szczególnie kilka–kilkanaście minut po zakończeniu aktywności lub w jej trakcie);
- + silne emocje;
- + zanieczyszczenie powietrza;
- + zmiany pogodowe;
- + pokarmy;
- + dodatki do żywności;
- + niektóre leki (np. beta-blokery, niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]).

Do czynników zwiększających ryzyko zaostrzeń należą:

- + niekontrolowana astma (w tym nadmierne stosowanie krótko działających β_2 -mimetyków, przekraczające 200 dawek miesięcznie, co wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu);
- + niestosowanie wGKS lub ich nieprawidłowe przyjmowanie;
- + niska wartość natężonej objętości wydechu pierwszosekundowej (zwłaszcza <60% normy; FEV1, ang. *Forced Expiratory Volume in 1 second*);
- + poważne problemy psychologiczne i społeczno-ekonomiczne;
- + ekspozycja na dym tytoniowy i alergeny (u osób uczulonych);
- + choroby współistniejące (otyłość, przewlekły nieżyt nosa i zatok, alergie pokarmowe);
- + eozynofilia płwociny lub krwi;
- + ciężka, ciężkie zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- + historia intubacji lub hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy;

- + podwyższone wartości FeNO (frakcja tlenu azotu w powietrzu wydychanym, ang. *Fractional exhaled Nitric Oxide*) u pacjentów leczonych wGKS.

Czynniki sprzyjające utrwaleniu obturacji oskrzeli to m.in. brak leczenia wGKS, ekspozycja na dym tytoniowy i szkodliwe substancje, niskie wartości FEV1 na początku choroby, nadmierne wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych, eozynofilia, przedwczesny poród, niska masa urodzeniowa oraz znaczny przyrost masy ciała w dzieciństwie [1].

2.3.2 Klasyfikacja

Astma to choroba o zróżnicowanym przebiegu, obejmująca różne fenotypy (określane na podstawie cech demograficznych, patofizjologicznych i klinicznych) oraz endotypy (związane z mechanizmami patogenetycznymi), które mogą się na siebie nakładać. Tradycyjnie klasyfikuje się ją według etiologii, wyróżniając następujące postacie:

- + Astma alergiczna;
- + Astma niealergiczna.

Ze względu na specyfikę przebiegu choroby u dzieci oraz różnice w jej diagnostyce i leczeniu, u pacjentów w wieku rozwojowym wyróżnia się:

- + Astmę wczesnodziecięcą (u dzieci do 5. roku życia);
- + Astmę u dzieci w wieku 6–11 lat;
- + Astmę u dzieci powyżej 12. roku życia.

Pod względem molekularnym astmę można podzielić na typ związany z odpowiedzią immunologiczną Th₂ (Th₂ high) oraz typ, w którym taka odpowiedź nie występuje (Th₂ low). W astmie typu Th₂ high dochodzi do zapalenia eozynofilowego, które najczęściej jest wywołane reakcją nadwrażliwości IgE-zależnej na powszechnie występujące alergeny, rzadziej zaś reakcją IgE-niezależną na inne czynniki. Natomiast w astmie typu Th₂ low dominującą rolę odgrywa zapalenie neutrofilowe.

Na podstawie przeważającego rodzaju komórek zapalnych obecnych w płwocinie indukowanej można wyróżnić następujące postacie astmy: eozynofilową, neutrofilową, mieszaną oraz ubogokomórkową. [1]

2.3.3 Rozpoznanie

1. Astma alergiczna – najczęściej rozwija się w dzieciństwie i często współistnieje z innymi chorobami atopowymi, takimi jak atopowe zapalenie skóry (AZS), alergiczne zapalenie spojówek oraz alergiczny nieżyt nosa. W wywiadzie rodzinnym często występują przypadki astmy lub innych chorób atopowych. W testach skórnych na alergeny wziewne zazwyczaj uzyskuje się wynik dodatni, a w badaniach krwi wykrywa się alergenowo swoiste przeciwciała IgE. W płwocinie indukowanej często obserwuje się eozynofilowe zapalenie, a chorzy zazwyczaj dobrze reagują na leczenie wGKS.
2. Astma niealergiczna – częściej diagnozowana u osób dorosłych, często ma charakter postępujący. Testy skórne na alergeny wziewne wypadają negatywnie, a w badaniach krwi nie stwierdza się obecności alergenowo swoistych przeciwciał IgE. W płwocinie indukowanej można wykryć zwiększoną liczbę eozynofilów lub neutrofilów, choć czasami obserwuje się niewielką ilość komórek zapalnych. Odpowiedź na terapię wGKS bywa słabsza niż w przypadku astmy alergicznej.

2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Astma to przewlekła choroba, której objawy mogą mieć różne nasilenie i mogą wystąpić w dowolnym wieku.

U niemowląt i małych dzieci świszczący oddech oraz kaszel często pojawiają się w następstwie wirusowego zakażenia układu oddechowego. Objawy te, choć nawracające, zwykle mają charakter przejściowy i z tendencją do ustępowania, jednak u około 30% dzieci utrzymują się również w wieku szkolnym.

Astma rozwijająca się w okresie dojrzewania lub w dorosłości zazwyczaj ma cięższy przebieg, częściej dotyczy dziewcząt i kobiet, a także gorzej odpowiada na leczenie wGKS.

Charakterystycznym elementem przebiegu choroby są zaostrzenia, które mogą rozwijać się stopniowo lub nagle. W pierwszym przypadku objawy nasilają się przez wiele godzin, dni, a nawet tygodni – ich główną przyczyną są infekcje wirusowe układu oddechowego lub niewłaściwie dobrane leczenie. W drugim przypadku zaostrzenie występuje gwałtownie, w ciągu kilku minut lub godzin, po kontakcie z czynnikiem wyzwalającym.

Zaostrzenia mogą mieć różne nasilenie – od łagodnego po umiarkowane i ciężkie. Nielezione ciężkie zaostrzenie stanowi zagrożenie życia i może prowadzić do zgonu. Wieloletnia astma, jeśli nie jest odpowiednio leczona, może skutkować postępującym, trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, prowadząc do nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym [1].

2.3.5 Epidemiologia

Astma jest jedną z najczęstszych chorób układu oddechowego, dotykającą znaczną liczbę dzieci w Polsce. Szacuje się, że cierpi na nią od 5 do 10% dzieci. Częstość występowania astmy zależy od miejsca zamieszkania – nieco częściej chorują dzieci mieszkające w miastach niż na wsi. Zgodnie z wynikami ogólnopolskiego badania ECAP, wśród dzieci w wieku 6–7 lat mieszkających w miastach astmę zdiagnozowano u 4,4%, natomiast na terenach wiejskich u 3,9%. W starszej grupie wiekowej (13–14 lat) różnice były jeszcze większe – chorobę stwierdzono u 6,5% dzieci w miastach i 3,7% na wsi. Badanie ECAP wykazało także istnienie różnic regionalnych. Najwyższy odsetek zachorowań odnotowano we Wrocławiu (7% w grupie młodszej i 10% w starszej), natomiast najniższą częstość występowania stwierdzono w Białymstoku (odpowiednio 2% i 4%).

Astma jest powszechna także w innych krajach. Badanie ISAAC, obejmujące ponad milion dzieci z różnych części świata, potwierdziło szerokie rozpowszechnienie objawów tej choroby. W Europie najwyższa częstość występowania odnotowywana jest w północno-zachodnich krajach, szczególnie w Wielkiej Brytanii, natomiast najniższa – w południowo-wschodniej części kontynentu, np. w Albanii.

Globalnie astma jest szczególnie rozpowszechniona w obu Amerykach (zwłaszcza w Ameryce Południowej i Łacińskiej), a także w Australii i Nowej Zelandii. Chorobie tej często towarzyszą inne schorzenia alergiczne, takie jak alergiczny nieżyt nosa (katar sienny), atopowe zapalenie spojówek czy atopowe zapalenie skóry.

Dane uzyskane na podstawie badań lekarskich wskazują na wyższą częstość występowania chorób alergicznych niż wynikałoby to z kwestionariuszy, co sugeruje, że wiele przypadków pozostaje nierozpoznanych [1].

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet.

3. Aktualne postępowanie medyczne

3.1 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania immunoterapii alergenowej w leczeniu nieżytu nosa i/lub astmy

Odnaleziono 13 dokumentów wytycznych/rekomendacji, dotyczących postępowania w alergicznym nieżycie i/lub astmie:

Tabela 2. Odnalezione wytyczne dotyczące stosowania SIT w alergicznym nieżycie nosa i/lub astmie

Akronim	Instytucja	Zakres	Rok
PTA 2019 [12]	Polskie Towarzystwo Alergologiczne	Standardy diagnostyki i leczenia w alergologii	2019
Standardy rozpoznawania i leczenia astmy 2023 [13]	Polskie Towarzystwo Alergologiczne, Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (STAN3T)	Standardy rozpoznawania i leczenia astmy	2023
ARIA 2019 [14]	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma	Zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa	2019
GINA 2024 [15]	Global Initiative for Asthma	Strategia leczenia i prewencji astmy	2024
EAACI ANN 2017 [16]	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	Immunoterapia alergenowa w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek	2017
EAACI Prewencja alergii 2017 [17]	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	Immunoterapia alergenowa w prewencji alergii	2017
EUFOREA ANN u dzieci 2021 [18]	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases	Alergiczny nieżyt nosa u dzieci	2021
EUFOREA ANN 2022 [19]	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases	Alergiczne zapalenie zatok	2022
EUFOREA Astma 2023 [20]	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases	Leczenie astmy	2023
AAO-HNSF 2024 [21]	American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation	Immunoterapia w leczeniu alergii na alergeny wziewne	2024
BASCI 2017 [22]	British Society for Allergy & Clinical Immunology	Diagnostyka i leczenie alergicznego oraz niealergicznego nieżytu nosa	2017
SIGN 2019 [23]	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Leczenie astmy	2019
Jahnz-Różyk 2024 [24]	Stanowisko polskich ekspertów klinicznych	Zastosowanie immunoterapii alergenowej	2024

STANDARDY W ALERGOLOGII (2019) STANOWISKA PANELÓW EKSPERCKICH POLSKIEGO TOWARZYSTWA ALERGOLOGICZNEGO [12]

1. **Swoista immunoterapia alergenowa (SIA) jest niezbędnym uzupełnieniem farmakoterapii chorób alergicznych a decyzję o jej przeprowadzeniu powinno się podjąć możliwie jak najwcześniej w przebiegu choroby,** zanim rozwinie się przewlekłe zapalenie alergiczne i przebudowa struktury tkanek (*remodeling*).

Swoista immunoterapia alergenowa jest zalecana u chorych: o potwierdzonym zależnym od IgE mechanizmie objawów wywoływanych przez alergen (alergeny), których wyciągi są dostępne w postaci szczepionek, o ograniczonej indywidualnej skuteczności unikania ekspozycji na uczulający alergen i leczenia farmakologicznego, wyrażających świadomą zgodę na ten rodzaj leczenia i współpracę po wyjaśnieniu przez lekarza korzyści, ryzyka, uciążliwości, czasu trwania i kosztów SIA (swoista immunoterapia alergenowa).

Przewlekłe zapalenie alergiczne oraz *remodeling* stanowią podstawę patofizjologii tzw. marszu alergicznego (marszu atopowego). Marsz alergiczny odnosi się do sekwencji występowania chorób o podłożu alergicznym, które zazwyczaj rozpoczynają się od AZS oraz alergii pokarmowej (AP) w okresie niemowlęcym, a następnie rozwoju alergii układu oddechowego, w tym astmy alergicznej (AA) i alergicznego nieżytu nosa (ANN) w dzieciństwie i dorosłości. Patofizjologia marszu alergicznego jest złożona, wpływają na nią przede wszystkim ekspozycja na alergeny i zanieczyszczenia środowiska oraz dysfunkcja bariery skórnej, oraz związany z nimi stan zapalny i stres oksydacyjny które prowadzą do *remodelingu* komórek układu odpornościowego.

2. **Swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej.**

Zastosowana u chorych na alergiczny nieżyt nosa zapobiega wystąpieniu astmy oskrzelowej oraz znacząco poprawia jakość życia chorych z alergią, pozwalając na zmniejszenie, a nawet odstawienie leków objawowych.

Leczenie odczulające powinno trwać co najmniej 3 lata, nie gwarantuje całkowitego wyleczenia, stanowi ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.

3. **Wczesne rozpoczęcie SIA u dzieci może skutecznie łagodzić objawy choroby alergicznej oraz korzystnie wpływać na jej naturalny przebieg, zapobiegając wystąpieniu astmy oraz uczuleniu na inne alergeny.**

Obecnie przyjmuje się, że SIA nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 5. roku życia.

4. **Skuteczność podjęzykowej formy swoistej immunoterapii alergenowej (SLIT), w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u pacjentów uczulonych na pyłki traw, wykazano w wielu dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych.**

Materiał dowodowy dotyczący skuteczności podjęzykowej SIA w odniesieniu do pacjentów uczulonych na inne alergeny oraz w leczeniu astmy oskrzelowej jest ograniczony.

5. **Swoista immunoterapia alergenowa jest wskazana⁵ w takich schorzeniach, jak:**

- + alergiczny nieżyt nosa – umiarkowany lub ciężki, okresowy lub przewlekły, również miejscowy, zwłaszcza jeśli farmakoterapia jest niedostatecznie skuteczna;
- + alergiczna astma oskrzelowa – swoistą immunoterapię alergenową zaleca się młodym chorym z lekką lub umiarkowaną, dobrze kontrolowaną (wartości FEV1 > 80% wartości należnej) alergiczną astmą oskrzelową, uczulonym na pojedyncze alergeny.

Ze względu na rodzaj alergenu, wskazania w praktyce obejmują: pyłki traw, drzew i chwastów oraz roztocze kurzu domowego.

5 W zakresie wskazań do stosowania produktu leczniczego Staloral 300.

6. Zestawienie profilu bezpieczeństwa SCIT i SLIT.

Stosowanie immunoterapii alergenowej (SIT) wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W przypadku SCIT główne ryzyko stanowią uogólnione reakcje anafilaktyczne. Natomiast przy stosowaniu SLIT opisano przypadki występowania reakcji uogólnionych.

7. Organizacja procesu leczenia.

Stosowanie SIT wymaga monitorowania przebiegu leczenia, objawów niepożądanych, stosowania leków objawowych i klinicznej oceny skuteczności.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji uogólnionych SCIT powinno być zawsze wykonywane pod nadzorem odpowiednio wyszkolonych lekarzy w warunkach zapewniających możliwość leczenia reakcji uogólnionych. W przypadku SLIT, jedynie pierwszą dawkę należy zastosować w obecności lekarza w takich samych warunkach jak w przypadku iniekcji swoistej immunoterapii alergenowej.

Tabela 3. Wytyczne na podstawie Standardy w Alergologii 2019 [12]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci (>5 lat)	Dorośli	Wskazanie/ Stan kliniczny
Wskazania do swoistej immunoterapii alergenowej (SIT)			
SIT⁶ jest wskazana w takich schorzeniach, jak: + alergiczny nieżyt nosa – umiarkowany lub ciężki, okresowy lub przewlekły, również miejscowy, zwłaszcza jeśli farmakoterapia jest niedostatecznie skuteczna, + alergiczna astma oskrzelowa – SIT zaleca się młodym chorym z lekką lub umiarkowaną, dobrze kontrolowaną (wartości FEV1 > 80% wartości należnej) alergiczną astmą oskrzelową, uczulonym na pojedyncze alergeny, + atopowe zapalenie skóry – w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach z udokumentowanym uczuleniem zależnym od IgE, + zależna od IgE alergja na jady owadów żądliących (dodatkowo testy skórne i/lub obecność swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy) manifestująca się ciężkimi reakcjami uogólnionymi. Ze względu na rodzaj alergenu, wskazania w praktyce obejmują: + pyłki traw, drzew i chwastów, + roztocze kurzu domowego, + jady owadów błonkoskrzydłych, + alergeny kota.	+	+	ANN Astma AZS Alergia na jad owadów
Bezwzględne przeciwwskazania do SIT obejmują: + brak współpracy i świadomej zgody ze strony pacjenta, + współistnienie aktywnych klinicznie chorób autoimmunologicznych, nowotworowych oraz ciężkich, zwłaszcza niestabilnych postaci chorób układu krążenia, np. choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze – w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych przeciwwskazania te są względne.	-	-	
Względne przeciwwskazania do SIT obejmują: + ciążę, podczas której nie należy rozpoczynać SIT, jednak możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego, o ile podczas poprzednich iniekcji szczepionki nie obserwowano reakcji uogólnionych, + wiek < 5 lat, astma częściowo kontrolowana (FEV1 < 80% wartości należnej), + niedobory immunologiczne, + ciężkie atopowe zapalenie skóry.	-	-	
Wczesne rozpoczęcie SIT u dzieci może skutecznie łagodzić objawy choroby alergicznej oraz korzystnie wpływać na jej naturalny przebieg, zapobiegając wystąpieniu astmy oraz uczuleniu na inne alergeny.	+	nd	Choroba alergiczna
Obecnie przyjmuje się, że SIT nie powinna być stosowana u dzieci < 5. roku życia.	+	nd	

6 W oryginalnym SIA – swoista immunoterapia alergenowa, skrót SIT przyjęty za dokumentem „Wytyczne diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej” (2024) Konsultant krajowy alergologii, Konsultant krajowy medycyny rodzinnej, Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Chory powinien być poinformowany, że SIT jest jedynym leczeniem przyczynowym jego choroby alergicznej, trwa co najmniej 3 lata i nie gwarantuje całkowitego wyleczenia. Stosowanie SIT nie wyklucza farmakoterapii. Ponadto chory powinien być poinformowany, że SIT stanowi ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zagrażającej życiu anafilaksji.	+	+	Kandydaci do SIT
Główne ryzyko związane z SIT stanowią uogólnione reakcje anafilaktyczne. Z tego względu szczepionki iniekcyjne zawsze powinny się podawać pod nadzorem odpowiednio wyszkolonych lekarzy w warunkach zapewniających możliwość leczenia reakcji uogólnionych (zestaw przeciwwstrząsowy i możliwość szybkiego przekazania chorego do leczenia w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej).	+	+	Pacjenci w trakcie SCIT
Ponieważ opisano występowanie reakcji uogólnionych także podczas stosowania szczepionek podjęzykowych, pierwszą dawkę takiej szczepionki należy zastosować w obecności lekarza w takich samych warunkach jak w przypadku iniekcji swoistej immunoterapii alergenowej.	+	+	Pacjenci w trakcie SLIT
Swoista immunoterapia alergenowa jest niezbędnym uzupełnieniem farmakoterapii. Decyzję o jej przeprowadzeniu powinno się podjąć możliwie jak najwcześniej, nawet u pacjentów dobrze kontrolowanych farmakologicznie, zanim rozwinie się przewlekłe zapalenie alergiczne i przebudowa struktury tkanek – „remodeling”.			
Szczepionki alergenowe mogą być podawane w formie wstrzyknięć podskórnych lub doustnie (podjęzykowo).	+	+	Pacjenci zakwalifikowani do SIT
SIT metodą przedsezonową stosuje się u chorych uczulonych na alergeny sezonowe, a całoroczną u chorych uczulonych na alergeny całoroczne i sezonowe. W tej ostatniej sytuacji zmniejsza się dawkę podtrzymującą szczepionki w okresie sezonu pylenia do 25–50% dawki stosowanej w okresie poza sezonem i zaleca się rozpoczynanie SIT całorocznej w takim czasie, aby osiągnąć dawkę podtrzymującą przed sezonem pylenia.	+	+	Chorzy uczuleni na alergeny sezonowe Chorzy uczuleni na alergeny całoroczne
Szczepionki iniekcyjne podaje się początkowo we wzrastających dawkach w odstępach tygodniowych, a potem w odstępach 4–6 tygodni po osiągnięciu dawki podtrzymującej.	+	+	Pacjenci zakwalifikowani do SCIT
Szczepionki doustne/podjęzykowe stosowane są codziennie.	+	+	Pacjenci zakwalifikowani do SLIT
Stosowanie SIT wymaga monitorowania przebiegu leczenia, objawów niepożądanych, stosowania leków objawowych i klinicznej oceny skuteczności.	+	+	Pacjenci w trakcie AIT
Liczne kontrolowane badania kliniczne wykazały, że iniekcyjna SIT jest skuteczna w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u pacjentów uczulonych na pyłki roślin oraz alergeny roztoczy kurzu domowego. W mniejszej liczbie badań klinicznych potwierdzono także skuteczność u pacjentów uczulonych na sierść i naskórek kota oraz alergeny pleśni (<i>Alternaria</i> i <i>Cladosporium</i>). Iniekcyjna SIT jest skuteczna także u chorych na astmę uczulonych na wspomniane wyżej alergeny.	+	+	ANN
Podjęzykowa SIT, jak wykazano w wielu dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, jest skuteczna w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u pacjentów uczulonych na pyłki traw. Kliniczne dowody skuteczności w odniesieniu do pacjentów uczulonych na inne alergeny są niewystarczające.	+	+	ANN

STANDARDY ROZPOZNAWANIA I LECZENIA ASTMY (2023) POLSKIE TOWARZYSTWO ALERGOLOGICZNE, POLSKIE TOWARZYSTWO CHOROBY PŁUC, POLSKIE TOWARZYSTWO MEDYCYNY RODZINNEJ (STAN3T) [13]

- + Immunoterapia swoista stanowi kluczowy element uzupełniający farmakoterapię astmy u dzieci - wskazana obok edukacji dziecka i jego opiekunów oraz eliminacji czynników zaostrzających przebieg.
- + Immunoterapię swoista stanowi opcję leczenia uzupełniającego u pacjentów dorosłych.
- + Immunoterapia swoista zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki stosowane doraźnie. Pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę.
- + Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę.
- + Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową.
- + Może być stosowana u pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną.
- + Zgodnie z dokumentem wytycznych wydaje się, że największą skuteczność [w leczeniu astmy] ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej [w leczeniu astmy] wskazane są jako mniej pewne.

WYTYCZNE ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPACT ON ASTHMA (ARIA) 2019 [14]

Cel kliniczny zastosowania i oczekiwane efekty kliniczne

- + Immunoterapia alergenowa (SIT) jest skuteczną metodą leczenia alergicznego nieżytu nosa i astmy, zwłaszcza w przypadkach, gdy standardowa farmakoterapia nie przynosi pełnej kontroli objawów.
- + Stosowanie SIT może przyczyniać się do zapobiegania rozwojowi astmy u dzieci z umiarkowanym lub ciężkim ANN bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu.

Wytyczne podkreślają skuteczność oraz długoterminowe efekty stosowania immunoterapii alergenowej u dzieci. Immunoterapia alergenowa jest szczególnie zalecana w alergiach wywołanych alergenami wziewnymi.

Należy rozważyć zastosowanie swoistej immunoterapii alergenowej w umiarkowanej postaci ANN, zwłaszcza (ale nie jedynie) u pacjentów z zaostrzeniami astmy w sezonie pyłkowym i mieszkających w regionach o wysokim zagrożeniu kontaktem z uczulającym pyłkiem roślin.

Immunoterapię alergenową można zastosować u dzieci (> 5 lat) z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest wystarczająco kontrolowana za pomocą farmakoterapii.

Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów.

Tabela 4. Wytyczne ARIA 2019 [14]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci (>5 lat)	Dorośli	Wskazanie / Stan kliniczny	Alergeny
Wskazania do swoistej immunoterapii alergenowej				
Immunoterapia alergenowa (SIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT).	+	+	ANN Astma	
Immunoterapia alergenowa jest skutecznym sposobem leczenia chorób alergicznych wywoływanych przez alergeny wziewne. Stosowanie tej terapii powinno być jednak zazwyczaj ograniczone do starannie wybranych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z zastosowania SIT.	+	+	Choroby alergiczne	Alergeny wziewne
W niektórych przypadkach SIT może być zalecana pacjentom, u których ANN jest kontrolowany za pomocą farmakoterapii, np. tym, u których może wystąpić astma indukowana przez czynniki środowiskowe, np. warunki powstające po burzy.	+	+	kontrolowany ANN astma indukowana	
Immunoterapię alergenową należy rozważyć nawet przy umiarkowanej postaci ANN, zwłaszcza (ale nie jedynie) u pacjentów z zaostrzeniami astmy w sezonie pyłkowym i mieszkających w regionach o wysokim zagrożeniu kontaktem z uczulającym pyłkiem roślin.	+	+	Umiarkowana lub ciężka postać ANN Astma	Pyłki roślin
Immunoterapia alergenowa nie powinna być brana pod uwagę u pacjentów z ciężką i/lub niekontrolowaną astmą.	-	-	Ciężka/niekontrolowana astma	
Zasady stosowania swoistej immunoterapii alergenowej				
Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii	+			
Immunoterapię alergenową można zastosować u dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U takich dzieci bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie.	+		Umiarkowana lub ciężka postać ANN	
Medycyna precyzyjna (spersonalizowana) w kwalifikacji do immunoterapii alergenowej (SIT) + Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, punktowych testach skórnych lub obecności swoistych przeciwciał w klasie IgE w surowicy oraz w razie potrzeby na komponentach diagnozie in vitro. W rzadkich przypadkach mogą być potrzebne próby prowokacyjne + Potwierdzone wskazania – alergiczny nieżyt nosa i spojówek i/lub astma + Objawy alergiczne wywołane przede wszystkim kontaktem z alergenem + Stratyfikacja pacjentów – słaba kontrola objawów pomimo odpowiedniej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi, przy przestrzeganiu planu leczenia w sezonie alergicznym i/lub zmiana naturalnej historii choroby alergicznej. + Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu SIT za pomocą odpowiednich badań + Wspólne podejmowanie decyzji – punkt widzenia pacjenta (i opiekuna) stanowi istotny element.	+	+	ANN z lub bez współwystąpieniem alergicznego zapalenia spojówek Astma	

WYTYCZNE GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA), 2024 [15]

Wytyczne GINA wskazują na niewystarczające dowody dla jednoznacznego sformułowania zalecenia dotyczącego stosowania SLIT u dzieci z astmą alergiczną związaną z uczuleniem na alergeny roztoczy kurzu domowego (HDM, ang. *House Dust Mite*). SLIT w populacji dzieci wskazywana jest równocześnie jako warta rozważenia opcje terapeutyczną u dzieci z astmą uczulonych na ambrozję. Przywoływane są również wyniki badań, wskazujących na redukcję objawów i zapotrzebowania na farmakoterapię w populacji dzieci z astmą związaną z uczuleniem na pyłki traw.

ZESTAWIENIE PROFILU BEZPIECZEŃSTWA SCIT I SLIT

Reakcje niepożądane związane ze stosowaniem SLIT na alergeny wziewne były ograniczone do objawów żółdkowo-jelitowych i zazwyczaj miały charakter przejściowy i łagodny.

Wykazana w dowodach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. *Real-World Evidence*) częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych przy zastosowaniu SLIT była niższa niż w przypadku SCIT. Dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że ciężkie reakcje alergiczne występują u mniej niż 0,5–0,7% pacjentów leczonych SCIT. Poważne działania niepożądane SCIT są rzadkie, ale mogą obejmować zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. Astma, zwłaszcza ciężka lub niekontrolowana, została zidentyfikowana jako główny czynnik ryzyka ciężkich i śmiertelnych działań niepożądanych związanych z SCIT. Alergia pokarmowa jest również czynnikiem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji na SCIT. Częstość występowania ciężkich reakcji niepożądanych w przypadku SLIT szacuje się na poziomie $\leq 1\%$ (umiarkowana pewność dowodów) z rzadkimi przypadkami reakcji anafilaktycznych wymagających zastosowania epinefryny.

ORGANIZACJA PROCESU LECZENIA

Ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych, przepisywanie i podawanie SCIT powinno być ograniczone do praktyków, którzy są specjalnie przeszkoleni i mają doświadczenie w testowaniu alergii oraz w podawaniu immunoterapii. Zastrzyki powinny być podawane wyłącznie w placówkach opieki zdrowotnej, które dysponują odpowiednim wyposażeniem oraz personelem przeszkolonym w zarządzaniu ciężkimi reakcjami alergicznymi/anafilaksją oraz mają wdrożone odpowiednie procedury bezpieczeństwa. W przypadku SLIT GINA nie wskazuje obostrzeń organizacyjnych leczenia.

Zarówno w przypadku SCIT jak i SLIT u dorosłych lub dzieci z astmą należy rozważyć po uwzględnieniu korzyści i ryzyka. Przy rozważaniu SCIT u pacjentów z astmą, należy dokładnie ocenić korzyści w porównaniu z ryzykiem działań niepożądanych oraz niedogodnościami terapii (trwającej 3-5 lat) i koniecznością monitorowania po każdej iniekcji (poziom dowodów D).

Tabela 5. Wytyczne GINA 2024 [15]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Sila rekomendacji (Poziom dowodów)
Immunoterapia podskórna (SCIT)					
Przy rozważaniu SCIT u dorosłych lub dzieci z astmą, potencjalne korzyści, w porównaniu z leczeniem farmakologicznym i unikaniem alergenów, muszą być zestawiane z ryzykiem działań niepożądanych oraz niedogodnościami i kosztami długotrwałej terapii (zazwyczaj 3–5 lat), w tym wymogiem co najmniej 30 minut monitorowania po każdej iniekcji.	+	+	astma		(D)
Jeśli rozważa się immunoterapię alergenową u pacjentów z ciężką astmą, potencjalne korzyści i ryzyko powinny być starannie zidentyfikowane i omówione w ramach wspólnego podejmowania decyzji. Aby zminimalizować ryzyko ciężkich reakcji, SCIT nie powinno być rozpoczynane, dopóki nie zostanie osiągnięta dobra kontrola astmy (kontrola objawów i czynników ryzyka zaostrzeń).	nd	+	ciężka astma		
U każdego pacjenta SCIT powinno być dostosowane do specyficznego wzorca uczulenia alergicznego. Ze względu na złożoność przygotowywania wyciągów SCIT oraz ryzyko poważnych działań niepożądanych, przepisywanie i podawanie SCIT powinno być ograniczone do praktyków, którzy są specjalnie przeszkoleni i mają doświadczenie w testowaniu alergii oraz w podawaniu immunoterapii.					
Iniekcje należy wykonywać wyłącznie w placówkach służby zdrowia dysponujących odpowiednimi możliwościami leczenia ciężkich reakcji alergicznych (w tym anafilaksji) oraz personelem przeszkolonym w zakresie leczenia takich reakcji.					
Pracownicy służby zdrowia oferujący SCIT muszą ustanowić protokoły bezpieczeństwa. Ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych jest znacznie zmniejszone dzięki systemom zapewniającym odpowiedni nadzór po iniekcjach, w tym szkoleniu personelu biurowego w zakresie śledzenia czasu po zastrzykach i monitorowania opuszczenia placówek przez pacjentów.					
Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)					
U dorosłych lub młodzieży z astmą, którzy są uczuleni na HDM, z utrzymującymi się objawami astmy pomimo stosowania wziewnych kortykosteroidów w niskiej lub średniej dawce, rozważ immunoterapię podjęzykową z roztocznymi kurzu domowego, ale tylko wtedy, gdy FEV1 przekracza 70% wartości przewidywanej.	–	+	Astma	HDM	(B)
U dzieci z astmą uczulonych na ambrozję, warto rozważyć zastosowanie SLIT przed i w trakcie sezonu pylenia ambrozji, pod warunkiem, że FEV1 wynosi $\geq 80\%$ wartości przewidywanej.	+	nd	Astma	ambrozja	
Brak wystarczających dowodów pozwalających na sformułowanie zaleceń dotyczących stosowania HDM SLIT u dzieci chorych na astmę.	bd	nd	Astma	HDM	
Tak w przypadku każdego leczenia, potencjalne korzyści z SLIT dla poszczególnych pacjentów powinny być omawiane w ramach wspólnego podejmowania decyzji i zestawiane z ryzykiem działań niepożądanych oraz kosztami dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej.	+	+	kwalifikacja do SLIT		

WYTYCZNE ALERGICZNY NIEŻYT NOSA I SPOJÓWEK, 2017 [16]

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) jest zalecana w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Wykazano, że SLIT przynosi krótkoterminowe korzyści w trakcie terapii u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, która nie jest wystarczająco kontrolowana pomimo stosowania farmakoterapii.

Zaleca się przyjmowanie SLIT w sposób ciągły lub przed-/około sezonowo, rozpoczynając co najmniej 2 miesiące, a najlepiej 4 miesiące przed rozpoczęciem sezonu pylenia (stopień rekomendacji A dla dorosłych).

Immunoterapia podjęzykowa może być stosowana codziennie w postaci tabletek lub kropli, które należy utrzymać pod językiem przez co najmniej 1 minutę, a następnie połknąć (należy również zapoznać się z ChPL w celu uwzględnienia zaleceń specyficznych dla danego preparatu). Obie formy są zalecane (odpowiednio stopień rekomendacji A i B dla dorosłych) na podstawie wykazanej skuteczności w krótkoterminowym zmniejszeniu objawów oraz zapotrzebowania na leki wprowadzane doraźnie w przypadku stosowania tabletek podjęzykowych w leczeniu sezonowego ANN. Silne dowody dotyczące skuteczności dostępne są jedynie dla tabletek SLIT w leczeniu całorocznego ANN (stopień rekomendacji A).

Immunoterapia podjęzykowa z wykorzystaniem tabletek zawierających alergeny traw przez co najmniej 3 lata jest zalecana (stopień rekomendacji A) jako krótkoterminowe leczenie ANN wywołanego pyłkami traw u dorosłych.

Chociaż wyższe dawki i/lub większe dawki skumulowane mogą być skuteczniejsze, mogą również wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych; decyzje dotyczące dawkowania w immunoterapii alergenowej (AIT) powinny być podejmowane z uwzględnieniem równowagi między skutecznością a bezpieczeństwem terapii.

Tabela 6. EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek [16]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Sila rekomendacji (Poziom dowodów)
Wskazania do immunoterapii podskórnej (SCIT)					
W sezonowym ANN ze współistnieniem alergicznego zapalenia spojówek u osób z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się całoroczną SCIT w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC ²		dorośli: Silna (I, A) dzieci i młodzież: Umiarkowana (I, B)
W sezonowym ANN ze współistnieniem alergicznego zapalenia spojówek zaleca się stosowanie przedsezonowej SCIT oraz przedsezonowej SCIT w połączeniu z SCIT stosowanego w sezonie, w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC		dorośli: Silna (I, A) dzieci i młodzież: Umiarkowana (I, B)
W sezonowym ANN ze współistnieniem alergicznego zapalenia spojówek zaleca się całoroczną terapię SCIT z alergenami pyłków traw w celu uzyskania krótkoterminowych i długoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw	dorośli: Silna (I, A) dzieci i młodzież: Umiarkowana (I, B)
W całorocznym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek spowodowanym HDM zaleca się całoroczną terapię SCIT w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	HDM	Dorośli: Silna (I, B) Dzieci i młodzież: Umiarkowana (I, C)
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek zalecane jest stosowanie modyfikowanych (alergoidów) i niemodyfikowanych ekstraktów alergenów dla pyłków i HDM SCIT w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	HDM	dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: Słaba (I, B)
Wskazania do immunoterapii podjęzykowej (SLIT)					
W sezonowym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek zaleca się stosowanie SLIT przed/ podczas sezonu w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: Silna (I, A)
W sezonowym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek całoroczną terapię SLIT może być zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC		dorośli: Umiarkowana do silnej (I, A) Dzieci i młodzież: Umiarkowana do silnej (I, A)
W sezonowym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT w postaci kropli może być zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: Umiarkowana (I, B) Dzieci i młodzież: Silna (I, A)
W sezonowym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT w postaci tabletek z alergenami pyłków traw jest zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw	Dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: Silna (I, A)

² alergiczne zapalenie spojówek (AC, ang. Allergic Conjunctivitis)

W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT w postaci tabletek lub kropli z alergenami pyłków traw w postaci tabletek lub kropli jest zalecana w celu uzyskania długoterminowych korzyści.	+	+	Sezonowy ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw	Dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: Silna (I, A)
W całorocznym ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT w postaci kropli nie może być zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	-	-	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: I, C, Słaba Dzieci i młodzież: I, A Nie można zalecić u dzieci
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek SLIT HDM w postaci tabletek jest zalecana w celu uzyskania krótkoterminowych korzyści.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	HDM	Dorośli: Silna I, A Dzieci i młodzież: Silna I, A,
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek można zalecić całoroczną terapię HDM SLIT w postaci tabletek w celu uzyskania długoterminowych korzyści.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	HDM	Dorośli: I, B, umiarkowana Dzieci i młodzież: I, C, umiarkowana
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek zaleca się połączenie agonisty TLR-4, monofosforu lipidu A ₂ z alergenem pyłku.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	pyłek	Dorośli: Silna (I, A) Dzieci i młodzież: słaba (III, B)
W ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek łączenie zastrzyków anti-IgE z SIT jest zalecane w celu zmniejszenia skutków ubocznych.	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: I, A, silna Dzieci i młodzież: I, A, silna
W przypadku alergii na pyłki brzozy i traw można zalecić rekombinowaną SIT	+	+	Całoroczny ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw	Dorośli: I, A, Umiarkowana Dzieci i młodzież: B, Umiarkowana
Kwestie wpływające na skuteczność swnistej immunoterapii alergicznej:					
U pacjentów z ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek uczulonym na pyłki traw, drzew lub HDM zaleca się stosowanie pojedynczego alergenu lub mieszanki dobrze udokumentowanych homologicznych alergenów z tej samej rodziny biologicznej	+	+	ANN ze współistnieniem AC	Pyłki traw Pyłki drzew	dorośli: I, A, silna dzieci i młodzież: I, A, silna
Nie zaleca się stosowania w SIT mieszanin alergenów pochodzących z niespokrewnionych rodzin biologicznych.	-	-	ANN ze współistnieniem AC		Dorośli: Silna I, B. Dzieci i młodzież: Silna I, C.
U pacjentów z polisensibilizacją i monoalergią zaleca się otrzymywanie SIT na konkretny alergen wywołujący objawy ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek	+	+	ANN ze współistnieniem AC; polisensibilizacja ; monoalergia		Silna (I, A)
U pacjentów z polisensibilizacją, u których występuje polialergia na taksonomicznie spokrewnione homologiczne alergeny, można zalecić przyjmowanie pojedynczego alergenu lub mieszanki homologicznych alergenów z tej rodziny biologicznej, która obejmuje wszystkie główne alergeny.	+	+	ANN ze współistnieniem AC; polisensibilizacja ; monoalergia		Bd (II, B)
U pacjentów z polialergią na alergeny niehomologiczne, może zostać zalecone rozpoczęcie SIT od alergenu odpowiedzialnego za większość objawów ANN z współistnieniem zapalenia spojówek lub oddzielne leczenie dwoma klinicznie najważniejszymi alergenami.	+	+	ANN ze współistnieniem AC; polisensibilizacja		Bd (II, C)

Kontrolowana astma nie jest przeciwwskazaniem do stosowania SIT.	+	+	Kontrolowana astma		Silna (I, A)
U pacjentów pediatrycznych z ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek z wykazaniem uczuleniem IgE na alergeny istotne klinicznie zaleca się rozważenie SIT.	+	nd	ANN ze współistnieniem AC		Silna (I, A)
U dzieci w wieku 2-5 lat z ANN ze współistnieniem zapalenia spojówek zaleca się rozważenie prawdopodobnych korzyści i ryzyka związanego z SIT.	+/-	nd	ANN ze współistnieniem AC		Słaba (IV, D)
Zaleca się, aby pacjenci zostali poinformowani o sposobie działania immunoterapii i konieczności regularnego przyjmowania dawek oraz ukończenia cyklu leczenia.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Bd (IV, C)
Zaleca się, aby pacjenci stosujący immunoterapię wykorzystywali przypomnienia w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Bd (III, C)
Pacjentom stosującym SLIT można zalecić wizyty kontrolne co 3 miesiące w celu poprawy przestrzegania leczenia.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Umiarkowana (II, B)
Zasady stosowania swoistej immunoterapii alergenowej					
Zaleca się stosowanie SIT, ponieważ korzyści widoczne są już od pierwszego roku terapii.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Silna (I, A)
Zaleca się, aby w celu osiągnięcia długoterminowych korzyści immunoterapię kontynuować przez co najmniej 3 lata.	+	+	ANN ze współistnieniem AC		Silna (I, A)
Bezpieczeństwo swoistej immunoterapii alergenowej					
Dla odpowiednio zakwalifikowanych pacjentów zaleca się SCIT lub SLIT, ponieważ prawidłowo podawane są bezpiecznie i dobrze tolerowane.	+	+	ANN ze współistnieniem AC Pacjenci zakwalifikowani do SIT		Silna (I, A)
Zaleca się, aby astma była kontrolowana przed rozpoczęciem SIT, ponieważ niewystarczająco kontrolowana astma jest czynnikiem ryzyka zarówno dla SCIT, jak i SLIT.	+	+	ANN ze współistnieniem AC Pacjenci zakwalifikowani do SIT		Bd (III, C)
Zaleca się premedykację lekami przeciwhistaminowymi, ponieważ zmniejsza ona częstotliwość i nasilenie miejscowych oraz ogólnoustrojowych skórnych reakcji niepożądanych, jednak nie eliminuje ryzyka innych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym anafilaksji.	+	+	ANN ze współistnieniem AC Pacjenci w trakcie SIT		Silna (I, A)
W przypadku wystąpienia jednej lub więcej ciężkich reakcji niepożądanych, może być zalecane, aby alergolog (specjalista lub subspecjalista) ponownie omówił z pacjentem korzyści i ryzyko związane z terapią SIT oraz podjął decyzję czy leczenie powinno być kontynuowane. Decyzja ta oraz dalsze leczenie powinny być zgodne z Charakterystyką Produktu Lekczniczego (CHPL).	+	+	Pacjenci w trakcie SIT z silną reakcją alergiczną		Bd (V, D)
Zaleca się, aby po iniekcji SCIT pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 30 minut.	+	+	Pacjenci w trakcie SCIT		Bd (III, C)
W przypadku wystąpienia ziarninoków podskórnych w wyniku stosowania produktów SCIT zawierających wodorotlenek glinu, może być zalecane zastosowanie zamiennika ekstraktu alergenowego, który nie zawiera wodorotlenku glinu.	+	+	Pacjenci w trakcie SCIT		Bd (V, D)

Zaleca się, aby SCIT był podawany przez wykwalifikowany personel z bezpośrednim dostępem do sprzętu reanimacyjnego oraz lekarza przeszkolonego w zakresie leczenia anafilaksji.	+	+	Pacjenci w trakcie SCIT		Bd (III, C)
Zaleca się, aby pacjenci pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 30 minut po podaniu pierwszej dawki SLIT.	+	+	Pacjenci w trakcie SLIT		Bd (III, C)
Zaleca się, aby pierwsza dawka SLIT była podawana przez wykwalifikowany personel z bezpośrednim dostępem do sprzętu reanimacyjnego oraz lekarza przeszkolonego w leczeniu anafilaksji.	+	+	Pacjenci w trakcie SLIT		Bd (IV, C)
Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący SLIT zostali poinformowani o tym, jak rozpoznawać i radzić sobie z reakcjami anafilaktycznymi na leczenie, w szczególności z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi. Pacjenci muszą również wiedzieć, co zrobić, w przypadku pominięcia dawki SLIT oraz kiedy SLIT należy tymczasowo przerwać (np. podczas wystąpienia zmian w obrębie gardła i jamy ustnej).	+	+	Pacjenci w trakcie SLIT		Bd (V, D)

WYTYCZNE PREWENCJA ALERGII, 2017 [17] WYTYCZNE PREWENCJA ALERGII, 2017 [17]

Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania SIT u pacjentów z uczuleniem na roztocza kurzu domowego. Zalecają natomiast 3-letni cykl SIT (SLIT lub SCIT) u dzieci i młodzieży z ANN i alergią na pyłki traw/ brzozy u których objawy nie są w pełni kontrolowane pomimo stosowania leków przeciwhistaminowych/ donosowych kortykosteroidów, w celu krótkoterminowej prewencji rozwoju astmy (<2 lata po SIT) jako uzupełnienie korzyści w zakresie łagodzenia objawów ANN i zmniejszenia zapotrzebowania na leki.

Wytyczne wskazują na brak wystarczających dowodów naukowych by móc sformułować zalecenia odnośnie do stosowania SIT u dzieci i dorosłych z ANN i/ lub astmą w celu zapobiegania nowym uczuleniom na inne alergeny oraz odnośnie stosowania SIT u dzieci i młodzieży z ANN i alergią na HDM w celu krótkoterminowej lub długoterminowej prewencji rozwoju astmy. Brakuje również dowodów by wydać zalecenia odnośnie do stosowania SIT u zdrowych dzieci w celu zapobiegania nowym uczuleniom.

Tabela 7. EAACI, 2017 Prewencja alergii [17]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Swoista immunoterapia alergenowa (SIT)					
U dzieci i młodzieży z ANN i alergią na pyłki traw lub brzozy, u których objawy nie są w pełni kontrolowane pomimo odpowiedniego leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi kortykosteroidami, można	+	rid	ANN	Pyłki traw Pyłki brzozy	Umiarkowana (I, A ₁).

zalecić 3-letni cykl SIT (SCIT lub SLIT) w celu krótkoterminowej prewencji rozwoju astmy (mniej niż 2 lata po SIT), jako uzupełnienie trwałych korzyści w zakresie łagodzenia objawów ANN oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leki.					
Nie można wydać zaleceń odnośnie stosowania SIT (SCIT lub SLIT) u dzieci i młodzieży z ANN i alergią na pyłki traw/brzozy w celu długotrwałego (2 lata po SIT) zapobiegania wystąpieniu astmy zdiagnozowanej na podstawie objawów w połączeniu z istotną poprawą stwierdzoną w próbie rozkurczowej.	+/-	nd	ANN	Pyłki traw Pyłki brzozy	Słaba (I, B)
U dzieci i młodzieży z ANN i alergią na pyłki traw/brzozy zaleca się stosowanie SIT (SCIT lub SLIT) w celu długotrwałego (≥ 2 lata po SIT) zapobiegania wystąpieniu objawów astmy i zmniejszenia zapotrzebowania na leki.	+	nd	ANN	Pyłki traw Pyłki brzozy	Słaba do umiarkowanej (I, B.)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT (SCIT lub SLIT) u dzieci i młodzieży z ANN i alergią na HDM lub inne alergeny, z wyjątkiem pyłków brzozy/traw, w celu krótkoterminowej (tj. < 2 lata po SIT) lub długoterminowej (tj. ≥ 2 lata po SIT) profilaktyki wystąpienia astmy.	+/-		ANN	HDM	Słaba (I, B)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT (SCIT lub SLIT) u osób dorosłych z ANN i alergią na HDM lub pyłki w celu zapobiegania wystąpieniu astmy w krótkim okresie (tj. < 2 lata po SIT) lub w długim okresie (tj. ≥ 2 lata po SIT).	nd	+/-	ANN	HDM	Słaba (I, B)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u dzieci i dorosłych z ANN i/lub astmą w celu zapobiegania nowym uczuleniom.	+/-	+/-	ANN i/lub astma		Słaba (I, B)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u dzieci z AZS w celu zapobiegania wystąpieniu późniejszych objawów alergicznych.	+/-	nd	AZS		Słaba (I, B)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u osób (bez względu na wiek) z innymi wczesnymi objawami atopii, np. alergią pokarmową w celu zapobiegania wystąpieniu innych objawów alergicznych.	+/-	+/-	egzema	Alergie pokarmowe	(V, D, opinia eksperta)
Nie można wydać zaleceń odnośnie stosowania SIT u dorosłych pacjentów z alergią w celu zapobiegania wystąpieniu chorób alergicznych i ich potomstwa.	Nd	+/-	prewencja u potomstwa		Słaba (IV-V, D.)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u zdrowych osób z uczuleniem lub bez w celu zapobiegania wystąpieniu chorób alergicznych.	+/-	+/-	prewencja chorób alergicznych		Słaba (I, A)
Nie można wydać zaleceń odnośnie do stosowania SIT u zdrowych dzieci w celu zapobiegania nowymi uczuleniami.	+/-	Nd	prewencja nowych uczuleń		Słaba – umiarkowana (I, B.)
Nie można wydać zaleceń w odnośnie do stosowania SIT u zdrowych dorosłych w celu zapobiegania nowymi uczuleniami.	nd	+/-	prewencja nowych uczuleń		(V, D, opinia eksperta)

+/- brak możliwości wydania zalecenia

WYTYCZNE EUROPEAN FORUM FOR RESEARCH AND EDUCATION IN ALLERGY AND AIRWAY DISEASES (EUFOREA) [18]

Swoista immunoterapia alergenowa jest uwzględniona w 3 dokumentach wytycznych European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA), których szczegółowym przedmiotem jest: alergiczny nieżyt nosa u dzieci, przewlekły alergiczny nieżyt nosa u dorosłych oraz astma.

WYTYCZNE ALERGICZNY NIEŻYT NOSA U DZIECI, 2021

Swoistą immunoterapię alergenową należy rozważyć, jeśli występują wszystkie poniższe:

- + Niekontrolowane umiarkowane do ciężkich objawy ANN z/ lub bez zapalenia spojówek po narażeniu na klinicznie istotne alergeny;
- + Potwierdzenie uczulenia IgE na klinicznie istotne alergeny (za pomocą testu punktowego lub stężenia swoistych IgE w surowicy);
- + Niewystarczająca kontrola objawów pomimo stosowania leków łagodzących objawy i środków unikania alergenów i/lub niedopuszczalne działania niepożądane leków.

Tabela 5. Pocket guide Allergic Rhinitis in Children [18]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Sila rekomendacji (Poziom dowodów)
Wskazania do swoistej immunoterapii alergenowej (SIT)					
Należy rozważyć SIT, jeśli występują wszystkie poniższe: + Niekontrolowane umiarkowane do ciężkich objawy ANN z/ lub bez zapalenia spojówek po narażeniu na klinicznie istotne alergeny + Potwierdzenie uczulenia IgE na klinicznie istotne alergeny (za pomocą testu punktowego lub stężenia swoistych IgE w surowicy) + Niewystarczająca kontrola objawów pomimo stosowania leków łagodzących objawy i środków unikania alergenów i/lub niedopuszczalne działania niepożądane leków	+	nd	ANN		
Działanie, sposób podania i skuteczność SIT					
Wykazano, że swoista immunoterapia alergenowa (SIT) u dzieci może potencjalnie długoterminowo zmieniać przebieg choroby i zmniejszać częstość występowania objawów astmy. Należy ją zatem rozważyć na wczesnym etapie choroby. Ponieważ nie wszystkie produkty alergenowe SIT są zatwierdzone do stosowania u dzieci, zaleca się sprawdzenie ulotki produktu i/lub literatury oraz preferowanie produktów, dla których istnieją dowody dotyczące ich stosowania u dzieci.	+	nd	ANN Astma		

SIT może być podawana różnymi drogami: podskórna immunoterapia (SCIT) – poprzez zastrzyki alergenu uczulającego w górną część ramienia; oraz podjęzykowa immunoterapia (SLIT) – poprzez umieszczenie alergenu uczulającego (w formie tabletek lub kropli) pod językiem na 1-2 minuty.	+	nd	ANN		
Jakie są zalety SIT? + Skuteczność różni się w zależności od konkretnych produktów + Poprawa kontroli choroby + Jedyne leczenie umożliwiające zmianę przebiegu choroby + Zmniejsza objawy nosowe i/lub oczne + Poprawia jakość życia + Zmniejsza potrzebę przyjmowania innych leków przeciwalergicznych + Indukuje tolerancję immunologiczną, zapewniając trwałe korzyści kliniczne - Ma potencjał zapobiegania astmie	+	nd	ANN		

WYTYCZNE PRZEWLEKŁY ALERGICZNY NIEŻYT NOSA Z ZAPALENIEM SPOJÓWEK [19]

Można zastosować immunoterapie alergenową w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek.

Tabela 9. Pocket guide Chronic Rhinosinusitis [19]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Skierowanie pacjenta do lekarza-specjalisty alergologa w przypadku podejrzenia niedoborów odporności lub potrzeby zastosowania SIT.		+	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych		

WYTYCZNE ASTMA 2023 [20]

Swoistą immunoterapię alergenową (SIT) należy rozważyć u pacjentów z chorobą układu oddechowego wywołaną alergią, taką jak astma alergiczna z towarzyszącym lub bez towarzyszącego alergicznego nieżytu nosa, która nie jest w pełni kontrolowana przez standardowe leczenie, u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi związanymi z alergią, a także w przypadku ANN z rozwijającą się astmą oraz uczulenia na alergeny wziewne, takie jak pyłki i roztocza kurzu domowego. Swoista immunoterapia alergenowa wymieniana jest również jako prewencja rozwoju astmy.

Tabela 10. Pocket Guide Asthma [20]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Siła rekomendacji (Poziom dowodów)
Prewencja jako integralna część leczenia astmy: Objawy wywołane alergią: Unikanie/rozważenie urządzenia TLA lub SIT.		+	Prewencja astmy		
Kiedy należy rozważyć swoistą immunoterapię alergenową (SIT) + Pacjenci z chorobą układu oddechowego wywołaną alergią (astma alergiczna z lub bez ANN), która nie jest w pełni kontrolowana przez standardowe leczenie + Zaburzenia poznawcze związane z alergią + ANN z rozwijającą się astmą + Alergie: pyłki, HDM		*	Astma alergiczna +/- ANN ANN z rozwijającą się astmą	HDM Pyłki	+

WYTYCZNE AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY – HEAD AND NECK SURGERY FOUNDATION (AAO-HSNF), 2024 [21]

Pozycja immunoterapii swoistej w procesie leczenia choroby alergicznej

Immunoterapia alergenowa powinna być zalecana pacjentom z ANN z astmą alergiczną lub bez niej, jeśli objawy pacjentów nie są wystarczająco kontrolowane za pomocą terapii farmakologicznej, unikania alergenów lub obu tych metod, lub jeśli pacjenci preferują immunomodulację. Zalecenia dotyczą dorosłych oraz dzieci powyżej 5. roku życia, przy czym immunoterapia nie jest zalecana przy niekontrolowanej astmie.

Skuteczność kliniczna

Wytyczne opisują wyniki badań o małej liczebności pacjentów porównujących SLIT i SCIT, w których wykazana jest skuteczność obu metod w porównaniu do wartości wyjściowych, grup kontrolnych lub placebo, z przewagą wskazującą korzyść SCIT. Jednakże, badania te często nie mają wystarczającej mocy statystycznej, aby porównać dwie skuteczne terapie ze sobą, a liczba badań z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnie ślełą próbą jest ograniczona.

Szczegółowe wskazania do stosowania

Immunoterapię alergenową (SIT) należy ograniczyć do klinicznie istotnych alergenów oraz ocenić objawy niekontrolowanej astmy przed podaniem kolejnych dawek SIT. Lekarze mogą zdecydować o nierozpoczynaniu immunoterapii alergenowej u pacjentów, którzy stosują jednocześnie beta-blokery, mają historię anafilaksji, cierpią na ogólnoustrojową immunosupresję lub mają eozynofilowe zapalenie przetyku (tylko w przypadku SLIT).

Zestawienie profilu bezpieczeństwa SCIT i SLIT

Wytyczne wskazują, że zarówno SCIT jak i SLIT mają ugruntowany profil bezpieczeństwa, jednak SLIT (w postaci kropli lub tabletek) charakteryzują się stosunkowo niższą częstością występowania ciężkich reakcji niepożądanych.

Organizacja procesu leczenia

Ze względu na profil bezpieczeństwa SLIT jest zalecane pacjentom jako interwencja stosowana przez pacjentów w domu, możliwość stosowania SLIT w warunkach domowych jest związana z lepszym profilem bezpieczeństwa interwencji względem SCIT.

Tabela 11. Clinical Practice Guideline: Immunotherapy for Inhaled Allergy 2024 [21]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci >5 lat	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Sila rekomendacji (Poziom dowodów)
Wskazania swoistej immunoterapii alergenowej					
Lekarze powinni proponować lub kierować pacjentów do lekarza, który może zaproponować SIT pacjentom z ANN z astmą alergiczną lub bez niej, jeśli objawy pacjentów nie są wystarczająco kontrolowane za pomocą terapii farmakologicznej, unikania alergenów lub obu tych metod, lub jeśli pacjenci preferują immunomodulację.	+	+	ANN Asthma alergiczna		Rekomendacja (A, wysoka pewność dowodów)
Lekarze nie powinni rozpoczynać immunoterapii alergenowej u pacjentów, którzy są w ciąży, mają niekontrolowaną astmę lub nie tolerują wstrzykiwanej epinefryny.	-	-	Ciąża Niekontrolowana astma Brak tolerancji epinefryny w iniekcji		Rekomendacja (C, umiarkowana pewność dowodów)
Lekarze mogą zdecydować o nierozpoczynaniu immunoterapii alergenowej u pacjentów, którzy stosują jednocześnie beta-blokery, mają historię anafilaksji, cierpią na ogólnoustrojową immunosupresję lub mają eozynofilowe zapalenie przełyku (tylko w przypadku SLIT).	+/-	+/-	Stosowanie beta-blokerów Historia anafilaksji Ogólnoustrojowa immunosupresja Eozynofilowe zapalenie przełyku		Opinia (D, umiarkowana pewność dowodów)
Edukacja pacjentów					
Lekarze powinni edukować pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii na temat różnic pomiędzy SCIT i SLIT (w postaci kropli i tabletek), w tym ryzyka, korzyści, wygody i kosztów.	+	+	Kandydaci do SIT		Rekomendacja (D – SIT, B – SCIT vs SLIT, wysoka pewność dowodów)
Lekarze powinni edukować pacjentów na temat potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania immunoterapii alergenowej w zakresie (1) zapobiegania nowym uczuleniom na alergeny, (2) zmniejszania ryzyka rozwoju astmy alergicznego i (3) zmiany naturalnego przebiegu choroby, z utrzymującymi się korzyściami nawet po zakończeniu leczenia.	+	+	Kandydaci do SIT		Rekomendacja (B, umiarkowana pewność dowodów)
Zasady stosowania swoistej immunoterapii alergenowej					
Lekarze powinni ocenić pacjenta lub skierować go do specjalisty w celu oceny objawów astmy przed rozpoczęciem immunoterapii alergenowej oraz ocenić objawy niekontrolowanej astmy przed podaniem kolejnych dawek immunoterapii alergenowej.	+	+	Asthma		Rekomendacja (B, wysoka pewność dowodów)

Lekarze, którzy stosują SLIT u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, powinni oferować SIT przedsezonową i w trakcie sezonu	+	+	Sezonowy ANN	Rekomendacja (A/B, wysoka pewność dowodów)
Lekarze przepisujący SIT powinni ograniczyć leczenie wyłącznie do klinicznie istotnych alergenów, które są zgodne z historią pacjenta i zostały potwierdzone badaniami.	+	+	Polisensibilizacja	Rekomendacja (D, umiarkowana pewność dowodów)
Lekarze mogą leczyć pacjentów z polisensibilizacją ograniczoną liczbą alergenów.	+	+	Polisensibilizacja	Opinia (C, umiarkowana pewność dowodów)
Lekarze podający SIT powinni kontynuować zwiększanie dawki lub podawanie dawek podtrzymujących, gdy u pacjentów występują miejscowe reakcje na immunoterapię alergenową.	+	+	Miejscowa reakcja alergiczna na SIT	Rekomendacja (B, wysoka pewność dowodów)
Lekarz wykonujący skórne testy alergiczne lub stosujący immunoterapię alergenową musi umieć diagnozować i leczyć anafilaksję.	+	+	Anafilaksja	Silna rekomendacja (A, wysoka pewność dowodów)
Lekarze powinni unikać powtarzania testów alergicznych w celu oceny skuteczności trwającej immunoterapii alergenowej, chyba że nastąpi zmiana w narażeniu na czynniki środowiskowe lub utrata kontroli nad objawami.	+	+	Pacjenci w trakcie SIT	Rekomendacja (B, niska jakość dowodów dla odpowiedzi alergicznej na test w trakcie SIT, wysoka jakość dowodów dla immunomodulacji testów podczas SIT)
W przypadku pacjentów, u których dzięki immunoterapii alergenowej uzyskano kontrolę objawów, lekarze powinni prowadzić leczenie przez okres co najmniej 3 lat, a jego dalszy przebieg zależeć będzie od reakcji pacjenta na leczenie.	+	+	Pacjenci w trakcie SIT	Rekomendacja (B, wysoka pewność dowodów dla leczenia ≥3 lata, niska pewność dowodów dla leczenia < 3 lat)

WYTYCZNE BRITISH SOCIETY FOR ALLERGY & CLINICAL IMMUNOLOGY (BSACI), 2017 [22]

Pozycja immunoterapii swoistej w procesie leczenia choroby alergicznej

Immunoterapia jest jedynym leczeniem, które może zmienić przebieg alergicznego nieżyty nosa, zapewniając długotrwałą remisję po jej zakończeniu.

Cel kliniczny zastosowania i oczekiwane efekty kliniczne

Immunoterapia alergenowa może łagodzić objawy, zmniejszać zapotrzebowanie na leki oraz poprawiać jakość życia. Podskórna immunoterapia u dzieci z sezonowym nieżytem nosa zmniejsza ryzyko progresji do astmy, a efekt ten utrzymuje się przez 10 lat. Immunoterapia może zapobiegać rozwojowi nowych uczuleń.

Szczegółowe wskazania do stosowania

Immunoterapia alergenowa jest zalecana u pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek u pacjentów z alergią na roztocza kurzu domowego, którzy niewystarczająco reagują na leki przeciwalergiczne i u których alergen jest trudny do uniknięcia.

Wybór między SCIT a SLIT opiera się głównie na preferencjach pacjenta, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednio licznych badań porównawczych.

SCIT jest skuteczna w leczeniu całorocznego nieżyty nosa wywołanego przez HDM. SLIT pojawiła się jako skuteczna i bezpieczna alternatywa w leczeniu alergicznego nieżyty nosa z towarzyszącą lub bez towarzyszącą sezonowej astmy wywołanej przez roztocza kurzu domowego.

Profil bezpieczeństwa i organizacji zastosowania SLIT i SCIT

SLIT jest dobrze tolerowana, a działania niepożądane ograniczają się głównie do miejscowego świądu i obrzęku w jamie ustnej oraz gardle. Po nadzorze pierwszej dawki przez lekarza przepisującego z godzinnym okresem obserwacji, SLIT jest codziennie samodzielnie podawana w domu przez pacjenta.

SLIT ma doskonały profil bezpieczeństwa, chociaż odnotowano przypadki reakcji ogólnoustrojowych oraz eozynofilowego zapalenia przełyku, jednak nie zgłoszono żadnych zgonów. Podanie doustnego leku przeciwhistaminowego przed rozpoczęciem SLIT oraz przez pierwsze dwa tygodnie terapii może zmniejszyć miejscowe podrażnienie w jamie ustnej.

Ze względu na ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych SCIT należy stosować wyłącznie w specjalistycznych klinikach, prowadzoną przez wykwalifikowany personel mający natychmiastowy dostęp do adrenalin i sprzętu do resuscytacji.

Tabela 12. Wytyczne BSACI 2017 [22]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci > 5 lat	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Sila rekomendacji (Poziom dowodów)
Swoista immunoterapia alergenowa					
Immunoterapia alergenowa może łagodzić objawy, zmniejszać zapotrzebowanie na leki oraz poprawiać jakość życia.					
Immunoterapia jest jedynym leczeniem, które może zmienić przebieg alergicznego nieżytu nosa, zapewniając długotrwałą remisję po jej zakończeniu.			ANN		
Podskórna immunoterapia u dzieci z sezonowym nieżytem nosa zmniejsza ryzyko progresji do astmy, a efekt ten utrzymuje się przez 10 lat.			ANN		
Immunoterapia może zapobiegać rozwojowi nowych uczuleń.					
W Wielkiej Brytanii SIT jest zalecana u pacjentów z historią występowania objawów po ekspozycji na alergen oraz z obiektywnym potwierdzeniem nadwrażliwości IgE (dodatni test punktowy na skórze i/lub podwyższone stężenie swoistego IgE) w następujących przypadkach: Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa wywołane pyłkami u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo maksymalnej farmakoterapii (regularnie stosowana kombinacja donosowego kortykosteroidu i leku przeciwhistaminowego) (poziom dowodów 1++, kategoria A). Wybór między SCIT (podskórną immunoterapią) a SLIT (podjęzykową immunoterapią) opiera się głównie na preferencji pacjenta, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednio licznych badań porównawczych. Całoroczne alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa u pacjentów z alergią na HDM, którzy niewystarczająco reagują na leki przeciwalergiczne i u których alergen jest trudny do uniknięcia (np. weterynarze i pracownicy sektora publicznego).			Sezonowe ANN, całoroczne ANN	Pyłki HDM	Dla sezonowego ANN: A, (1++) Dla całorocznego ANN: Bd
Podskórna immunoterapia alergenowa (SCIT)					
SCIT jest skuteczna w leczeniu sezonowego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki.			Sezonowe ANN	Pyłki	1++
SCIT jest skuteczna w leczeniu całorocznego nieżytu nosa wywołanego przez HDM.			Całoroczne ANN	HDM	1+
SCIT wymaga cotygodniowego zwiększania dawki, a następnie podtrzymujących wstrzyknięć co 4-6 tygodni przez 3-5 lat.					
SCIT jest skuteczna w leczeniu alergii na pyłki.				Pyłki	
Ze względu na ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych podskórną immunoterapię (SCIT) należy stosować wyłącznie w specjalistycznych klinikach, prowadzoną przez wykwalifikowany personel mający natychmiastowy dostęp do adrenalinę oraz sprzętu do resuscytacji.					

Podjęzykowa immunoterapia alergenowa (SLIT)					
SLIT pojawiła się jako skuteczna i bezpieczna alternatywa w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z towarzyszącą lub bez towarzyszącej sezonowej astmy wywołanej przez pyłki traw i ambrozji.			ANN +/- astma	Pyłki traw Ambrozja	1++
SLIT pojawiła się jako skuteczna i bezpieczna alternatywa w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z towarzyszącą lub bez towarzyszącej sezonowej astmy wywołanej przez roztocza kurzu domowego.			ANN +/- astma	HDM	1
SLIT jest dobrze tolerowana, a działania niepożądane ograniczają się głównie do miejscowego świądu i obrzęku w jamie ustnej oraz gardle. Po nadzorze pierwszej dawki przez lekarza przepisującego z godzinnym okresem obserwacji, SLIT jest codziennie samodzielnie podawana w domu przez pacjenta.					
SLIT ma doskonały profil bezpieczeństwa, chociaż odnotowano przypadki reakcji ogólnoustrojowych oraz rozynofilowego zapalenia przełyku, jednak nie zgłoszono żadnych zgonów. Podanie doustnego leku przeciwhistaminowego przed rozpoczęciem SLIT oraz przez pierwsze dwa tygodnie terapii może zmniejszyć miejscowe podrażnienie w jamie ustnej.					D

WYTYCZNE SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN): BRITISH GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF ASTHMA 2019 [23]

W Wielkiej Brytanii podjęzykowa immunoterapia (SLIT) oraz podskórna immunoterapia (SCIT) nie jest zalecana w leczeniu astmy u dzieci ani dorosłych.

Tabela 13. Wytyczne SIGN 2019 [23]

Brzmienie rekomendacji	Dzieci > 5 lat	Dorośli	Wskazanie	Alergeny	Sila rekomendacji (Poziom dowodów)
Podskórna immunoterapia alergenowa (SCIT)					
Stosowanie podskórnej immunoterapii nie jest zalecane w leczeniu astmy u dorosłych ani dzieci.	-	-	Astma alergiczna		B (>12 r.ż.) B (5-12 r.ż.)
Badania nad SCIT z zastosowaniem rosnących dawek ekstraktów alergenów konsekwentnie wykazały korzystne efekty w porównaniu z placebo w leczeniu astmy alergicznej. Wśród alergenów uwzględniono HDM, pyłki traw, pyłki drzew, alergen kota i psa oraz pleśnie. Przeglądy Cochrane'a wykazały, że immunoterapia zmniejsza objawy astmy, zapotrzebowanie na leki przeciwastmatyczne oraz poprawia nadreaktywność oskrzeli (BHR, ang. bronchial hyperresponsiveness).			Astma alergiczna	HDM Pyłki traw, drzew Alergeny kota i psa Pleśnie	1++ (>12 r.ż.)
Brak możliwości przeprowadzenia jednoznacznej oceny efektu SIT ze względu na stosowanie różnych skal oceny objawów oraz zróżnicowany sposób raportowania wyników.					1++ (>12 r.ż.) 1++ (5-12 r.ż.)

Odnotowano zmniejszone zapotrzebowanie na leki przeciwastmatyczne oraz niewielką korzyść w zakresie występujących objawów, jednak występują istotne działania niepożądane, w tym u 1 na 16 pacjentów reakcja miejscowa oraz u 11% reakcja ogólnoustrojowa, zdefiniowana jako anafilaksja, astma, nieżyt nosa, pokrzywka lub ich kombinacja. SIT nie jest dopuszczona do leczenia astmy; obecnie jest licencjonowana wyłącznie do leczenia alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw.					
Jedno z badań bezpośrednio porównywało immunoterapię alergenową z wziewnymi kortykosteroidami i wykazało, że objawy oraz funkcja płuc poprawiły się szybciej w grupie stosującej kortykosteroidy.					2+ (>12 r.ż.)
Wykazano, że w alergicznym nieżycie nosa SIT ma efekt utrzymujący się po zakończeniu terapii.					3 (>12 r.ż.)
Podjęzykowa immunoterapia alergenowa (SLIT)					
Podjęzykowa immunoterapia nie jest zalecana w leczeniu astmy u dzieci ani dorosłych.	=	-	Astma		B (>12 r.ż.) B (5-12 r.ż.)
Przegląd systematyczny obejmujący 52 badania dotyczące SLIT u dorosłych i dzieci (n=5 077), z których większość miała objawy astmy o przebiegu przerywanym lub łagodnym, nie wykazał jednoznacznych korzyści wynikających z terapii SLIT. Najczęściej ocenianym wskaźnikiem były skale objawów astmy (w 42 z 52 badań), a chociaż wyniki ogólnie były niejednoznaczne, w dziewięciu badaniach odnotowano pewne dowody na poprawę w zakresie objawów astmy, a w pięciu badaniach również w zmniejszeniu zużycia leków. Skale objawów i zużycie leków były jednak głównie oceniane za pomocą niewalidowanych narzędzi, co uniemożliwiło przeprowadzenie metaanalizy. Nie stwierdzono poprawy w zakresie czynności płuc, jakości życia ani częstości ataków astmy, dane na temat tych wyników były ograniczone. Działania niepożądane występowały rzadziej u osób otrzymujących SLIT (wzrost bezwzględny: 327/1 000 w grupie SLIT vs. 222/1 000 w grupie kontrolnej), jednak były one głównie łagodne lub przemijające. Poważne działania niepożądane były rzadkie – tylko pięć z 22 badań zgłosiło jakiegokolwiek zdarzenia, a ich częstość była podobna w obu grupach (1,3%); wszystkie zdarzenia uznano za niezwiązane z leczeniem.			Astma		1++ (>12 r.ż.) 1++ (5-12 r.ż.)

STANOWISKO POLSKICH EKSPERTÓW W SPRAWIE PROWADZENIA IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ (AIT): WSKAZANIA I OPIEKA NAD PACJENTAMI – STAN OBECNY I PERSPEKTYWY (JAHNZ-RÓŻYK [24])

Zalecenia zostały podzielone na 4 domeny, opisane poniżej. W szczególności zwraca się uwagę na potrzebę wskazaną przez ekspertów polegającą na rozszerzeniu istniejących wskazań refundacyjnych SLIT i wyrównanie dostępu do leczenia odczuającego dla wszystkich grup wiekowych (w szczególności dla pacjentów między 5. a 12. rokiem życia).

Zalecenia ogólne

- + Z założenia, leczenie alergii opiera się na: eliminacji/zmniejszeniu ekspozycji na alergen; leczeniu farmakologicznym lub biologicznym; **immunoterapii alergenowej**.
- + W pierwszej kolejności należy unikać ekspozycji na alergen, ograniczeniem jest często brak możliwości całkowitego wyeliminowania takiego narażenia.
- + Farmakoterapia oraz leczenie biologiczne zapewnia wysoką skuteczność przy zachowanym bezpieczeństwie stosowania, ograniczeniem tej metody jest zanikanie efektu terapeutycznego po zaprzestaniu leczenia.
- + **Immunoterapia alergenowa** cechuje się skutecznością stosowania (zmniejszenie nasilenia objawów, redukcja intensywności leczenia farmakologicznego, możliwa już w ciągu kilku tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia), przy zachowaniu efektu terapeutycznego przez okres co najmniej kilku lat lub zapewniającego całkowite wyleczenie po pełnym schemacie immunoterapii.
- + **Immunoterapia alergenowa** stanowi również działanie profilaktyczne, hamujące poszerzające się spektrum uczuleń na kolejne alergeny oraz zapobieganiu występowania astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.
- + Immunoterapia alergenowa również stanowi jedyną metodę zapobiegającą ciężkim reakcjom alergicznym u pacjentów z alergią na jad owadów, zwłaszcza z grup podwyższonego ryzyka.

Zalecenia dot. kwalifikacji do immunoterapii alergenowej

- + Kwalifikacja do AIT opiera się na pełnym badaniu lekarskim.
- + Uczulenie na alergeny sprawdza się za pomocą testów z ekstraktem alergenowym: testy skórne i/lub testy serologiczne.
- + Testy oceniające uczulenie na poszczególne komponenty alergenowe mogą pomóc w kwalifikacji do AIT u pacjentów z polialergią i reakcjami krzyżowymi.
- + Testy molekularne pozwalają na ocenę możliwości odczulania i prawdopodobieństwo sukcesu AIT u danego pacjenta.
- + Nie ma konieczności wykonywania testów molekularnych u pacjentów z jednoznacznym uczuleniem stwierdzonym na podstawie badania i testów z ekstraktami.
- + Wybór rodzaju testu molekularnego zależy od analizy klinicznej oraz jego składu i jakości.

Zalecenia dot. współpracy między POZ a specjalistami alergologami

- + Stwierdza się, iż lekarze POZ są dość dobrze przygotowani do rozpoznania i leczenia ANN, lecz potrzeba nieustannych działań edukacyjnych i budowania współpracy z alergologami w zakresie AIT.
- + Nie zaleca się, aby lekarz POZ samodzielnie kwalifikował do AIT.

- + Wypracowanie standardów współpracy między lekarzem POZ a alergologiem poprawi diagnostykę, leczenie oraz skuteczność i komfort terapii.
- + Współpraca ta pozwoli na zmniejszenie zapotrzebowania na leki objawowe, zmniejszenie chorobowości i potencjalnie odciążenie systemu opieki zdrowotnej.

Zalecenia dot. istniejącej w polskim systemie zdrowia immunoterapii alergenowej

- + Aktualne rozwiązania w systemie ochrony zdrowia w Polsce zabezpieczają dostęp do AIT zarówno do podawania **podskórnego, jak i podjęzykowego**. Wydaje się, że wycena świadczeń, zwłaszcza w AOS, wymaga analizy i ewentualnej zmiany również w zakresie dostępu w szczególnych przypadkach do diagnostyki komponentowej.
- + **Rozszerzenie istniejących wskazań refundacyjnych dla preparatów SLIT i wyrównanie dostępu do leczenia odczulającego dla wszystkich grup wiekowych. Szczególnej uwagi wymaga grupa dzieci między piątym a dwunastym rokiem życia.**
- + Wprowadzenie do refundacji **co najmniej dwóch typów szczepionek** dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania (SLIT i SCLIT) w celu zabezpieczenia lekowego chorych w wieloletnich terapiach.
- + W odniesieniu do alergenów częstych, (alergeny pyłków roślin i roztoczy kurzu domowego) preferowanie szczepionek w oparciu o wiarygodne dowody naukowe i akceptacja co najmniej wysokiej potwierdzonej jakości preparatu dla alergenów rzadkich – uelastycznienie wymogów dostępu do szczepionek.
- + Tworzenie warunków ekonomicznych zachęcających do pozostania w ramach systemu refundacyjnego oraz składania wniosków refundacyjnych dla nowych produktów.

3.2 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zapalenia spojówek

W publikacji DECA zauważono, że u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek immunoterapia prowadzi do poprawy objawów ocznych, która utrzymuje się nawet po zakończeniu leczenia, z zastrzeżeniem, iż poprawa nie dotyczy pacjentów z całorocznym AC (ang. *allergic conjunctivitis*). W wyniku analizy przeprowadzonej przez Amerykańską Agencję Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej potwierdzono skuteczność immunoterapii podskórnej w łagodzeniu objawów ocznych w AC. Jakość dowodów oceniono jako wysoką dla dorosłych (stopień rekomendacji A), lecz niską u dzieci i młodzieży. W przypadku immunoterapii podjęzykowej dowody są umiarkowanej jakości zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Zgodnie z algorytmem leczenia alergicznego zapalenia spojówek zaproponowanego w dokumencie DECA, rekomenduje się immunoterapię swoistą od momentu wystąpienia AC, szczególnie gdy jest on związany z nieżytem nosa, z wyjątkiem pacjentów z okresowym łagodnym AC.

W wytycznych klinicznych American Academy of Ophthalmology potwierdzono, że stosowanie swoistej immunoterapii alergenowej, w ramach której dawki alergenów są podawane podskórnie lub podjęzykowo, jest korzystne dla pacjenta, zmniejszając objawy i zapotrzebowanie na leki u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek. Na stronie zaleceń towarzystwa College of Optometrists, dotyczących postępowania w przypadku zapalenia spojówek, odnaleźć można informację, iż jeśli konwencjonalna terapia nie przyniesie efektów, należy rozważyć rozpoczęcie immunoterapii podjęzykowej lub innej formy immunoterapii.

Według wytycznych Brazylijskiego Towarzystwa Pediatrii oraz Brazylijskiego Stowarzyszenia Alergii i Immunologii, próg wrażliwości spojówek na alergen wzrasta od stanu przed immunoterapią do stanu

po immunoterapii, a leczenie powoduje również 63% zmniejszenie zapotrzebowania na leki u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub SAC, ale nie u pacjentów z PAC (stopień rekomendacji A). Przedstawione w tabeli wytyczne tego towarzystwa zostały sformułowane na podstawie dokumentu DECA.

W farmakoterapii alergicznego zapalenia spojówek stosuje się głównie leki przeciwhistaminowe drugiej generacji (np. bilastyna, cetyryzyna, loratadyna). Miejscowe leki przeciwhistaminowe (lewokabastyna, emedastyna) działają szybciej niż doustne i są zalecane przy dominujących objawach ocznych. Stabilizatory komórek tucznych (np. kromoglikan sodu, lodoksamid) zapobiegają uwalnianiu mediatorów zapalnych, ale wymagają długotrwałego stosowania. Skuteczniejsze są preparaty o podwójnym działaniu (azelastyna, ketotifen, olopatadyna), które łączą efekt przeciwhistaminowy i stabilizujący.

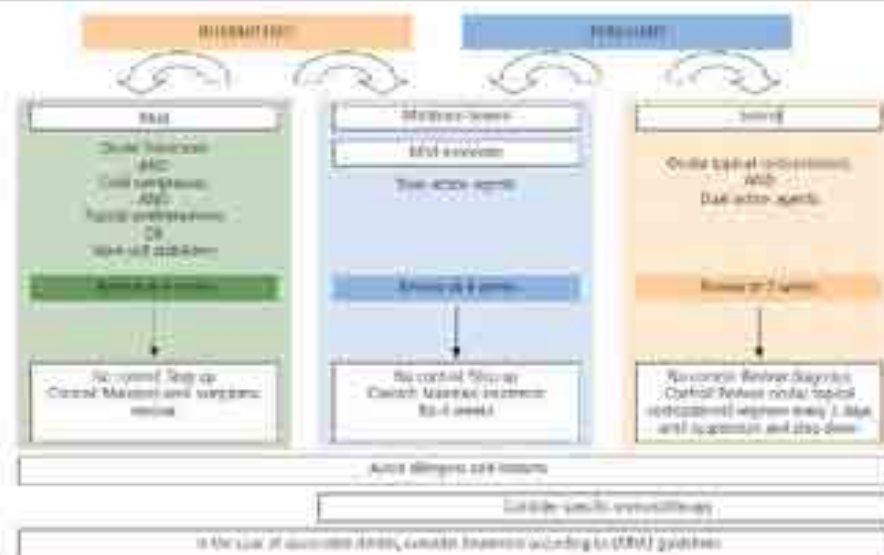
W przypadku przekrwienia stosuje się leki zwężające naczynia krwionośne (np. nafazolina), choć ich długotrwałe stosowanie nie jest zalecane. Pomocniczo wykorzystywane są okulistyczne NLPZ (diklofenak, ketorolak), zmniejszające stan zapalny i świąd. W przypadku współistniejącego alergicznego nieżytu nosa skuteczne mogą być donosowe kortykosteroidy (mometazon, flutyzon). Montelukast wykazuje umiarkowaną skuteczność w łagodzeniu objawów. Kortykosteroidy do oczu stosuje się tylko w ciężkich przypadkach – w stanach umiarkowanych preferowane są fluorometolon, loteprednol, a w ciężkich betametazon, deksametazon lub prednizolon. Dobór terapii zależy od nasilenia objawów i indywidualnych potrzeb pacjenta.

W poniższej tabeli zebrano odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące alergicznego zapalenia spojówek. Wraz z zaleceniami przedstawiona jest siła rekomendacji oraz jakość dowodów.

Tabela 14. Zestawienie zaleceń dotyczących postępowania w alergicznym zapaleniu spojówek na podstawie odnalezionych wytycznych

Dokument	Treść rekomendacji
Nazwa organizacji/ autorzy: Sánchez-Hernández et al.; panel ekspertów ze Spanish Society of Allergology and Spanish Society of Ophthalmology Tytuł: Consensus Document on Allergic Conjunctivitis (DECA) [24] Rok: 2015 Jakość dowodów/siła rekomendacji: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Środki niefarmakologiczne (stopień rekomendacji A) - Zalecane są działania mające na celu zmniejszenie narażenia na roztocza kurzu domowego, pleśń, sierść zwierząt i pyłki w środowisku. - Stosowane są niefarmakologiczne interwencje (np. okłady nasączone wodą, krople do oczu o działaniu sztucznych łez i roztwór soli fizjologicznej), które zmywają alergeny ze spojówki i zwężają naczynia spojówkowe, łagodząc w ten sposób obrzęk i przekrwienie. Duże okulary przeciwsłoneczne mogą być stosowane w celu zapobiegania kontaktowi z aeroalergenami i złagodzenia światłowstrętu. W połączeniu z odpowiednimi informacjami i edukacją pacjentów, środki te mogą zapewnić lepszą kontrolę choroby. Leczenie farmakologiczne - Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji <u>nie są zalecane</u> ze względu na ich działanie uspokajające i antycholinergiczne. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji (bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, ebastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, mizolastyna i rupatadyna) mają podobną skuteczność, ale wykazują słabszy efekt sedacji i mniej działań niepożądanych (stopień rekomendacji B). - Podawane miejscowo leki przeciwhistaminowe do oczu pierwszej generacji (antazolina i feniramina) są dostępne bez recepty, chociaż są źle tolerowane, ich działanie jest krótkotrwałe, a ich siła działania jest ograniczona (stopień rekomendacji D). - Podawane miejscowo leki przeciwhistaminowe drugiej generacji (lewokabastyna i emedastyna) mają dłuższy okres półtrwania (4-6 godzin) oraz dobry profil bezpieczeństwa i skuteczności, nawet u dzieci (stopień rekomendacji A). - Gdy objawy głównie dotyczą oczu, miejscowe leki przeciwhistaminowe są bardziej zalecane, niż leki podawane doustnie, ze względu na szybszy początek działania. Połączenie podawanych miejscowo i doustnych leków przeciwhistaminowych zwiększa skuteczność w porównaniu z leczeniem wyłącznie doustnym (stopień rekomendacji B). - Stabilizatory komórek tucznych (lodoksanid 0,1%, nedokromil 2%, kromoglikan sodu 2% i 4%, kwas spaglumowy 4%) hamują degranulację mastocytów, prowadząc w ten sposób do zablokowania uwalniania preformowanych mediatorów i aktywacji kaskady kwasu arachidonowego. Ponieważ środki te muszą być podawane co 6 do 8 godzin przez co najmniej 2 tygodnie, pacjenci zwykle nie przestrzegają zaleceń (stopień rekomendacji A). - Środki o podwójnym działaniu (azelastyna, epinastyna, ketotifen i olopatadyna) działają jako stabilizatory komórek tucznych i selektywni antagoniści receptora H1 (olopatadyna i ketotifen). Niektóre, takie jak epinastyna, działają zarówno na receptory H1 (zmniejszając świąd), jak i receptory H2 (zmniejszając rozszerzenie naczyń krwionośnych), podczas gdy inne, takie jak azelastyna, również zmniejszają ekspresję ICAM-1 i hamują aktywność PAF. Środki te działają szybko z trwałym efektem, prawdopodobnie ze względu na ich zdolność do tłumienia uwalniania mediatorów i hamowania rekrutacji komórek zapalnych. Są one podawane co 12 godzin i okazały się bardziej skuteczne niż fluorometolon w SAC (stopień rekomendacji A). - Leki zwężające naczynia krwionośne (nafazolina, oksymetazolina, fenylefryna, tetrahydrozolina) są agonistami α-adrenergicznymi, które łagodzą zaczerwienienie spowodowane rozszerzeniem naczyń spojówki. Ich skuteczność jest zmniejszona w przypadku innych objawów, czas ich działania jest krótki (<2 godziny), a tolerancja słaba. Ponadto, po zaprzestaniu stosowania tych leków może wystąpić nawrót przekrwienia

	oczu, z powodu którego były one początkowo stosowane. Efekt ten, wraz z rozwojem tachyfilaksji, ogranicza możliwość ich łączenia z innymi lekami przeciwalergicznymi. Nie zaleca się ani długotrwałego, ani specyficznego dla AC stosowania, a leki należy podawać ostrożnie u pacjentów z jaskrą, nadczynnością tarczycy lub chorobą sercowo-naczyniową (stopień rekomendacji D). + Okulistyczne NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) diklofenak 0,1%, flurbiprofen 0,03% i ketorolak 0,5%, działają poprzez blokowanie szlaku cyklooksigenazy, a tym samym syntezy prostaglandyn i tromboksanów. Leki te mają udowodnioną skuteczność w zwalczaniu przekrwienia spojówek i świądu (stopień rekomendacji A). + Kortykosteroidy donosowe nie są uważane za leki pierwszego wyboru w leczeniu AC, ale mogą łagodzić objawy oczne poprzez zmniejszenie odruchu nosowo-ocznego u pacjentów z nieżytem nosa. W szczególności furoinian mometazonu i furoinian flutyzonu mogą łagodzić objawy alergicznego nieżytu nosa i spojówek (stopień rekomendacji A). + Leki przeciwleukotrienowe (głównie montelukast) zostały uwzględnione w wytycznych ARIA jako możliwe leczenie objawów nosowych alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, ponieważ blokują one aktywność leukotrienów (mediatorów lipidowych). Rola leków przeciwleukotrienowych w kontrolowaniu objawów ocznych w AC została poddana przeglądowi w metaanalizie, która wykazała, że montelukast był bardziej skuteczny niż placebo w sezonowym AC, ale mniej skuteczny niż doustne leki przeciwhistaminowe u dorosłych pacjentów (stopień rekomendacji A). + Kortykosteroidy do oczu są najsilniejszymi środkami przeciwzapalnymi, ponieważ zakłócają wewnątrzkomórkową syntezę białek i powodują blokadę fosfolipazy A2, enzymu odpowiedzialnego za tworzenie kwasu arachidonowego. Leki te działają również poprzez hamowanie produkcji cytokin i migracji komórek zapalnych. Kortykosteroidy do oczu nie są uważane za terapię pierwszego wyboru w przypadku AC, chociaż leki o słabszej sile działania, tak zwane miękkie kortykosteroidy (np. fluorometolon, medryzon, loteprednol i rimeksolon) są stosowane w leczeniu umiarkowanego stanu zapalnego. Gdy stan zapalny jest ciężki, lekami z wyboru są betametazon, deksametazon i prednizolon (stopień rekomendacji B). Immunoterapia + Objawy oczne ulegają poprawie u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek otrzymujących immunoterapię swoistą nawet po przerwaniu leczenia. Objawy są mniej nasilone (o >40% w przypadku świądu). Pacjent zużywa mniej leków (redukcja o 63%) w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek lub sezonowego AC. Nie jest to obserwowane u pacjentów z całorocznym AC (stopień rekomendacji A). + W niewielu badaniach oceniano zmiany wrażliwości na alergen przy użyciu prowokacji spojówkowej przed i po immunoterapii, ale we wszystkich przypadkach próg wrażliwości wzrósł (stopień rekomendacji A). + Amerykańska Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej opublikowała systematyczny przegląd wyników badań RCT przeprowadzonych u pacjentów (dorosłych i dzieci) z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek i/lub astmą alergiczną leczonych immunoterapią podjęzykową i podskórną. Pomimo różnic wynikających z błędów metodologicznych, analiza skuteczności immunoterapii w AC wykazała, że immunoterapia podskórna łagodzi objawy oczne. Jakość dowodów była wysoka u dorosłych (stopień rekomendacji A), ale niska dla dzieci i młodzieży. Dowody dotyczące immunoterapii podjęzykowej są o umiarkowanej jakości zarówno w przypadku dorosłych, jak i dzieci. Przeciwciała monoklonalne + Chociaż zaobserwowano znaczące złagodzenie objawów ocznych w przypadku omalizumabu u pacjentów z sezonowym nieżytem nosa spowodowanym alergią na pyłki cedru japońskiego (jakość dowodów B), lek nie został dopuszczony do leczenia AC.
--	---



Rysunek 1. Algorytm leczenia alergicznego zapalenia spojówek zaproponowany w dokumencie dotyczącym konsensusu w sprawie alergicznego zapalenia spojówek (DECA) (stopień rekomendacji II).

Wskazania do środków farmakologicznych i niefarmakologicznych oraz do immunoterapii są rozpatrywane w sposób stopniowy, wraz z klasyfikacją AC zaproponowaną powyżej.

W każdym stopniu zaawansowania AC, unikanie ekspozycji zarówno na alergeny odpowiedzialne za zapalenie spojówek, jak i niespecyficzne czynniki drażniące jest uważane za przydatny środek. Istotnym jest, aby zbadać obecność towarzyszącego nieżyty nosa i ocenić możliwość wprowadzenia leczenia skojarzonego (doustne leki przeciwhistaminowe i przeciwcukietrienne). Donosowe kortykosteroidy są zalecane w łagodzeniu objawów nosowych i ocznych, chociaż nie przedstawiono ich na rycinie w celu uproszczenia algorytmu. Rekomenduje się immunoterapię swoistą od momentu wystąpienia AC, szczególnie gdy jest on związany z nieżytem nosa, z wyjątkiem pacjentów z okresowym łagodnym AC. 4 tygodnie to rekomendowany czas, w którym należy ponownie ocenić odpowiedź na leczenie, z wyjątkiem kortykosteroidów do oczu, które wymagają krótszego odstępu czasu (2 tygodnie) ze względu na potencjalne działania niepożądane.

Nazwa organizacji/autorzy:
American Academy of
Ophthalmology
Tytuł: Conjunctivitis Preferred
Practice Pattern [25]
Rok: 2023

Zapobieganie

- Immunoterapia swoista alergenowa jest skuteczna w zmniejszaniu alergicznego zapalenia spojówek, szczególnie u dzieci. Stwierdzono, że zarówno immunoterapia podskórna, jak i podjęzykowa zmniejsza objawy i zapotrzebowanie na leki u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek. (I-, umiarkowane, silne) (I-, Moderate, Strong)

Leczenie

Jakość dowodów/siła rekomendacji: jakość dowodów – SIGN, siła rekomendacji – GRADE	<u>Sezonowe/caloroczne alergiczne zapalenie spojówek</u> - Immunoterapia swoista alergenowa, w której dawki alergenów są podawane podskórnie lub podjęzykowo w celu osiągnięcia hiposensybilizacji, przynosi korzyści dla pacjenta (I+, Umiarkowane, Silne) (I+, Moderate, Strong), ale jej stosowanie może być ograniczone przez koszty, konieczność długoterminowego zaangażowania pacjenta i ryzyko anafilaksji. (I-, Umiarkowane, Uznaniowe) (I-, Moderate, Discretionary) - Immunoterapia wewnątrzlimfatyczna, która wydaje się również zapewniać krótkoterminowe korzyści, ma niejasną skuteczność po roku stosowania. (I-, umiarkowane, uznaniowe) (I-, Moderate, Discretionary) <u>Atopowe zapalenie spojówek</u> - Stosowanie terapii ogólnoustrojowych jest rzadko uzasadnione; obejmują one terapie takimi lekami, jak kortykosteroidy, aspiryna i doustne inhibitory komórek T, takie jak cyklosporyna i takrolimus. Skuteczność tych ogólnoustrojowych metod leczenia jest niejednoznaczna, ponieważ brak jest randomizowanych badań. (Niewystarczające, uznaniowe) (Insufficient, Discretionary) <u>Nadżerkowe zapalenie spojówek</u> - W przypadku zaostrzeń zapalenia spojówek, miejscowe kortykosteroidy są zwykle niezbędne do opanowania ciężkiego przebiegu choroby. (I-, Umiarkowane, Silne) (I-, Moderate, Strong)
Nazwa organizacji/autorzy: College of Optometrists Tytuł: Clinical Management Guidelines: Conjunctivitis (acute allergic), Conjunctivitis (seasonal & perennial allergic) [26] [27] Rok: 2025 Jakość dowodów/siła rekomendacji: GRADE	<u>Zapalenie spojówek (ostre alergiczne)</u> <u>Leczenie nefarmakologiczne</u> - Uspokoić pacjenta: większość przypadków ustępuje samoistnie w ciągu kilku godzin. - Należy unikać pocierania oczu (powoduje mechaniczną degranulację komórek tucznych i zaostrzenie objawów). - Chłodne okłady mogą przynieść ulgę objawową (jakość dowodów: niska, siła zalecenia: silna) (GRADE*: Level of evidence=low, Strength of recommendation=strong) <u>Leczenie farmakologiczne</u> - Leczenie farmakologiczne zwykle nie jest wymagane (kropki do oczu i/lub miejscowe/ustne leki przeciwhistaminowe mogą przynieść ulgę w objawach). (jakość dowodów: niska, siła zalecenia: silna) (GRADE*: Level of evidence=low, Strength of recommendation=strong) - Jeśli stan nawraca, należy podawać profilaktyczny, stosowany miejscowo, stabilizator komórek tucznych, np. kromoglikan sodu 2% (lek na receptę) lub lodoksamid 0,1% lub podwójnie działający lek przeciwhistaminowy/stabilizator komórek tucznych, np. olopatadynę 0,1% (off-label) lub ketotifen 0,025 (off-label). (jakość dowodów: niska, siła zalecenia: słaba) (GRADE*: Level of evidence=low, Strength of recommendation=weak) <u>Zapalenie spojówek (sezonowe i całoroczne alergiczne)</u> <u>Leczenie nefarmakologiczne</u> - Identyfikacja alergenów: dokładny wywiad i ewentualnie wykorzystanie dziennika objawów dopasowanego do kalendarza pylenia. - Zalecenie unikania alergenów

	• Chłodne okłady w celu złagodzenia objawów • Zalecenie unikania pocierania oczu (powoduje mechaniczną degranulację komórek tucznych). • Rozważenie tymczasowego zaprzestania noszenia soczewek kontaktowych. (jakość dowodów: niska, siła zalecenia: silna) (GRADE*: Level of evidence=low, Strength of recommendation=strong) <u>Leczenie farmakologiczne</u> • Środki nawilżające do oczu w celu złagodzenia objawów; (jakość dowodów: niska, siła zalecenia: silna) (GRADE*: Level of evidence=low, Strength of recommendation=strong) • Jeśli występują objawy ze strony nosa, należy rozważyć ogólnoustrojowe leki przeciwhistaminowe (np. tabletki cetyryzyny lub loratadyny raz na dobę) jako alternatywę/uzupełnienie leczenia miejscowego. (jakość dowodów: niska, siła zalecenia: silna) (GRADE*: Level of evidence=low, Strength of recommendation=strong) Różne opcje leczenia miejscowego są dostępne, jednak brakuje wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie jednego rodzaju leku. Wybór leku może jednak zależeć od wskazań rejestracyjnych (zob. <i>Optometrists Formulary</i> https://www.college-optometrists.org/clinical-guidance/optometrists-formulary), przestrzegania zaleceń przez pacjenta, kosztów oraz dostępności preparatów bez konserwantów (jeśli są wymagane). Schemat dawkowania dwa razy dziennie w przypadku leków przeciwhistaminowych o podwójnym działaniu może być korzystny dla osób noszących soczewki kontaktowe oraz dzieci w wieku szkolnym. <u>Zalecane leki:</u> • podawane miejscowo stabilizatory komórek tucznych, np. kromoglikan sodu 2%, lodoksamid 0,1%. • podawane miejscowo leki przeciwhistaminowe, np. krople do oczu antazolina 0,5% (jedyne dostępne bez recepty preparat [Otrivine-Antistin] zawiera również ksylometazolinę 0,05%) • podawane miejscowo lek przeciwhistaminowy + inhibitor komórek tucznych, np. krople do oczu olopatadyna 0,1%, krople do oczu ketotifen 0,025% • podawane miejscowo NLPZ, np. diklofenak sodu 0,1%. (jakość dowodów=umiarkowana, siła zaleceń=silna) (GRADE*: Level of evidence=moderate, Strength of recommendation=strong)
Nazwa organizacji/autorzy: Ronconi et al., panel ekspertów z the Brazilian Society of Pediatric Ophthalmology, the Brazilian Council of Ophthalmology, the Brazilian Society of Pediatrics, the Brazilian Association of Allergy and Immunology Tytuł: <i>Brazilian guidelines for the monitoring and treatment of pediatric allergic conjunctivitis [28]</i>	<u>Środki nefarmakologiczne</u> • Środki nefarmakologiczne obejmują ogólne środki środowiskowe mające na celu zmniejszenie narażenia na alergeny (np. eliminację kurzu domowego, grzybów i pyłków) oraz konkretne działania, takie jak stosowanie okładów z zimnej wody, sztucznych łez niezawierających konserwantów oraz miejscowe oczyszczanie roztworem soli fizjologicznej w celu wypłukania alergenów ze spojówki i obkurczenia naczyń spojówkowych, aby złagodzić obrzęk i przekrwienie. Ponadto można stosować okulary przeciwsłoneczne, aby zapobiec kontaktowi z alergenami i złagodzić światłowstręt (stopień rekomendacji A). <u>Leczenie miejscowe</u> • Podawane miejscowo leki przeciwhistaminowe do oczu pierwszej generacji działają poprzez blokowanie receptora H1; są jednak słabo tolerowane i mają ograniczone siłę działania (stopień rekomendacji D). Ich połączenie z lekami obkurczającymi naczynia krwionośne rozszerza

Rok: 2022 Jakość dowodów/siła rekomendacji: SIGN	ich działanie terapeutyczne, chociaż mogą wystąpić częste działania niepożądane w postaci przekrwienia oczu po zaprzestaniu stosowania leku i tachyfilaksji. • Długotrwałe stosowanie leków zwężających naczynia krwionośne nie jest zalecane, a leki te należy podawać ostrożnie pacjentom z jaskrą, nadciśnieniem tętna lub chorobami układu krążenia (stopień rekomendacji D). • Stabilizatory błony komórek tucznych działają poprzez hamowanie degranulacji komórek tucznych. Środki te muszą być podawane co 6 do 8 godzin przez co najmniej 2 tygodnie; w związku z tym przestrzeganie ich stosowania jest ogólnie niskie (stopień rekomendacji A). • Środki o wielokierunkowym działaniu działają jako stabilizatory komórek tucznych, selektywni antagoniści receptora H1 (olopatadyna i ketotifen) oraz modulatory aktywności przeciwzapalnej eozynofili. Niektóre, takie jak epinastyna, działają na receptory H1 (zmniejszając swędzenie) i receptory H2 (zmniejszając rozszerzenie naczyń krwionośnych), podczas gdy inne, takie jak alcaftadyna, blokują również receptory H4. Leki działające wielokierunkowo mają szybkie i długotrwałe działanie i okazały się skuteczniejsze niż fluorometolol w leczeniu SAC (stopień rekomendacji A). • Podawane miejscowo NLPZ mają udowodnioną skuteczność w zwalczaniu przekrwienia i swędzenia spojówek (stopień rekomendacji A). Ketorolak jest zatwierdzony do leczenia AC, ale odnotowano, że jest mniej skuteczny niż olopatadyna i emedastyna. Stosowanie podawanych miejscowo NLPZ u dzieci jest również ograniczone przez uczucie pieczenia. • Podawane miejscowo kortykosteroidy do oczu nie są uważane za terapię pierwszego wyboru w przypadku AC, chociaż leki w niższych stężeniach (fluorometolol, loteprednol i rimexolon) mogą być stosowane w leczeniu umiarkowanego stanu zapalnego. Lekami z wyboru w przypadku ciężkiego stanu zapalnego są deksametazon i prednizolon (stopień rekomendacji B). • Pacjenci z ciężkim alergicznym zapaleniem rogówki i spojówki, olbrzymiobrodawkowym zapaleniem spojówek, intensywnym zajęciem układu limficznego lub nawracającymi owrzodzeniami rogówki mogą otrzymać nadwardówkową iniekcję kortykosteroidów jako opcję leczenia uzupełniającą. Zadowalające wyniki można osiągnąć stosując zastrzyki od 0,4 do 0,5 ml fosforanu deksametazonu (4 mg/ml), octanu prednizolonu (40 mg/ml) lub octanu triamcynolonu (10,5 mg/ml). Powtarzane zastrzyki mogą być wskazane w odstępach około 6 miesięcy (stopień rekomendacji D). • Podawane miejscowo kortykosteroidy donosowe nie są uważane za leczenie z wyboru w przypadku AC, ale mogą łagodzić objawy oczne poprzez zmniejszenie odruchu nosowo-ucznego u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek. W szczególności, furoinian mometazonu, furoinian flutikazonu i furoinian flutikazonu z azelastyną mogą łagodzić objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (stopień rekomendacji A). Leczenie ogólnoustrojowe • Leki przeciwhistaminowe H1 pierwszej generacji nie są zalecane ze względu na ich działanie uspokajające i antycholinergiczne. Leki drugiej generacji (desloratadyna, ebastyna, loratadyna i rupatadyna) mają podobną skuteczność, ale łatwiejszy do opanowania profil sedacji i mniej działań niepożądanych (stopień rekomendacji B). Immunoterapia • Prog wrażliwości spojówek na alergen wzrasta od stanu przed immunoterapią do stanu po immunoterapii, a leczenie powoduje również 63% zmniejszenie zapotrzebowania na leki u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek lub SAC, ale nie u pacjentów z PAC (stopień rekomendacji A).
--	---

Nazwa organizacji/autorzy: Winters S. Tytuł: <i>Conjunctivitis: Diagnosis and Management [29]</i> Rok: 2024 Jakość dowodów/siła rekomendacji: SORT evidence rating system	Miejskowe leki przeciwhistaminowe o działaniu stabilizującym komórki tuczne są standardem leczenia całorocznego i sezonowego alergicznego zapalenia spojówek. (B)
---	---

W dokumencie *Brazilian guidelines for the monitoring and treatment of pediatric allergic conjunctivitis* przedstawiono następujący podział na metody leczenia w zależności od stopnia nasilenia objawów.

Tabela 15. Zastosowanie metod leczenia alergicznego zapalenia spojówek w zależności od jego nasilenia (stopień rekomendacji D w skali SIGN)

Postać alergicznego zapalenia spojówek/ Leczenie	Łagodna	Umiarkowana sezonowa	Umiarkowana całoroczna	Ciężka	Stany zagrażające wzrokowi
Środki niefarmakologiczne	x	x	x	x	x
Sztuczne łzy	x	x	x	x	x
Miejskowe leki obkurczające naczynia	x	x	x	x	x
NLPZ	x				
Selektywni antagoniści receptora H1 i stabilizatory komórek tucznych	x	x	x	x	x
Łagodne kortykosteroidy		x	x		
Cyklosporyna			x		
Kortykosteroidy		Tylko przy zajęciu rogówki	Tylko przy zajęciu rogówki	x	x
Takrolimus				x	x
Kortykosteroidy podawane nadtwardówkowo					x
Wycięcie brodawek					x
Oczyszczanie owrzodzeń					x
Immunoterapia			x ¹	x ¹	x ¹
Przeciwciała monoklonalne				x ²	x ²
Doustne leki przeciwhistaminowe / antyleukotrienowe		x	x	x	x
Doustne kortykosteroidy		x ³	x ³	x ³	x ³
NLPZ (ang. nonsteroidal anti-inflammatory drugs) - niesteroidowe leki przeciwzapalne ¹ Rozważyć swoistą immunoterapię w przypadkach przewlekłych lub w przypadku współwystępowania innych alergii. ² Rozważyć terapię przeciwciałami monoklonalnymi. ³ Stosować w przypadku współwystępowania objawów ze strony nosa.					

4. Interwencja – Staloral 300

Staloral 300 jest produktem leczniczym, w skład którego wchodzi wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki roślin) lub mieszanka wyciągów alergenowych. Dostępny jest w postaci roztworu do stosowania podjęzykowego (SLIT) w dawce 10 IR⁸ i w dawce 300 IR.

Staloral 300 dostępny jest w postaci wyciągów pojedynczych alergenów, pochodzenia roślinnego (tymotka, olcha czarna, brzoza biała, oliwka europejska, leszczyna) lub roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), a także mieszanki wyciągów alergenowych (5 traw lub mieszanka roztoczy kurzu domowego). Poniżej przedstawiono tabelę, zamieszczoną w ChPL Staloral 300, przedstawiającą wykaz dostępnych wyciągów alergenów. Niniejszy raport dotyczy oceny produktu leczniczego Staloral 300 z wyciągami alergenów pyłku traw 688 i brzozy 615.

WYCIĄGI ALERGENOWE POCHODZENIA ROŚLINNEGO – (PYŁKI ROŚLIN)	
Trawy i zboża	Drzewa
661 Tymotka łąkowa (<i>Phleum pratense</i>)	609 Olcha czarna (<i>Alnus glutinosa</i>) 615 Brzoza biała (<i>Betula alba</i>) 651 Oliwka europejska (<i>Olea europea</i>) 649 Leszczyna (<i>Corylus avellana</i>)

WYCIĄGI ALERGENOWE ROZTOCZY KURZU DOMOWEGO	MIESZANKI WYCIĄGÓW ALERGENOWYCH
315 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> 314 <i>Dermatophagoides farinae</i>	POCHODZENIA ROŚLINNEGO: 688 5 traw (kupkówka pospolita, tomka wonna, życica trwała, wiechlina łąkowa, tymotka łąkowa) ROZTOCZY KURZU DOMOWEGO: 350 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>

Rysunek 2. Wykaz wyciągów alergenowych zawartych w Staloral 300

Zarejestrowane wskazanie obejmuje schorzenia alergiczne (typ I alergii wg klasyfikacji Gella i Coombsa), objawiające się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) o charakterze sezonowym lub całorocznym. Nie zaleca się stosowania immunoterapii alergenowej u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego, ponieważ obejmuje wyłącznie populację ze zdiagnozowanymi schorzeniami alergicznymi przez pyłek traw lub brzozy. Dodatkowym kryterium kwalifikującym jest ograniczenie wiekowe do populacji pediatrycznej od ukończonego 5. roku życia.

Produkt leczniczy Staloral 300 zawierający mieszanki wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego (350 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) jest już refundowany w ramach refundacji aptecznej w populacji 12-17 lat w leczeniu alergicznego nieżyty nosa.

Dokładny mechanizm działania alergenów stosowanych w swoistej immunoterapii nie jest w pełni poznany. Wiadomo jednak, że immunoterapia powoduje zmiany w odpowiedzi limfocytów T na podawany alergen,

⁸ IR (wskaźnik reaktywności): Wyciąg alergenowy osiąga aktywność 100 IR/ml, jeśli w teście skórnym punktowym wykonanym za pomocą igły do nakłuwania Stallerpoint wywołuje rumień o średnicy 7 mm (średnia geometryczna) u 30 osób uczulonych na dany alergen. Ponadto wrażliwość badanych osób jest potwierdzana dodatnią reakcją na fosforan kodeiny (9%) lub dichlorowodorek histaminy (10 mg/ml) w tym samym teście skórnym.

zwiększa stężenie swoistych przeciwciał IgG4 i/lub IgG1, a niekiedy również IgA, przy jednoczesnym obniżeniu poziomu swoistych przeciwciał IgE.

Zarówno wczesna, jak i prawdopodobnie późna odpowiedź immunologiczna są związane ze zmianami w aktywności limfocytów T. Dodatkowo swoista immunoterapia indukuje trwałą odpowiedź immunologiczną dzięki mechanizmowi swoistej pamięci immunologicznej.

Urzędem wydającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pierwszą decyzję o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu podjęto 29 kwietnia 2004 roku.

4.1 Dawkowanie

Pojedyncza dawka produktu leczniczego przyjmowana jest poprzez naciśnięcie tłoczka, utrzymywana jest pod językiem przez dwie minuty, a następnie połykana.

Schemat leczenia podstawowego (nasycającego) ze stopniowym zwiększaniem dawki został zamieszczony w tabeli poniżej, z jednoczesnym zastrzeżeniem, iż schemat należy traktować jako przykład leczenia – można go modyfikować w zależności od reakcji pacjenta.

Tabela 16. Schemat dawkowania w ramach leczenia nasycającego.

Pierwszy tydzień			Drugi tydzień		
Stężenie: 10 IR/ml			Stężenie: 300 IR/ml		
Dzień	Liczba naciśnień	Dawka (IR)	Dzień	Liczba naciśnień	Dawka (IR)
1	1	2	6	1	60
2	2	4	7	2	120
3	3	6	8	3	180
4	4	8	9	4	240
5	5	10			

Leczenie podtrzymujące zaczyna się od dnia 10., maksymalna tolerowana dawka powinna być przyjmowana codziennie lub 3 razy w tygodniu. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego to przynajmniej 4 naciśnięcia 3 razy w tygodniu lub 2 do 4 naciśnień podawanych codziennie, przy zastosowaniu roztworu o stężeniu 300 IR/ml.

Wielkość dawki nie zależy od wieku, lecz od stopnia indywidualnej reaktywności pacjenta.

W przypadku alergii całorocznej (kurz domowy), zaleca się kontynuować leczenie przez cały rok. Leczenie odczuwające na ogół trwa od 3 do 5 lat.

W przypadku alergii sezonowej, zaleca się rozpocząć leczenie przed sezonem pylenia i kontynuować aż do końca sezonu pylenia. Immunoterapię można prowadzić przez kilka sezonów w kolejnych następujących po sobie latach.

Zgodnie z zapisami ChPL preparatu Staloral, swoista immunoterapia wykazuje wyższą skuteczność, gdy zostaje rozpoczęta w młodszym wieku.

W przypadku przerwania stosowania produktu leczniczego Staloral 300 na krócej niż tydzień zaleca się kontynuowanie terapii stosując ostatnią przyjętą dawkę. W przypadku przerwania leczenia na dłużej niż tydzień zaleca się kontynuować leczenie rozpoczynając od jednego naciśnięcia z ostatnio używanej fiołki, a następnie należy zwiększać dawkę zgodnie ze schematem dawkowania, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej.

4.2 Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Staloral 300

Lek Staloral 300 został wprowadzony do refundacji z dniem 1 kwietnia 2024 roku we wskazaniu „Leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E)” jako odpowiednik dla leku Acarizax (лиофилизат дoустны, 12 SQ-HDM).

Przedmiotowy wniosek dotyczy refundacji Staloral 300 w leczeniu schorzeń alergicznych (nieżyt nosa, zapalenie spojówek, astma), wywołanych alergiami na pyłek traw lub brzozy w populacji pediatrycznej od ukończonego 5. roku życia, co stanowi rozszerzenie populacji możliwość stosowania w alergiach objawiających się sezonowo.

4.2.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT

Produkt leczniczy Staloral 300 dotychczas nie był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

4.2.2 Rekomendacje organizacji zagranicznych

HAS (Haute Autorité de Santé) w 2018 wydał opinię dotyczącą przyjęcia projektu rekomendacji na temat alergenów przygotowywanych indywidualnie dla pacjentów. Opinia została opublikowana do konsultacji publicznych. W przedmiotowym procesie oceniano również produkt leczniczy Staloral – przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla Staloral oraz meta-analizy obejmujące badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo innych immunoterapii alergenowych w leczeniu również populacji pediatrycznej (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/cteval278_apsi_projet_recommandation_ct_cd_20171213.pdf, HAS 2017). Poniżej przedstawiono dokładne omówienie odnalezionej rekomendacji.

Zgodnie z artykułami L161-39 i R161-71 francuskiego kodeksu ubezpieczeń społecznych, Dyrekcja ds. Ubezpieczeń Społecznych zwróciła się 27 maja 2016 roku do HAS z prośbą o zajęcie stanowiska w sprawie warunków refundacji alergenów przygotowywanych na potrzeby konkretnego pacjenta (APSI, fr. *allergènes préparés pour un seul individu*), biorąc pod uwagę ich miejsce w strategii terapeutycznej, dostępne alternatywy (np. GRAZAX i ORALAIR), skuteczność i ewentualne działania niepożądane, ciężkość objawów alergii oraz znaczenie dla zdrowia publicznego.

Dokument jest odpowiedzią HAS, opartą na zebranej, wyselekcjonowanej i przeanalizowanej literatury naukowej, z uwzględnieniem metaanaliz, badań dostarczonych przez firmy farmaceutyczne, opinii ekspertów i zainteresowanych stron. Projekt rekomendacji został poddany konsultacjom publicznym.

APSI to produkty stosowane w ramach immunoterapii alergenowej (ITA). Polega ona na wielokrotnym podawaniu pacjentowi uczulonemu stopniowo zwiększanych dawek ekstraktu alergenowego, drogą podjęzykową lub podskórną, w celu zmniejszenia objawów wynikających z ekspozycji na alergen wywołujący reakcję. Celem ITA jest zmniejszenie indywidualnej wrażliwości pacjenta na dany alergen poprzez stopniową modulację odpowiedzi immunologicznej organizmu, tak aby zmienić naturalny przebieg choroby alergicznej.

OCENA EFEKTYWNOŚCI

Niezależnie od tego, jaki stan jest celem leczenia, czy jest to alergiczny nieżyt nosa, czy astma alergiczna, badania kliniczne oceniające skuteczność APSI (w tym Staloral) często wiąże się z licznymi błędami metodologicznymi, które utrudniają ich interpretację. Sugerują jednak, że wśród tych produktów zauważalny jest pozytywny wpływ na przebieg choroby. W przeprowadzonych metaanalizach badań klinicznych, w których uczestniczyła zazwyczaj niewielka liczba osób, kryteria włączenia różniły się znacznie między badaniami, jak również badania dotyczyły różnych alergenów. Stanowi to o wysokiej heterogeniczności badań, co nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Zgodnie z zaleceniami konsensusu ekspertów i przeglądami literatury, immunoterapia jest skuteczna w łagodzeniu objawów astmy alergicznej i alergicznego nieżytu nosa zwłaszcza według Amerykańskiej i Europejskiej Akademii Alergii. W dłuższej perspektywie nie wiadomo, jaka będzie wyższość skuteczności jednej technologii nad drugą. Wszystkie dane wskazują na skuteczność APSI (w tym Staloral), która jest niska i nieprawidłowo przedstawiona.

OCENA TOLERANCJI – ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Podanie podjęzykowe wiąże się z łagodnymi skutkami ubocznymi. Są to skutki głównie żołądkowo-jelitowe i oddechowe.

Droga podskórna powoduje częstsze i poważniejsze działania niepożądane niż te obserwowane przy podaniu podjęzykowym. Ta droga podawania prowadzi do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia i dotyczy układu oddechowego. Dane z zakresu nadzoru nad farmakoterapią i metaanalizy wskazują, że droga podskórna jest gorzej tolerowana niż droga podjęzykowa. Badanie przeprowadzone w USA szacuje, że ryzyko reakcji anafilaktycznej ogólnoustrojowej po podaniu podskórnym występują średnio w liczbie 1 na 1000 zastrzyków.

ALTERNATYWY TERAPEUTYCZNE

Preparat ACARIZAX opiera się na standaryzowanych ekstraktach alergenowych roztoczy kurzu domowego podawanych drogą doustną podjęzykowo. Wskazany jest u osób dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których, na podstawie rozpoznania łącząc sugerowaną historię kliniczną i pozytywny wynik testu uczulenia na roztocza kurzu domowego (test punktowy skóry i/lub obecność swoistych IgE), występują: przewlekły umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa wywołany roztoczymi kurzu, który nie jest wystarczająco kontrolowany poprzez leczenie objawowe i/lub astma alergiczna na roztocza kurzu domowego niewystarczająco kontrolowana wziewnymi kortykosteroidami i wiąże się z łagodnym do ciężkiego alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wywołanym roztoczymi kurzu. Należy przebadать pacjenta pod kątem astmy przed rozpoczęciem leczenia, by wykluczyć przeciwwskazania do podania leku.

GRAZAX to lek oparty na ekstrakcie alergenowym z pyłków tymotki łąkowej. Posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu odczulającym w celu modyfikacji rozwoju nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek wywołanego pyłkami traw u dorosłych i dzieci (od 5. roku życia) z objawami klinicznymi wynikającymi z alergii na pyłki trawy z potwierdzeniem diagnostycznym w postaci dodatniego testu skórniego na obecność pyłków traw i/lub obecności swoistych dla pyłków traw IgE. Należy dokładnie przebadать dzieci, które mają rozpocząć terapię.

ORALAIR składa się z alergenów w postaci wyciągu z pyłków następujących traw: kupkówka pospolita (*Dactylis glomerata* L.), trawa słodka (*Anthoxanthum odoratum* L.), życica trwała (*Lolium perenne* L.), wiechlina łąkowa (*Poa pratensis* L.), tymotka łąkowa (*Phleum pratense* L.). Lek podaje się podjęzykowo. Posiada pozwolenie na

dopuszczenie do obrotu w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, lub bez zapalenia spojówek, na pyłki traw, u dorosłych, młodzieży i dzieci (od 5. roku życia), wykazujących istotne objawy kliniczne z potwierdzeniem diagnostycznym na podstawie dodatniego wyniku testu skórniego na pyłki traw i/lub obecności swoistych dla pyłków IgE traw.

Tabela 17. Zalecenia dot. wybranych produktów leczniczych

Nazwa leku	Ekstrakt alergenowy	Podsumowanie wskazania	Data opinii	SMR	ASMR	Refundacja (poziom)
ACARIZAX liofilizat doustny (ALK-ABELLO)	Roztocza	Przewlekły alergiczny nieżyt nosa umiarkowany do ciężkiego niewystarczająco kontrolowany i/lub astma alergiczna niewystarczająco kontrolowana, związana z alergicznym nieżytem nosa łagodnym do ciężkiego.	22 lutego 2017	Słabe	V poziom (brak poprawy)	Tak (15%)
GRAZAX liofilizat doustny (ALK-ABELLO)	Pyłek tymotki lipkowej	Odczulanie w celu zmiany przebiegu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek	20 stycznia 2016	Słabe	IV poziom (niska poprawa)	Tak (15%)
ORALAIR tabletki podjęzykowa (STALLERGENES)	Pyłki trawy	Alergiczny nieżyt nosa, z lub bez zapalenia spojówek	20 marca 2012	Słabe	IV poziom (niska poprawa)	Tak (15%)

Alternatywne terapie ACARIZAX, GRAZAX i ORALAIR, posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Pomimo precyzyjnych wskazań, nie obejmują one wszystkich alergenów, schorzeń ani dawek.

Miejsce w strategii terapeutycznej

Niezależnie od rodzaju alergii, zaleca się – zawsze gdy to możliwe – wdrożenie ukierunkowanego unikania alergenu u danego pacjenta, szczególnie u dzieci (zgodnie z konsensusem ekspertów). Nie należy rozpoczynać immunoterapii bez precyzyjnej diagnozy uczulenia na konkretny alergen oraz oceny wpływu tego uczulenia na objawy pacjenta. Skuteczność i tolerancja terapii powinny być ocenione po roku, aby zdecydować o jej kontynuacji. Immunoterapia alergenowa zmniejsza stan zapalny wywołany przez alergen, działając przyczynowo na układ odpornościowy (zgodnie z konsensusem ekspertów). Tylko niektóre alergeny zostały przebadane w sposób umożliwiający sformułowanie zaleceń.

Komisja ds. Przejrzystości (fr. *Commission de la Transparence*) podczas oceny leków GRAZAX i ORALAIR (opinie z 21 lipca 2010 r. i 28 marca 2012 r.) zaznaczyła, że: „Leczenie immunoterapią alergenową wymaga, aby: pacjent był zmotywowany, dolegliwości były wystarczająco uciążliwe, a leczenie objawowe nieskuteczne; alergen został zidentyfikowany na podstawie wywiadu z pacjentem oraz testów skórnych i/lub badań krwi.” Alternatywne terapie opierają się na standaryzowanych ekstraktach różnych alergenów. Nie obejmują one zatem wszystkich alergenów, które mogą być stosowane w ramach leczenia APSI (w tym Staloral). Ponadto, APSI mają zmienne dawkowanie dostosowane do każdego pacjenta.

Alergiczny nieżyt nosa

Na podstawie międzynarodowego konsensusu, strategia terapeutyczna w leczeniu alergicznego nieżytu nosa została doprecyzowana we Francji w ramach porozumienia ekspertów reprezentujących różne towarzystwa naukowe (*Société Française d'Allergologie, Société Française d'Oto-Rhyno Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale oraz Société Française de Pédiatrie*).

LECZENIE OBJAWOWE FARMAKOLOGICZNE

Leki antyhistaminowe:

Skuteczność leków antyhistaminowych została udowodniona we wszystkich objawach nosowych, w tym – choć w mniejszym stopniu – w przypadku niedrożności nosa. Nie wskazuje się różnic w skuteczności poszczególnych leków antyhistaminowych w odniesieniu do objawów nieżytu nosa. Leki antyhistaminowe I generacji mają działanie uspokajające. W leczeniu alergicznego nieżytu nosa należy stosować wyłącznie leki antyhistaminowe II generacji (zgodnie z konsensusem ekspertów).

Glikokortykosteroidy:

Skuteczność donosowych glikokortykosteroidów została udowodniona we wszystkich objawach alergicznego nieżytu nosa. Ich skuteczność ogólnie przewyższa skuteczność leków przeciwhistaminowych II generacji w łagodzeniu objawów nosowych. Nie ma jednoznacznych dowodów na różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy poszczególnymi donosowymi kortykosteroidami. Tolerancja miejscowa i ogólna jest bardzo dobra przy zalecanych dawkach. Donosowe glikokortykosteroidy są zalecane jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku ciężkiego alergicznego nieżytu nosa oraz jako leczenie drugiego wyboru w przypadku nieskuteczności leków antyhistaminowych (zgodnie z konsensusem ekspertów). We wszystkich przypadkach, a szczególnie u dzieci, należy dążyć do stosowania minimalnej skutecznej dawki donosowych kortykosteroidów (zgodnie z konsensusem ekspertów). Glikokortykosteroidy podawane domięśniowo są przeciwwskazane. Doustnych glikokortykosteroidów należy unikać i stosować wyłącznie przez krótki czas ze względu na działania niepożądane (zgodnie z konsensusem ekspertów).

MIEJSCE APSI (W TYM STALORAL) W STRATEGII TERAPEUTYCZNEJ

W przypadku nieżytu nosa wywołanego przez pyłki, immunoterapia jest zalecana, gdy:

- + ma on ciężki przebieg,
- + nie jest dobrze kontrolowany lekami objawowymi,
- + pacjent odmawia leczenia farmakologicznego lub występują istotne działania niepożądane.

Pozytywny wynik testów alergologicznych musi być skorelowany z objawami nieżytu nosa. W przypadku całorocznego nieżytu nosa, immunoterapia jest zalecana, gdy:

- + nieżyt nosa ma ciężki i/lub przewlekły przebieg,
- + szczególnie jeśli towarzyszy mu łagodna lub umiarkowana astma.

APSI (w tym Staloral) stanowią spersonalizowane leczenie przyczynowe drugiego rzutu w ciężkim nieżycie nosa i zapalenia spojówek. APSI (w tym Staloral) umożliwiają stosowanie mieszanek alergenów w przypadku złożonych alergii, z zachowaniem zasad dobrej praktyki (łączenie kompatybilnych alergenów, ocena wpływu poszczególnych alergii na pogorszenie jakości życia pacjenta). Dzięki temu możliwe jest leczenie pacjentów z wieloma alergiami jednocześnie (polialergików).

Alergiczny nieżyt nosa:

- + APSI (alergenowe preparaty stosowane w immunoterapii swoistej) są leczeniem drugiego rzutu w ciężkim nieżycie nosa, gdy leczenie objawowe jest nieskuteczne lub źle tolerowane.
- + Stanowią leczenie trzeciego rzutu, gdy alergen objęty jest preparatami ACARIZAX, GRAZAX lub ORALAIR, a stan pacjenta odpowiada wskazaniom zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (AMM).

Astma alergiczna

Leczenie astmy opiera się na stopniowaniu terapii i obejmuje dwa główne typy leków objawowych:

- + Leczenie napadu: wziewne krótko działające beta2-mimetyki (SABA, ang. *short-acting beta₂-agonists*).
- + Leczenie przewlekłe: wziewne glikokortykosteroidy (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) w monoterapii lub w połączeniu z:
 - długo działającymi beta2-mimetykami (LABA, ang. *long-acting beta₂-agonists*),
 - antagonistami receptora leukotrienowego,
 - lekami antycholinergicznymi,
 - teofiliną o przedłużonym uwalnianiu.

W ciężkiej astmie przewlekłej można dodać teofilinę, a w razie nieskuteczności – krótko- lub długoterminowe leczenie doustnymi kortykosteroidami. Alternatywą w ciężkiej astmie alergicznej może być:

- + omalizumab (przeciwciało anti-IgE),
- + mepolizumab (przeciwciało anti-IL5) – w astmie eozynofilowej.

MIEJSCE APSI (W TYM STALORAL) W LECZENIU ASTMY

Strategia leczenia astmy u pacjentów powyżej 12. roku życia została określona w zaleceniach francuskich (SPLF, 2007).

- + Immunoterapia alergenowa może być dodana do standardowego leczenia astmy, jeśli objawy kliniczne i wyniki badań wskazują na istotną rolę konkretnego alergenu (np. roztocza, trawy, brzoza, ambrozja), dla którego udokumentowano skuteczność i bezpieczeństwo.
- + Droga podjęzykowa jest skuteczna i bezpieczniejsza.
- + Droga podskórna również jest skuteczna, ale wiąże się z ryzykiem (anafilaksja, zaostrzenie astmy), dlatego wymaga ścisłego przestrzegania zasad bezpieczeństwa.

Przeciwwskazania do immunoterapii podskórnej obejmują:

- + źle kontrolowaną astmę,
- + leczenie beta-blokerami (ryzyko nieskuteczności adrenaliny),
- + przewidywaną niską współpracę pacjenta,
- + ciężkie choroby współistniejące lub autoimmunologiczne.

Według SPLF (2007), immunoterapia alergenowa może być stosowana tylko u pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą i prawidłową czynnością płuc (FEV1 > 70% wartości należnej), ze względu na ryzyko skurczu oskrzeli. Zalecenie to opierało się głównie na danych dotyczących immunoterapii podskórnej.

Obecnie lekarze specjalizujący się w leczeniu chorób alergicznych częściej stosują immunoterapię podjęzykową, nie tylko u pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą, ale również u tych z częściowo kontrolowaną astmą, pod warunkiem że FEV1 wynosi co najmniej 70%.

Zgodnie z GINA (2017)

Immunoterapia alergenowa może być opcją terapeutyczną, gdy alergia odgrywa dominującą rolę w przebiegu astmy, szczególnie jeśli współwystępuje z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek.

Zgodnie z zaleceniami American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

Immunoterapia może być rozważana, jeśli:

- + istnieje wyraźny związek między astmą a ekspozycją na alergen,
- + wykryto swoiste przeciwciała IgE wobec tego alergenu,

- + oraz spełnione są następujące kryteria:
 - słaba odpowiedź na leczenie objawowe lub środki unikania alergenu,
 - nietolerancja leków objawowych,
 - współistniejący alergiczny nieżyt nosa,
 - długotrwałe objawy.

PODSUMOWANIE – MIEJSCE APSI (W TYM STALORAL) W LECZENIU ASTMY ALERGICZNEJ

APSI (w tym Staloral) stanowią leczenie drugiego rzutu w astmie alergicznej o nieciężkim przebiegu, z FEV1 $\geq$ 70%, gdy leczenie farmakologiczne nie zapewnia wystarczającej kontroli. Są również leczeniem trzeciego rzutu, gdy alergen objęty jest preparatem Acarizax.

Znaczenie dla zdrowia publicznego

- + Obciążenie zdrowotne choroby zależy od liczby dotkniętych nią osób oraz jej ciężkości.
- + Alergiczny nieżyt nosa dotyczy dużej części populacji, ale jego ciężkość jest niewielka, dlatego jego wpływ na zdrowie publiczne jest niewielki.
- + Astma alergiczna, ze względu na potencjalną ciężkość i dużą częstość występowania, ma istotne znaczenie dla zdrowia publicznego.
- + Poprawa leczenia tych chorób nie została uwzględniona w krajowym planie zdrowia publicznego.
- + Na podstawie badań klinicznych i metaanaliz, wpływ APSI (w tym Staloral) na zmniejszenie chorobowości w porównaniu z placebo jest słabo udokumentowany i można go co najwyżej uznać za niewielki.
- + Nie oczekuje się istotnej poprawy jakości życia.
- + Przeniesienie wyników badań klinicznych do codziennej praktyki jest ograniczone, m.in. z powodu problemów z przestrzeganiem zaleceń, a leczenie wymaga długotrwałego stosowania.
- + Nie badano wpływu APSI (w tym Staloral) na zmniejszenie korzystania z opieki zdrowotnej (wizyty, hospitalizacje).
- + W związku z tym APSI (w tym Staloral) nie mają istotnego znaczenia dla zdrowia publicznego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy alergicznej.

Biorąc pod uwagę, że:

- + APSI (w tym Staloral) dotyczą alergii, które mogą pogarszać jakość życia z powodu wywoływanych przez nie dolegliwości, a w przypadku astmy mogą – choć rzadko – prowadzić do powikłań wymagających pilnej interwencji.
- + Dostępne dane wskazują na słabą i słabo udokumentowaną skuteczność APSI (w tym Staloral).
- + APSI (w tym Staloral) powodują zazwyczaj łagodne działania niepożądane, jednak podanie podskórne wiąże się z większym ryzykiem poważnych działań niepożądanych niż droga podjęzykowa.
- + Miejsce APSI (w tym Staloral) w terapii – biorąc pod uwagę dostępne alternatywy (ACARIZAX, GRAZAX, ORALAIR) – powinno być drugorzędowe, po leczeniu objawowym, a nawet trzeciorzędowe, jeśli możliwe jest zastosowanie tych alternatyw.
- + Pomimo dużej liczby pacjentów, APSI (w tym Staloral) nie wydają się mieć znaczenia dla zdrowia publicznego.

HAS zaleca:

- + Ujednolicenie zasad refundacji APSI (w tym preparatu Staloral) z obowiązującymi dla alternatywnych terapii, z wyjątkiem form iniekcyjnych, których finansowanie ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia.

- + W przypadku zmiany warunków refundacji, ze względu na możliwe trudności finansowe pacjentów będących w trakcie leczenia (które może być całoroczne), należy wprowadzić szczególne zasady przejściowe, aby zapewnić ciągłość terapii.
- + W ramach rekomendacji HAS zaleca się, by podczas rozmów producenci zaproponowali nowe badania, mające na celu wykazanie klinicznego wpływu leczenia APSI (w tym Staloral) . W związku z tym jest zamiar ponownego ocenienia tych produktów w ciągu maksymalnie 5 lat, mając nadzieję, że nowe badania będą spełniały aktualne standardy metodologiczne i pozwolą na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

4.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla leku Staloral

Lek Staloral jest obecnie refundowany w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E)” i znajduje się w grupie limitowej 214.7, *Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego*.

5. Dobór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi HTA [30] komparator stanowić powinna przede wszystkim technologia medyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez lek objęty wnioskiem, uwzględniając przede wszystkim interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym. Dotyczy to wnioskowanej populacji, stanowiącej w opracowanej analizie populację pediatryczną od ukończonego 5. roku życia z nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej), spowodowanymi alergiami na pyłek traw lub brzozy.

Technologie obecnie finansowane ze środków publicznych, stanowiące immunoterapię alergenową, to Acarizax, Actair, Novo-Helisen Depot, Purethal, Grazax, Oralair oraz Allergovit. Preparat Purethal jest jedyną refundowaną immunoterapią alergenową w przypadku alergii wywołanych pyłkami roślin, zgodnie z sytuacją refundacją aktualną na dzień złożenia wniosku.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nieżytu nosa, zapalenia spojówek, nieżytu nosa i spojówek oraz astmy wywołanymi przez pyłki roślin oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce, uznano, że odpowiednim komparatorem dla Staloral 300 w niniejszej analizie będzie preparat Purethal stosowany w postaci immunoterapii podskórnej (SCIT).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową argumentację potwierdzającą wybór preparatu Purethal jako komparatora dla produktu leczniczego Staloral 300 we wnioskowanej populacji.

Tabela 18. Omówienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator

Komparator	Omówienie
Acarizax®	Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej. Produkt leczniczy Acarizax® nie jest refundowany w populacji ze stwierdzoną alergią na pyłki roślin. W związku z tym nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Acarizax jest preparatem służącym do immunoterapii alergenowej. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Acarizax zawiera standaryzowany wyciąg alergenowy roztocze kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinose</i>, zawierający 12 SQ-HDM* *SQ-HDM jest jednostką produktu ACARIZAX. SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości głównego alergenu oraz złożoności wyciągu alergenowego. HDM jest skrótem od ang. House Dust Mite – co oznacza roztocze kurzu domowego. Postać: liofilizat podjęzykowy. Produkt leczniczy Acarizax® jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: - umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; - astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana pomimo stosowania wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stopień zaawansowania astmy u pacjenta.

	W dniu 12.12.2024 r. wprowadzono ostatnią aktualizację/zmianę tekstu charakterystyki produktu leczniczego Acarizax®, w ramach której rozszerzono zarejestrowane wskazanie produktu o populację dziecięcą (5-11 lat). Obecnie, poza powyższymi wskazaniami dla populacji dorosłych w ChPL Acarizax® widnieje również zapis: Produkt leczniczy Acarizax jest wskazany do stosowania u dzieci (w wieku od 5 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Zakres wskazań objętych refundacją: Leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E); Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Produkt leczniczy należy do grupy limitowej 214.7 <i>Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego</i>. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 stycznia 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 grudnia 2020 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 12.12.2024 r. Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019).
Novo-Helisen Depot®	<u>Nie stanowi komparatora dla oceny technologii medycznej.</u> Produkt leczniczy Novo-Helisen nie jest refundowany do stosowania w leczeniu chorób alergicznych wywołanych alergią na pyłek roślin. W związku z tym nie może być komparatorem w niniejszej analizie. Wyciągi alergenowe przeznaczone są do odczyszczenia (immunoterapii swoistej) w schorzeniach alergicznych (IgE-zależnych), takich jak: alergiczny katar (nieżyt nosa), alergiczne zapalenie spojówek, alergiczna astma oskrzelowa itd., wywołane przez alergeny niemożliwe do wyeliminowania ze środowiska pacjenta. Novo-Helisen Depot jest stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 5 lat. Preparat Novo-Helisen Depot jest jedyną refundowaną immunoterapią alergenową w ANN spowodowanym kurzem domowym u pacjentów dorosłych. Zakres wskazań objętych refundacją: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Produkt leczniczy należy do grupy limitowej 214.1 <i>Alergeny kurzu domowego</i>. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 1993 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 stycznia 2014r. Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019).

	Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie immunoterapii alergenowej w ANN oraz astmie oskrzelowej z ANN spowodowanym kurzem domowym w formie immunoterapii podjęzykowej (SLIT) lub podskórnej (SCIT), u pacjentów, u których wcześniejsza farmakoterapia/kontrola czynników środowiskowych nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów.
Actair®	<u>Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej.</u> Produkt leczniczy Actair nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu chorób alergicznych wywołanych alergią na pyłek roślin. W związku z tym nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Standaryzowane wyciągi alergenów roztoczy kurzu domowego: <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> w równych częściach, 100 IR* lub 300 IR* na jedną tabletkę podjęzykową. *Wskaźnik reaktywności (ang. Index of Reactivity – IR): Jednostkę IR określono w celu mierzenia alergenicności wyciągu alergenu. Wyciąg alergenu zawiera 100 IR/ml, gdy w punktowym teście skórnym przy użyciu igły Stallerpoint® powoduje powstanie pęcherza o średnicy 7 mm u 30 pacjentów uczulonych na dany alergen (średnia geometryczna). Reaktywność skórna tych pacjentów jest jednocześnie wykazana przez dodatni wynik punktowego testu skórnego z użyciem 9% roztworu kodeiny fosforanu lub 10 mg/ml roztworu histaminy dichlorowodoru. Jednostka IR stosowana przez firmę Stallergenes nie jest porównywalna z jednostkami stosowanymi przez innych producentów alergenów. Zakres wskazań objętych refundacją: Leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). Produkt leczniczy należy do grupy limitowej 214.7 <i>Alergeny kurzu domowego – produkty do stosowania doustnego</i>. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.06.2022 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 12.01.2023 Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019).
Purethal®	<u>Stanowi komparator dla ocenianej technologii medycznej.</u> Preparat Purethal zawierający mieszaniki alergoidów pyłku roślin oraz pojedyncze alergoidy pyłków roślin jest objęty finansowaniem ze środków publicznych. Purethal stosowany jest w immunoterapii swoistej (leczeniu odczulającym) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym. Rozpoznanie powinno być oparte o szczegółowy wywiad potwierdzający wystąpienie u pacjenta reakcji nadwrażliwości na pyłki roślin. U dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat zaleca się stosowanie takiej samej dawki, jak u pacjentów dorosłych. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania PURETHAL u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Zakres wskazań objętych refundacją: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Produkt leczniczy należy do grupy limitowej 214.4 <i>Alergeny pyłków roślin – produkty do leczenia podtrzymującego</i>. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.2002 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2014 r. Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 3. wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019). Produkt leczniczy PURETHAL jest refundowany do stosowania w populacji z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym pyłkiem traw i drzew.

	Preparat Purethal posiadający alergeny kurzu domowego nie jest refundowany, jest dostępny w aptekach: https://www.mp.pl/pacient/leki/lek/99698,purethal-licznicza-50/50-zawiesina-do-wstrzykiwan Purethal to technologia medyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez lek objęty wnioskiem. Purethal jest dostępny jako preparat z zawartością pyłku brzozy i zawartością mieszanek alergenów roślinnych.
Oralair*	<u>Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej.</u> Produkt leczniczy Oralair* nie jest refundowany we wnioskowanej populacji. W związku z tym nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Postać: tabletki podjęzykowe. Skład: Wyciąg alergenów z pyłków następujących traw: Kupkówka pospolita (<i>Dactylis glomerata</i> L.), Tomka wonna (<i>Anthoxanthum odoratum</i> L.), Żylica trwała (<i>Lolium perenne</i> L.), Wiechlina łąkowa (<i>Poa pratensis</i> L.) oraz Tymotka łąkowa (<i>Phleum pratense</i> L.) 100 IR lub 300 IR na tabletkę podjęzykową. Zakres wskazań zarejestrowanych: Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórniego i (lub) obecności swoistych IgE w surowicy przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (<i>Poideae</i>). Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2010 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 09/2023 Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie tabletek lub kropli podjęzykowych (SLIT) względem stanów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019).
Grazax*	<u>Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej.</u> Produkt leczniczy Grazax* nie jest refundowany we wnioskowanej populacji. W związku z tym nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Postać: liofilizat podjęzykowy. Skład: Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (<i>Phleum pratense</i>) 75 000 SQT na liofilizat podjęzykowy. Zakres wskazań zarejestrowanych: Leczenie modyfikujące nieżytu nosa i zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw u dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych), z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.09.2007 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 19.12.2024 Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej.
Allergovit*	<u>Nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej.</u> Produkt leczniczy Allergovit* nie jest refundowany we wnioskowanej populacji. W związku z tym nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Postać: Zawiesina do wstrzykiwań, Stężenie A (1 000 TU/ml), Stężenie B (10 000 TU/ml). Skład: alergoidy pyłków roślin w postaci depot. Powstają one poprzez fizykochemiczną modyfikację alergenów. Skład produktu jest dobierany indywidualnie w zależności od spektrum uczulenia pacjenta, zgodnie z załączoną listą.

	Zakres wskazań zarejestrowanych: leczenia przyczynowego schorzeń alergicznych (IgE-zależnych), wywołanych przez niemożliwą do uniknięcia ekspozycję na alergeny pyłków roślin, np. u pacjentów z rozpoznaniem alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, alergicznego zapalenia spojówek, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek i/lub alergicznej astmy oskrzelowej. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 1993 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: Listopad 2022r. Zgodnie z odnalezionymi i opisanymi w rozdziale 2.7 wytycznymi klinicznymi, swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym leczeniem przyczynowym choroby alergicznej. Wytyczne nie różnicują zaleceń stosowania SIT w formie podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT) względem standardów klinicznych oraz alergenów (ARIA 2019).
Farmakoterapia objawowa	<u>Nie stanowi komparatora dla oceny technologii medycznej.</u> Farmakoterapia objawowa: nie stanowi leczenia przyczynowego alergicznego nieżytu nosa, stanowi jedynie leczenie objawowe, w przypadku nasilenia jego objawów. Zgodnie z wytycznymi ARIA 2019, w leczeniu ANN mogą być stosowane: doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe H1, donosowe glikokortykosteroidy (INCS, ang. <i>intranasal corticosteroids</i>), preparaty złożone, takie jak MPAzeFlu. Domięśniowe glikokortykosteroidy typu depot są przeciwwskazane w leczeniu ANN. Jeśli chodzi o skuteczność, INCS są najbardziej efektywne w kontrolowaniu wszystkich objawów nieżytu nosa i stanowią terapię pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką postacią choroby. Doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe H1 są skuteczne u wielu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby i często pacjenci chętniej wybierają leki doustne niż donosowe. W przypadku konieczności szybkiego ustąpienia objawów lub braku skuteczności monoterapii INCS, zastosowanie preparatów złożonych, takich jak MPAzeFlu, łączących donosowy propionian flutykazonu (FP) i azelastyne (Aze), może być bardziej efektywne niż monoterapia. Połączenie doustnych leków przeciwhistaminowych H1 z INCS nie wykazuje większej skuteczności niż sam INCS.

Zgodnie z prośbą Agencji zawartą w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych poniżej przedstawiono dodatkowe zestawienie technologii opcjonalnych (refundowanych i nierefundowanych, nie stanowiących komparatora w niniejszej analizie) z uwzględnieniem ich składu i dawkowania.

Tabela 19. Zestawienie składu i sposobu dawkowania technologii opcjonalnych

	Staloral 300 pyłki traw i brzozy SLIT roztwór	Staloral 300 HDM SLIT roztwór	Oralair SLIT tabletki	Actair SLIT tabletki	Acarizax SLIT liofilizat	Grazax SLIT tabletki		Purethal SCIT	Novo-Helisen Depot SCIT	Allergovit SCIT
Skład	5 traw (kupkówka pospolita, tomka wonna, żywica trwała, wiechlina łąkowa, tymotka łąk, Olcha czarna (<i>Alnus glutinosa</i>), Brzoza biała (<i>Betula alba</i>), Olśwka europejska (<i>Olea europaea</i>), Lestczyzna (<i>Corylus avellana</i>)	Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego 100IR lub 300IR	Kupkówka pospolita (<i>Dactylis glomerata</i> L.), Tomka wonna (<i>Anthoxanthum odoratum</i> L.), Żywica trwała (<i>Lolium perenne</i> L.), Wiechlina łąkowa (<i>Poa pratensis</i> L.) oraz Tymotka łąkowa (<i>Phleum pratense</i> L.) 100IR lub 300IR	Standaryzowane wyciągi alergenów roztoczy kurzu domowego: <i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i> w równych częściach 100IR lub 300IR	Standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i> , 12 SQ-HDM	Tymotki łąkowej (<i>Phleum pratense</i>) 75 000 SQ-T		Pojedyncze alergoidy pyłków roślin (<i>Betula verrucosa</i>) 20 000 AUM/ml lub mieszanki alergoidów pyłków roślin (trawy, drzewa, brzoza), 20 000 AUM/ml	Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego St. 1 - 50 TU/ml lub 7,5 PNU/ml St. 2 - 500 TU/ml lub 75 PNU/ml St. 3 - 5000 TU/ml lub 750 PNU/ml	Alergoidy pyłków roślin, dobierane indywidualnie do pacjenta A (1 000 TU/ml) B (10 000 TU/ml)
Dawko- wanie	W przypadku alergii sezonowej, zaleca się rozpocząć leczenie przed sezonem pylenia i kontynuować aż do końca sezonu pylenia.	W przypadku alergii całorocznej, zaleca się kontynuować leczenie przez cały rok. Na ogół leczenie odczulające stosuje się przez okres 3 do 5 lat	Rozpoczęcie leczenia 4 msc. przed sezonem pylenia aż do jego zakończenia. Powtarzać przez 3 kolejne lata		Zalecana dawka dla dzieci i osób dorosłych (w wieku od 5 do 65 lat) to jeden lioofilizat podjęzykowy (12 SQ-HDM) na dobę	Rozpoczęcie leczenia 4 msc. przed sezonem pylenia, stosowanie 3 lata codziennie		Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 0,05 ml zwiększa się dawki stopniowo w odstępach tygodniowych do dawki max. 0,5 ml. Dalsze postępowanie	Trzy sposoby dawkowania: standardowe (14 iniekcji, przedstawione poniżej), dla wysokiego wrażliwych pacjentów (23 iniekcji) oraz jednym stężeniem (6 iniekcji).	Dwa sposoby dawkowania u dzieci: standardowe (przedstawione poniżej) oraz z jednym stężeniem Leczenie początkowe u dzieci i młodzieży może być rozpoczęte

								zależy od wyboru schematu leczenia tzn. czy będzie to immunoterapia skrótowa, przedsezonowa czy całoroczna.	Leczenie podtrzymujące można prowadzić w sposób ciągły (całoroczny).	tylko przedsezonowo i należy je zakończyć na 1 tydzień przed początkiem sezonu pylenia W trakcie zwiększania dawki iniekcje są podawane w odstępach od 7 do 14 dni.	
Dzień 1.	2IR	2IR	1 tabletka 100IR	1 tabletka 100IR				Tydzień 1.	0,05 ml	St. 1 - 0,1 ml	A - 0,1 ml
Dzień 2.	4IR	4IR	2 tabletki 100 IR jednocześnie	2 tabletki 100 IR jednocześnie				Tydzień 2.	0,1 ml	St. 1 - 0,2 ml	A - 0,2 ml
Dzień 3.	6IR	6IR	1 tabletka 300 IR	1 tabletka 300 IR				Tydzień 3.	0,2 ml	St. 1 - 0,4 ml	A - 0,4 ml
Dzień 4.	8 IR	8 IR	Dorośli, młodzież i dzieci 300 IR na dobę	Dorośli, młodzież i dzieci 300 IR na dobę				Tydzień 4.	0,3 ml	St. 1 - 0,8 ml	A - 0,8 ml
Dzień 5.	10IR	10IR						Tydzień 5.	0,4 ml	St. 2 - 0,1 ml	B - 0,15 ml
Dzień 6.	60IR	60IR						Tydzień 6.	0,5 ml	St. 2 - 0,2 ml	B - 0,3 ml
Dzień 7.	120IR	120IR						Tydzień 7.		St. 2 - 0,4 ml	B - 0,6 ml
Dzień 8.	180IR	180IR						Tydzień 8.	0,5 ml	St. 2 - 0,8 ml	Pierwszą dawkę leczenia podtrzymującą o podaje się 14 dni po osiągnięciu indywidualnej dawki
Dzień 9.	240IR	240IR						Tydzień 9.		St. 3 - 0,1 ml	
	Maksymalna, dobrze tolerowana dawka powinna	Maksymalna, dobrze tolerowana dawka powinna				Tydzień 10.	0,5 ml	St. 3 - 0,2 ml			
						Tydzień 11.		St. 3 - 0,4 ml			

	być przyjmowana codziennie lub trzy razy w tygodniu. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego to przynajmniej 4 naciśnięcia 3 razy w tygodniu lub 2 do 4 naciśnięć podawanych codziennie, przy zastosowaniu roztworu o stężeniu 300 IR/ml	być przyjmowana codziennie lub trzy razy w tygodniu. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego to przynajmniej 4 naciśnięcia 3 razy w tygodniu lub 2 do 4 naciśnięć podawanych codziennie, przy zastosowaniu roztworu o stężeniu 300 IR/ml					Tydzień 12.	0,5 ml	St. 3 – 0,6 ml	maksymalnej (zwykle 0,6 ml stężenia 8) podczas leczenia początkowego, następnie odstęp pomiędzy iniekcjami wydłuża się stopniowo do 4 - 8 tygodni
							Tydzień 13.	Co 4 (±2 tyg.) 0,5 ml	St. 3 – 0,8 ml	
							Tydzień 14.		St. 3 – 1,0 ml	
									Pierwszą dawkę leczenia podtrzymującą o podaje się 14 dni po osiągnięciu indywidualnej dawki maksymalnej. Odstęp pomiędzy iniekcjami wydłuża się stopniowo do 4 - 6 tygodni	

Biorąc pod uwagę umieszczenie produktu Grazax na liście leków refundowanych obowiązującej od 1 lipca 2025 r. warto podkreślić, że choć zarówno Grazax, jak i Staloral są stosowane w immunoterapii alergenowej drogą podjęzykową, preparaty te istotnie różnią się pod względem postaci farmaceutycznej (tabletki vs. roztwór podjęzykowy), schematu leczenia oraz składu alergenowego. W szczególności różnice w składzie alergenowym determinują odmienne grupy docelowe pacjentów. Elementy te wyraźnie odróżniają oba produkty i powinny być uwzględnione przy ocenie ich zastosowania terapeutycznego.

Produkt leczniczy Staloral 300 (688, 5 traw) stanowi mieszaninę wyciągów alergenowych pięciu najczęściej występujących traw, odzwierciedlającą profil uczulenia pacjentów w populacji. Z kolei refundowany od 1 lipca br. produkt Grazax zawiera wyłącznie alergen tymotki łąkowej i przeznaczony jest dla pacjentów ze stwierdzoną alergią na ten jeden gatunek trawy. Tym samym Staloral 300 zapewnia szersze pokrycie populacji chorych alergików na pyłki traw. Dodatkowo produkt Staloral 300 może być efektywnie stosowany również w populacji ze stwierdzoną polisensytyzacją na wiele traw.

W przypadku Staloral 300 (688, trawy) immunoterapia alergenowa prowadzona jest w schemacie okołosezonowym, obejmującym okres przedsezonowy oraz kontynuację w sezonie pylenia traw. Immunoterapię można prowadzić przez kilka sezonów w kolejnych latach. Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Grazax realizowana jest w schemacie całorocznym. Różnica w schematach podawania może wskazywać na potencjalnie lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów stosujących lek Staloral 300 oraz na niższe koszty leczenia w całym horyzoncie czasowym terapii alergenowej, w porównaniu do leczenia produktem Grazax.

Prognozowane zużycie opakowań i koszt związany z 3-letnią immunoterapią alergenową, zgodnie z charakterystyką produktów oraz przy założonym 100% compliance przedstawiono w tabeli poniżej.

	Staloral 300	Staloral 300	Grazax
Średnia liczba dawek dziennie	1,7	3	1
Liczba opakowań	12	21	37
Cena detaliczna za opakowanie	354,17	354,17	307,12
3-letni koszt terapii	4 303 zł	7 489 zł	11 363 zł

Cena detaliczna Grazax zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. Cena detaliczna Staloral 300 (688, trawy) zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

W leczeniu podstawowym produktem Staloral 300 (688, trawy) stosuje się stopniową eskalację dawki, co pozwala na kontrolę bezpieczeństwa terapii. Standardowy schemat dawkowania należy traktować jako wskazówkę i przykład postępowania, który może być modyfikowany w zależności od stanu pacjenta i jego reakcji na leczenie. Z kolei produkt leczniczy Grazax, dostępny w postaci liofilizatu podjęzykowego w pojedynczej dawce, jest stosowany od pierwszego dnia terapii w stałej dawce.

Stężenie alergenów między produktami Staloral a Grazax różni się ponad 3-krotnie. W przypadku produktu Grazax⁹ zawartość wynosi 2800 BAU (ang. bioequivalent allergy units), natomiast w produkcie Staloral 300IR – 9000 BAU¹⁰. Oznacza to, że w przypadku terapii lekiem Staloral 300 możliwe jest wykorzystanie wyższego potencjału alergenowego u pacjentów dobrze tolerujących immunoterapię przyjmowaną w wyższych stężeniach.

⁹ Grastek, <https://www.fda.gov/media/78510>

¹⁰ na podstawie informacji o produkcie leczniczym Oralair 300IR o identycznym stężeniu jak wnioskowany lek Staloral, <https://www.fda.gov/media/77935>

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w *Wytycznych HTA* [30] ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być wykonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Poniżej przedstawiono punkty końcowe, wraz z komentarzem, oceniane w badaniach dotyczących produktów leczniczych stosowanych w swoistej immunoterapii alergenowej u pacjentów z nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) wywołanymi alergiami na pyłek traw lub brzozy. Opracowanie analizowanych efektów zdrowotnych przedstawiono między innymi na podstawie publikacji Pfaar 2014 - publikacji European Academy of Allergy & Clinical Immunology, stanowiącej rekomendacje dotyczące standaryzacji efektów zdrowotnych ocenianych w badaniach nad immunoterapią alergenową w alergicznym nieżycie nosa. W publikacji nie odniesiono się do minimalnej istotnej dla pacjenta różnicy klinicznej.

ZMIANA W WYNIKU DSS - DAILY SYMPTOM SCORE (RHINITIS SYMPTOMS SCORE, OCULAR SYMPTOM SCORE, ASTHMA SYMPTOM SCORE)

Wskaźnik używany do codziennej oceny nasilenia objawów alergicznych u pacjentów. Pozwala na systematyczne zbieranie danych o objawach w określonym okresie badania, z uwzględnieniem ich zmienności w czasie.

Na całkowity wynik Symptom Score oceniony przy użyciu systemu punktowego dla najczęstszych objawów składają się:

- + Rhinitis (nasal) Symptom Score – ocena dotycząca objawów nieżytu nosa (świąd nosa, kichanie, niedrożność nosa i wyciek z nosa);
- + Conjunctivitis (ocular) Symptom Score – ocena dotycząca zapalenia spojówek (świąd oczu/zaczerwienienie oczu, łzawienie);
- + Asthma Symptom Score – ocena dotycząca zaburzeń oddychania (kaszel, świszczący oddech i duszność).

Ocena objawów odbywa się za pomocą 4-punktowej skali, w której:

- + 0 oznacza brak objawów (brak widocznych oznak lub symptomów);
- + 1 oznacza łagodne objawy (wyraźnie obecne, ale łatwe do zniesienia i powodujące minimalny dyskomfort);
- + 2 oznacza umiarkowane objawy (zdecydowanie odczuwalne, powodujące dyskomfort, ale tolerowane);
- + 3 oznacza ciężkie objawy (trudne do zniesienia, zakłócające codzienne funkcjonowanie lub sen).

Dla każdego z objawów maksymalny możliwy wynik to 3. Wszystkie objawy są definiowane w metodyce badania, a następnie zapisywane przez pacjenta w dzienniku objawów w trakcie okresu badania. dSS umożliwia określenie czy leczenie prowadzi do znaczącego zmniejszenia nasilenia objawów [31].

ZMIANA DMS/RMS - DAILY MEDICATION SCORE (RHINITIS MEDICATION SCORE, OCULAR MEDICATION SCORE, ASTHMA MEDICATION SCORE)

Zastosowanie tego wskaźnika wynika z konieczności uwzględnienia wpływu leków na ocenę nasilenia objawów alergicznych, co ma istotne znaczenie w analizie skuteczności terapii.

Ocena w ramach dMS/RMS odbywa się na podstawie rodzaju i ilości stosowanych leków ratunkowych oraz leków stosowanych profilaktycznie przez pacjentów. Leki są punktowane zgodnie z ich siłą działania: 1 punkt przyznaje się za zastosowanie doustnych lub miejscowych leków przeciwhistaminowych H1, 2 punkty

za dołączenie donosowych kortykosteroidów, a 3 punkty za zastosowanie doustnych kortykosteroidów. Uznaje się, że maksymalna liczba punktów jaką można uzyskać w ciągu dnia to 3. dMS/RMS pozwala na ocenę skuteczności leczenia, poprzez określenie zmiany w ilości i typie stosowanego leczenia doraźnego [32].

ZMIANA CSMS/SMS - COMBINED SYMPTOM AND MEDICATION SCORE, SYMPTOM MEDICATION SCORE

CSMS/SMS to zintegrowany wskaźnik oceny skuteczności stosowania leczenia w ramach immunoterapii alergenowej. Łączy ocenę nasilenia objawów alergicznych oraz konieczność stosowania leków ratunkowych, zgodnie z oddzielnie przedstawionymi powyżej opisami dla obydwu punktów końcowych [32].

ZMIANA W JAKOŚCI ŻYCIA ZWIĄZANEJ ZE ZDROWIEM (HRQOL - HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE)

HRQoL obejmuje szerokie spektrum zagadnień, takich jak wpływ objawów alergicznych na sen, zdolność do pracy, uczestnictwo w życiu społecznym czy ogólne samopoczucie emocjonalne pacjenta. Dzięki temu wskaźnikowi można ocenić, w jakim stopniu leczenie poprawia funkcjonowanie pacjenta w codziennym życiu.

W ocenie HRQL stosuje się zarówno kwestionariusze ogólne, takie jak SF-36, jak i bardziej specyficzne narzędzia dedykowane alergiom, na przykład Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) oraz jego wersje skrócone, jak Mini-RQLQ. Kwestionariusze specyficzne dla alergii są szczególnie przydatne w badaniach nad AIT, ponieważ pozwalają precyzyjnie uchwycić wpływ leczenia na życie pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek. Minimalna klinicznie istotna zmiana dla RQLQ wynosi 0,5 punktu, co umożliwia ocenę, czy terapia przynosi znaczącą poprawę jakości życia [33].

NASILENIE OBJAWÓW ANN I ASTMY MIERZONE Z WYKORZYSTANIEM SKALI WIZUALNO-ANALOGOWEJ (VAS - VISUAL ANALOGUE SCALE)

Skala Wizualno-Analogowa (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*) przedstawiona jest za pomocą prostej linii o długości 10 cm, gdzie „0” oznacza brak objawów, a „10” najwyższy poziom ich nasilenia. Pacjent zaznacza na linii punkt odzwierciedlający jego indywidualne odczucie dyskomfortu.

Skala VAS jest szeroko stosowana w badaniach nad alergicznym nieżytem nosa i spojówek, umożliwiając ocenę zarówno globalnego dyskomfortu wywołanego chorobą, jak i nasilenia poszczególnych objawów, takich jak świąd nosa, kichanie czy łzawienie oczu. Narzędzie to zostało w walidowane u dorosłych pacjentów, a jego wyniki wykazują dobrą korelację z nasileniem alergicznego nieżytu nosa ocenianym według klasyfikacji ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Skala ta koreluje również z wynikami bardziej szczegółowych metod oceny, takich jak Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) [33].

WYNIK TESTU PROWOKACJI DOSPOJÓWKOWEJ (CONJUNCTIVAL PROVOCATION TEST – CPT)

Test prowokacji dospojówkowej jest szczególnie przydatny w potwierdzaniu reakcji alergicznej u pacjentów, u których diagnoza budzi wątpliwości, zwłaszcza w przypadku ujemnych wyników punktowych testów skórnych (SPT, ang. *skin prick tests*) oraz braku swoistych IgE w surowicy. Głównie wskazanie do przeprowadzenia tego testu stanowi sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (SAC), a w ograniczonym zakresie również przewlekłe alergiczne zapalenie spojówek (PAC) oraz wiosenne zapalenie rogówki i spojówki (VKC).

Wynik uzyskany w trakcie CPT ocenia się na podstawie sumarycznej skali objawów ocznych zaproponowanej przez Abelsona. Uwzględnia ona takie symptomy jak świąd, przekrwienie spojówek, łzawienie oraz ich obrzęk, z zakresem punktacji od 0 do 13. Za wynik dodatni uznaje się osiągnięcie co najmniej 5 punktów. Ocena objawów przeprowadzana jest zarówno przed rozpoczęciem testu, jak i 15 minut po każdej kolejnej dawce alergenu. Test ten charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością.

Kluczowe dla interpretacji wyniku są świąd oraz przekrwienie spojówek, natomiast łzawienie, obrzęk spojówek i powiek nie muszą występować przy dodatnim CPT. W wersji uproszczonej stosowanej w warunkach ambulatoryjnych ocena opiera się jedynie na analizie świądu w skali 0–4, gdzie wynik powyżej 2 uznaje się za dodatni. Świąd pojawia się jako pierwszy objaw, zwykle po 3–5 minutach od podania alergenu, osiąga szczytowe nasilenie po 10–15 minutach, a po 20 minutach zaczyna zanikać. Zaleca się jego ocenę w skali 4-stopniowej, choć w praktyce klinicznej można także stosować wizualną skalę analogową (VAS).

Przekrwienie spojówek występuje po około 5 minutach od ekspozycji na alergen, osiąga największe nasilenie po 20 minutach i zaczyna ustępować po około 30 minutach. Dokładniejszą ocenę zmian naczyniowych umożliwia zastosowanie lampy szczelinowej [34].

KWESTIONARIUSZ JAKOŚCI ŻYCIA RQLQ (RHINOCONJUNCTIVITIS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE)

Kwestionariusz Jakości Życia RQLQ to narzędzie opracowane w celu oceny wpływu jednoczesnego występowania objawów alergicznego nieżytu nosa (*rhinitis*) i alergicznego zapalenia spojówek (*conjunctivitis*) na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Składa się z 28 pytań podzielonych na 7 domen: ograniczenia aktywności (3 pytania, w tym 3 specyficzne dla pacjenta), problemy ze snem (3 pytania), objawy ze strony nosa (4 pytania), objawy ze strony oczu (4 pytania), inne objawy nie dotyczące nosa i oczu (7 pytań), problemy praktyczne (3 pytania) oraz funkcjonowanie emocjonalne (4 pytania).

Każde pytanie oceniane jest w skali 7-punktowej, gdzie 0 oznacza brak dolegliwości, a 6 – dolegliwości bardzo uciążliwe. Wyższe wyniki wskazują na niższą jakość życia. Kwestionariusz może być stosowany zarówno w formie wywiadu, jak i wypełniany samodzielnie przez pacjenta [35].

FEV1

Nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu (FEV1, ang. *forced expiratory volume in one second*), określa ilość powietrza, jaką osoba badana jest w stanie usunąć z płuc w ciągu pierwszej sekundy natężonego wydechu. Wartość ta zależy zarówno od pojemności życiowej płuc, jak i od stopnia drożności dróg oddechowych. Zwężenie oskrzeli, charakterystyczne dla napadu astmy lub niewystarczająco kontrolowanej postaci tej choroby, prowadzi do ograniczenia przepływu powietrza podczas wydechu, co skutkuje obniżeniem wartości FEV1 [36].

PEF

Szczytowy przepływ wydechowy (PEF, ang. *peak expiratory flow*), to maksymalna prędkość przepływu powietrza osiągana podczas natężonego wydechu. Można go zmierzyć za pomocą *peakflowmetru* – prostego urządzenia stosowanego przez pacjentów do samodzielnej kontroli astmy. Dokładniejszy pomiar PEF uzyskuje się przy użyciu spirometru, jednak parametr ten jest mniej precyzyjny niż FEV1, dlatego ma mniejsze znaczenie w interpretacji wyników spirometrii [36].

7. Rodzaj i jakość dowodów

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w procesie przygotowania analiz dla leku Staloral, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych w rozdziale 6. punktach końcowych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie przede wszystkim dowodów naukowych najwyższej jakości, zgodną z klasyfikacją przedstawioną w tabeli poniżej. Dowody o niższej jakości wykorzystywano uzupełniając. Do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, czy rejestrów pacjentów.

Przed wszystkim poszukiwano badań bezpośrednio porównujących stosowanie Staloral względem przyjętego komparatora. W przypadku braku odnalezienia takich badań zostanie przeprowadzone wyszukiwanie osobno dla komparatora oraz na klasę technologiczną komparatora (SCIT). W przypadku przeglądu badań wtórnych włączano te, które uwzględniają porównanie terapii podawanej podjęzykowo oraz terapii podawanej podskórną.

Tabela 20 Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 (AOTMiT 2016))

Badanie eksperymentalne (clinical trial, interventional study)		
Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
	IIA	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (randomised controlled trial, RCT), w tym pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (pRCT)
	IIB	Kontrolowane badanie kliniczne (ang. clinical controlled trial, CCT) z pseudorandomizacją
	IIC	Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (non-randomized clinical controlled trial)
Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	IID	Badanie jednoramienne (single-arm study)
Badanie obserwacyjne (observational study)		
+ Badanie analityczne (analytical study)		
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Badanie kohortowe porównawcze (comparative cohort study) z równoczesową grupą kontrolną (prospective cohort study with a parallel control group)
	IIIC	Badanie kohortowe porównawcze (comparative cohort study) z historyczną grupą kontrolną (prospective cohort study with a historical control group)
	IIID	Badanie kohortowe porównawcze na danych historycznych z równoczesową grupą kontrolną (retrospective cohort study with a parallel control group)
	IIIE	Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) (case-control study)
Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej
		Badanie kohortowe na danych historycznych bez grupy kontrolnej
		Badanie przekrojowe (cross-sectional study)
		Seryjne badania przekrojowe, Badanie wzdłuż czasu (longitudinal study, Repeated cross-sectional study)
+ Badanie opisowe (descriptive study); Badanie jakościowe (qualitative research)		
	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (case series)
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (case series)
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku (case report)
Opinia ekspertów		
	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

8. Załączniki

POZIOM DOWODÓW I SIŁA REKOMENDACJI W ODNALEZIONYCH WYTYCZNYCH KLINICZNYCH

Tabela 21 Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów GRADE w dokumencie AAO 2023

Poziom wiarygodności dowodów	Definicja
Good quality	Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły pewność co do szacowanego efektu.
Moderate quality	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie.
Insufficient quality	Istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na pewność co do szacowanego efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie. Każde oszacowanie efektu jest obciążone dużą niepewnością.

Tabela 22 Klasyfikacja siły zaleceń GRADE w dokumencie AAO 2023

Poziom zaleceń	Definicja
Strong recommendation	Stosowane, gdy pożądane skutki interwencji zdecydowanie przeważają nad skutkami niepożądanymi lub zdecydowanie nie występują.
Discretionary recommendation	Stosowane, gdy oceny są mniej pewne - albo z powodu niskiej jakości dowodów, albo dlatego, że dowody sugerują, że pożądane i niepożądane skutki równoważą się.

Tabela 23 Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów GRADE w dokumentach publikowanych przez The College of Optometrists

Poziom wiarygodności dowodów	Definicja
High	Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły pewność co do szacowanego efektu.
Moderate	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie.
Low	Istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na pewność co do szacowanego efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie.

Tabela 24 Klasyfikacja siły zaleceń GRADE w dokumentach publikowanych przez The College of Optometrists

Poziom zaleceń	Definicje
Strong recommendation	Stosowane, gdy autorzy wytycznych są przekonani, że większość pacjentów odniesie korzyści z określonej strategii postępowania. Silne zalecenia są zwykle poparte dowodami wysokiej jakości, ale mogą wystąpić sytuacje, w których silne zalecenia są wydawane w obecności dowodów o umiarkowanej lub niskiej jakości, jeśli korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko.
Weak recommendation	Stosowane w sytuacjach, w których istnieje niepewność co do wielkości efektu leczenia lub ryzyko i korzyści są dokładnie się równoważyć.

Tabela 25 Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów SORT w dokumencie Winters 2024

Poziom wiarygodności dowodów	Definicje
A	spójne, dobrej jakości dowody <i>patient-oriented</i>
B	niespójne lub ograniczonej jakości dowody <i>patient-oriented</i>
C	konsensus, dowody <i>disease-oriented</i> , praktyka lekarska, opinia eksperta lub seria przypadków

Tabela 26. Klasyfikacja poziomu wiarygodności dowodów w wytycznych GINA 2024

Poziom wiarygodności dowodów	Źródła dowodów	Definicje
A	Randomizowane badania kontrolowane (RCT), przeglądy systematyczne, dowody z badań obserwacyjnych. Obszerne dane	Dowody pochodzą z wyników dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), przeglądów systematycznych odpowiednich badań lub badań obserwacyjnych, które dostarczają spójnych wyników w populacji, dla której zalecenie jest formułowane. Kategoria A wymaga dużej liczby badań obejmujących znaczną liczbę pacjentów.
B	Randomizowane badania kontrolowane i przeglądy systematyczne. Ograniczone dane	Dowody pochodzą z wyników badań interwencyjnych, które obejmują ograniczoną liczbę pacjentów, analizę post hoc lub analizę podgrup w RCT, bądź przeglądów systematycznych takich RCT. Kategoria B jest stosowana, gdy istnieje niewiele randomizowanych badań, są one małe lub przeprowadzono je w populacji różniącej się od populacji docelowej, lub gdy wyniki są nieco niespójne.
C	Badania nie-randomizowane lub badania obserwacyjne	Dowody pochodzą z badań nierandomizowanych lub badań obserwacyjnych.
D	Opinia panelu ekspertów	Kategoria ta jest stosowana jedynie w przypadkach, gdy dostarczenie pewnych zaleceń uznano za wartościowe, ale literatura naukowa dotycząca danego tematu była niewystarczająca, aby uzasadnić przypisanie do jednej z pozostałych kategorii. Konsensus panelu ekspertów opiera się na doświadczeniu klinicznym lub wiedzy, która nie spełnia wyżej wymienionych kryteriów.

Tabela 27. Klasyfikacja poziomu wiarygodności dowodów w wytycznych EAACI 2017

Poziom wiarygodności dowodów	Definicje
I	Przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane badania kontrolowane.
II	Dwuramienne, badania nierandomizowane (np. kohortowe, kliniczno-kontrolne)
III	Jednoramienne, badania nierandomizowane (np. przed i po, pre-test oraz post-test)
IV	Badania opisowe, które obejmują analizę wyników (badanie pojedynczego przypadku – ang. <i>single subject design</i> , serie przypadków)
V	Opisy przypadków i opinie ekspertów, które obejmują narracyjne przeglądy literatury oraz oświadczenia konsensusowe.

Tabela 28. Klasyfikacja poziomów zaleceń w wytycznych EAACI 2017

Spójność wyników	Definicje
A	Spójne badania o poziomie I
B	Spójne badania o poziomie II lub III, albo ekstrapolacje na podstawie badań o poziomie I
C	Badania o poziomie IV lub ekstrapolacje z badań o poziomie II lub III
D	Dowody poziomu V lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie

Tabela 29. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych EAACI 2017

Siła rekomendacji	Definicje
Silna	Dowody z badań o niskim ryzyku błędów
Umiarkowana	Dowody z badań o umiarkowanym ryzyku błędów
Słaba	Dowody z badań obciążonych wysokim ryzykiem błędów

Zalecenia formułowane są według siły zalecenia: silna: „jest zalecane”; umiarkowana: „może być zalecane”; słaba: „może być zalecane w określonych okolicznościach” i negatywne: „nie może być zalecane” lub neutralne „nie może być zalecane za lub przeciw”

Tabela 30. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów w wytycznych BSACI 2017

Poziom wiarygodności dowodów	Definicje
1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego
1-	Meta-analizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz z wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz istotnym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy
3	Badania nieanalityczne np. opisy przypadków, seria przypadków
4	Opinia eksperta

Tabela 31. Klasyfikacja spójności dowodów w wytycznych BSACI 2017

Poziom spójności dowodów	Definicje
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne (RCT) ocenione na poziomie 1++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej, albo Zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników
B	Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników, albo Dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 1++ lub 1+
C	Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników, albo Dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 2++
D	Dowody o poziomie 3 lub 4, albo Dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 2+

Tabela 32. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów w wytycznych SIGN 2019

Poziom wiarygodności dowodów	Definicje
1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego
1-	Meta-analizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz z wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu systematycznego oraz istotnym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy
3	Badania nieanalityczne np. opisy przypadków, seria przypadków
4	Opinia eksperta

Tabela 33. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych SIGN 2019

Poziom zaleceń	Definicje
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne (RCT) ocenione na poziomie 1++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej, albo zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników.
B	Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na poziomie 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników, albo dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 1++ lub 1+.
C	Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników, albo dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 2++.
D	Dowody o poziomie 3 lub 4, albo dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na poziomie 2+.

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja alergicznego nieżytu nosa z podziałem na wybrane kategorie [Interna Szczeklik 2024]	10
Tabela 2. Odnalezione wytyczne dotyczące stosowania SIT w alergicznym nieżycie nosa i/lub astmie	21
Tabela 3. Wytyczne na podstawie Standardy w Alergologii 2019 [12]	24
Tabela 4. Wytyczne ARIA 2019 [14]	27
Tabela 5. Wytyczne GINA 2024 [15]	29
Tabela 6. EAACI, 2017 (Europa) Alergiczny nieżyt nosa i spojówek [16]	31
Tabela 7. EAACI, 2017 Prewencja alergii [17]	34
Tabela 8. Pocket guide Allergic Rhinitis in Children [18]	36
Tabela 9. Pocket guide Chronic Rhinosinusitis [19]	37
Tabela 10. Pocket Guide Asthma [20]	38
Tabela 11. Clinical Practice Guideline: Immunotherapy for Inhalant Allergy 2024 [21]	40
Tabela 12. Wytyczne BSACI 2017 [22]	43
Tabela 13. Wytyczne SIGN 2019 [23]	44
Tabela 14. Zestawienie zaleceń dotyczących postępowania w alergicznym zapaleniu spojówek na podstawie odnalezionych wytycznych	49
Tabela 15. Zastosowanie metod leczenia alergicznego zapalenia spojówek w zależności od jego nasilenia (stopień rekomendacji D w skali SIGN)	55
Tabela 16. Schemat dawkowania w ramach leczenia nasycającego	57
Tabela 17. Zalecenia dot. wybranych produktów leczniczych	60
Tabela 18. Omówienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator	65
Tabela 19. Zestawienie składu i sposobu dawkowania technologii opcjonalnych	70
Tabela 20. Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 (AOTMiT 2016)	77
Tabela 21. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów GRADE w dokumencie AAO 2023	78
Tabela 22. Klasyfikacja siły zaleceń GRADE w dokumencie AAO 2023	78
Tabela 23. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów GRADE w dokumentach publikowanych przez The College of Optometrists	78
Tabela 24. Klasyfikacja siły zaleceń GRADE w dokumentach publikowanych przez The College of Optometrists	79
Tabela 25. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów SORT w dokumencie Winters 2024	79
Tabela 26. Klasyfikacja poziomu wiarygodności dowodów w wytycznych GINA 2024	79
Tabela 27. Klasyfikacja poziomu wiarygodności dowodów w wytycznych EAACI 2017	80
Tabela 28. Klasyfikacja poziomów zaleceń w wytycznych EAACI 2017	80
Tabela 29. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych EAACI 2017	80
Tabela 30. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów w wytycznych BSACI 2017	81
Tabela 31. Klasyfikacja spójności dowodów w wytycznych BSACI 2017	81
Tabela 32. Klasyfikacja poziomów wiarygodności dowodów w wytycznych SIGN 2019	82
Tabela 33. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych SIGN 2019	82

10. Bibliografia

1. Szczeklik, *Interna Szczeklika 2024*. MP, ISBN 978-83-7430-717-8, 2024.
2. Emeryk, A., *Alergiczny nieżyt nosa*. Przedruk z książki „Choroby alergiczne w praktyce lekarza rodzinnego”, Termedia, Poznań 2018, 2016.
3. Brzoznowski, W., *Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżytu nosa*. Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 3, 173–180, 2009.
4. Alexander N Greiner, P.W.H., Guiseppina Rotiroti, Glenis K Scadding, *Allergic rhinitis*. Lancet 2011; 378: 2112–22, 2011.
5. Samoliński, B., Sybilski AJ., Raciborski F., *Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study*. Otolaryngol Pol., 2009. **63**(4): p. 324-330.
6. Majkowska-Wojciechowska, B., *Pyłek roślin i alergenów sezonowe w Polsce*. Alergia Astma Immunologia, 2016. **21** (1): p. 5-15.
7. Canonica, G.W., et al., *A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe*. Allergy, 2007. **62 Suppl 85**: p. 17-25.
8. Samoliński, B., et al., *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP)*. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology, 2014. **1**(1): p. 10-18.
9. Björkstén, B., et al., *Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. Pediatric Allergy and Immunology, 2008. **19**(2): p. 110-124.
10. Bogacka, E., Górski, P., Groblewska, A., Misiuk-Hojto, M., Jędrzejczak-Czechowicz, M., Patczyński, C., Zaleska-Żmijewska, A., *Polski konsensus diagnostyki i leczenia alergicznych chorób narządu wzroku*. Klinika Oczna, 2008(110): p. (4-6).
11. Groblewska, A., *Alergiczne zapalenie spojówek*. Alergoprofil, 2011. **Vol. 7, Nr 1**: p. 11-15.
12. PTA, Kruszewski, J. [red], Kowalski, M.L. [red], Kulus, M. [red]. (2019). *Standardy w alergologii*. Wydanie 3. TERMEDIA. Poznań. 2019.
13. Pawliczak, R., Emeryk, A., Kupczyk, M., Chorostowska-Wynimko, J., Kuna, P., & Kulus, M., *Standardy rozpoznawania i leczenia astmy 2023, Guidelines for asthma diagnosis and treatment Polish Society of Allergology, Polish Society of Lung Diseases and Polish Society of Family Medicine (STAN3T)*. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology, 10(1), 1-14. <https://doi.org/10.5114/pja.2023.125458>, 2023.
14. ARIA, Samoliński, B., Krzych-Falta, E., Piekarska, B., Lipiec, A., Kuna, P., & Kupczyk, M. et al. (2019). *2019 ARIA – Care pathways for allergic rhinitis – Poland*. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology, 6(4), 111-126. <https://doi.org/10.5114/pja.2019.91214>. 2019.
15. GINA, *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma management and Prevention*. 2024. Updated May 2024. www.ginasthma.org. 2024.
16. EAACI, EAACI ANN 2017, Roberts, G., Pfaar, O., Akdis, C. A., Ansotegui, I. J., Durham, S. R., Gerth van Wijk, R., Halken, S., Larenas-Linnemann, D., Pawankar, R., Pitsios, C., Sheikh, A., Worm, M., Arasi, S., Calderon, M. A., Cingi, C., Dhami, S., Fauquert, J. L., Hamelmann, E., Hellings, P., Jacobsen, L., ... Muraro, A. (2017). *EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis*. Allergy, 73(4), 765–798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>. 2017.
17. EAACI, EAACI Prewencja alergii 2017, Halken, S., Larenas-Linnemann, D., Roberts, G., Calderón, M. A., Angier, E., Pfaar, O., Ryan, D., Agache, I., Ansotegui, I. J., Arasi, S., Du Toit, G., Fernandez-Rivas, M., Geerth van Wijk, R., Jutel, M., Kleine-Tebbe, J., Lau, S., Matricardi, P. M., Pajno, G. B., Papadopoulos, N. G., Penagos, M., ... Muraro, A. (2017). *EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy*. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology, 28(8), 728–745. <https://doi.org/10.1111/pai.12807>. 2017.

18. EUFOREA, *EUFOREA ANN u dzieci 2021 - EUFOREA*. (2021). *Allergic Rhinitis in Children Pocket Guide*.
<https://www.euforea.eu/sites/default/files/EUFOREA%20Paediatric%20Allergic%20Rhinitis%20Pocket%20Guide.pdf>. 2021.
19. EUFOREA, *EUFOREA ANN 2022 – EUFOREA* (2022). *Chronic Rhinosinusitis Pocket guide*.
<https://www.euforea.eu/sites/default/files/EUFOREA%20CRS%20Pocket%20Guide.pdf>. 2022.
20. EUFOREA, *EUFOREA Astma 2023 – EUFOREA* (2023). *Asthma Pocket guide*.
<https://www.euforea.eu/sites/default/files/2023%20EUFOREA%20Asthma%20Pocket%20Guide.pdf>. 2023.
21. AAO-HNSF, Gurgel, R. K., Baroody, F. M., Damask, C. C., Mims, J. W., Ishman, S. L., Baker, D. P., Contrera, K. J., Farid, F. S., Fornadley, J. A., Gardner, D. D., Henry, L. R., Kim, J., Levy, J. M., Reger, C. M., Ritz, H. J., Stachler, R. J., Valdez, T. A., Reyes, J., & Dhepyasuwan, N. (2024). *Executive Summary of Clinical Practice Guideline on Immunotherapy for Inhalant Allergy*. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 170(3), 635–667. <https://doi.org/10.1002/ohn.650>. 2024.
22. BASCI, Scadding, G. K., Kariyawasam, H. H., Scadding, G., Mirakian, R., Buckley, R. J., Dixon, T., Durham, S. R., Farooque, S., Jones, N., Leech, S., Nasser, S. M., Powell, R., Roberts, G., Rotiroti, G., Simpson, A., Smith, H., & Clark, A. T. (2017). *BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007)*. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 47(7), 856–889. <https://doi.org/10.1111/cea.12953>. 2017.
23. SIGN, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society*. (2019). *British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline (First published 2003; Revised edition published July 2019)*. <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>. 2019.
24. Sánchez-Hernández MC, M.J., Rondon C, Benitez del Castillo JM, Velázquez E, Herreras JM, Fernández-Parra B, Merayo-Llves J, Del Cuvillo A, Vega F, Valero A, Panizo C, Montoro J, Matheu V, Lluch-Bernal M, González ML, González R, Dordal MT, Dávila I, Colás C, Campo P, Antón E, Navarro A; SEAIC 2010 Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Group Ocular Surface-GESOC, *Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA)*. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 2015(25(2)): p. 94-106.
25. Ophthalmology, A.-A.A.o., *Conjunctivitis Preferred Practice Pattern®*. 2023.
26. Optometrists, C.o., *Conjunctivitis (seasonal & perennial allergic)*. 2025.
27. Optometrists, C.o., *Conjunctivitis (acute allergic)*. 2025.
28. Ronconi CS, I.D., Ejzenbaum F, Hopker LM, Solé D, Chong Neto HJ, Moreira ATR, Tabuse MK, Santos MS, Rossetto JD. , *Brazilian guidelines for the monitoring and treatment of pediatric allergic conjunctivitis*. *Arq Bras Oftalmol.*, 2021. **85(4)**: p. 415-425.
29. Winters S, F.W., Winters J., *Conjunctivitis: Diagnosis and Management*. *Am Fam Physician.*, 2024. **110(2)**: p. 134-144.
30. AOTMiT, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0*. 2016.
31. Stelmach I, K.-P.I., Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P., *Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children*. *Allergy.*, 2012. **67(3)**: p. 312-20.
32. Caballero R, G.A., Javaloyes G, Del Pozo S, León MÁ, Romero M, Casanovas M., *Combination of Allergic Asthma Symptom and Medication Scores in Allergen Immunotherapy Trials: A Proposal*. *Int Arch Allergy Immunol.*, 2021. **182(7)**: p. 571-573.
33. Dykewicz MS, W.D., Bandi S, Mahdavinia M, Sedaghat AR., *Patient-Reported Outcome Measures in Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis*. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2024. **12(10)**: p. 2574-2582.

34. Jędrzejczak-Czechowicz M, K.M., *Conjunctival allergen provocation test*. Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology, 2018. **5(4)**: p. 197-202.
35. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)*. Available from: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/rqlq.php>.
36. P., B., *Jak ocenić wynik badania spirometrycznego – zasady interpretacji i dobór wartości należnych*. Med. Prakt., 2017. **4**: p. 93–96.